ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України. Видавничий дім

№ 1 (47)
березень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635

Гастроентерологія
Гепатологія
Колопроктологія

Член-корреспондент НАМН Украины
Наталия Харченко

Колоноскопия: рациональный подход к подготовке

Читайте на сторінці **14**

Доктор медичних наук, професор
Марина Щербиніна

Об'єднуючись у пошуках ранньої діагностики раку шлунка – рятуємо життя

Читайте на сторінці **19**

Доктор медицинских наук, профессор
Сергей Ткач

Современные подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота

Читайте на сторінці **24**

Доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Звягинцева

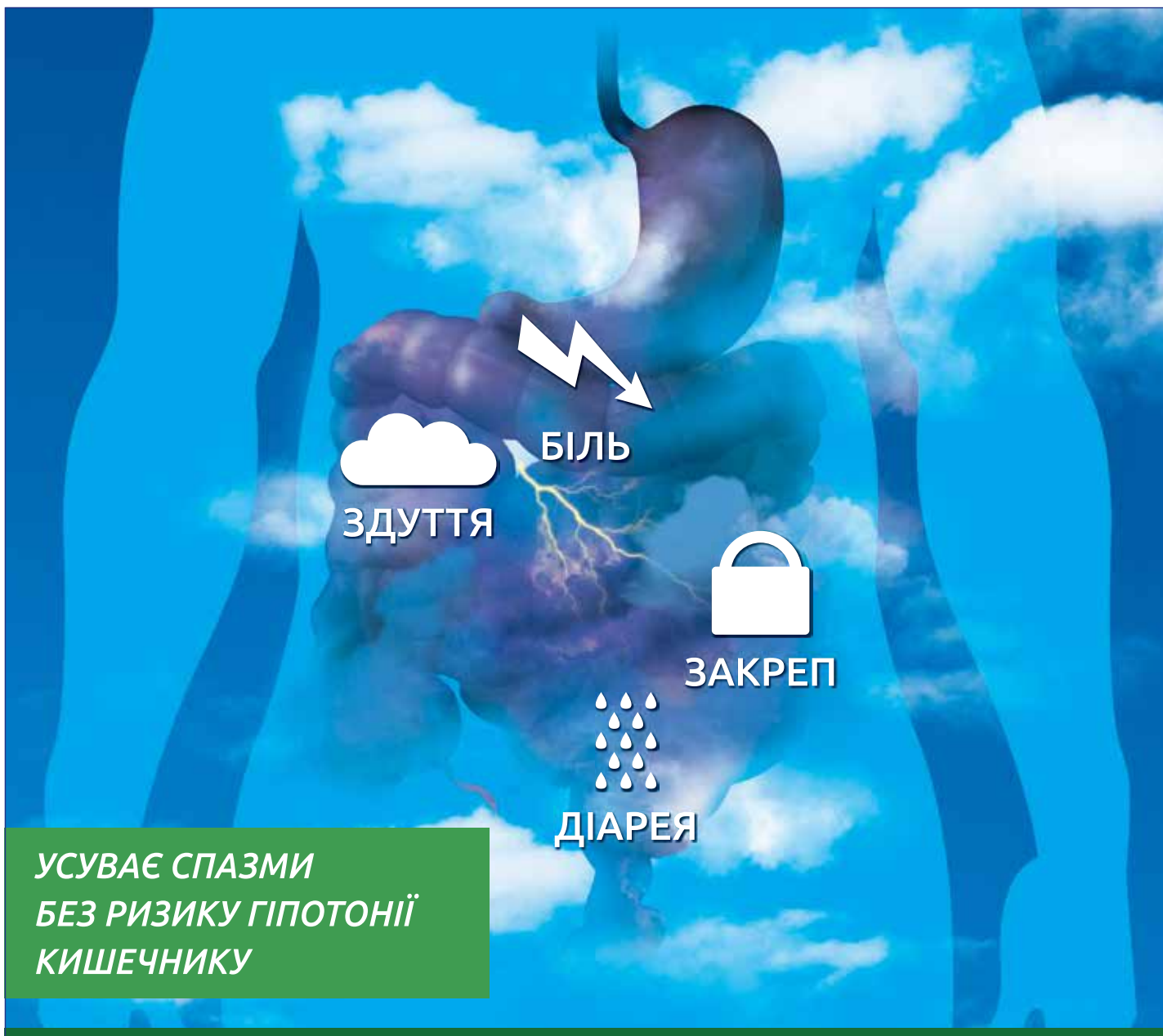
Кишечная микробиота и висцеральная боль: возможности модуляции боли при функциональных гастроинтестинальных расстройствах

Читайте на сторінці **44**

Доктор медичних наук, професор
Тамара Христич

Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості

Читайте на сторінці **48**



УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ
КИШЕЧНИКУ

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

Меверин®

Діюча речовина: 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мебеверину гідрохлорид – 200 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Код АТХ А03А А04. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечнику; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. ***Побічні реакції.*** Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:* кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання. *Порушення з боку імунної системи:* гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули по 200 мг. Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/7725/01/01 необмежений з 03.01.2018. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.01.2018 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Виходить 4 рази на рік

ХАРВОНІ / HARVONI®

ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг

HARVONI®
ledipasvir/sofosbuvir

ПЕРШИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С (ГЕНОТИП 1) F0-F4 (КОМПЕНСОВАНИЙ) У ДОРОСЛИХ

У ДОЗУВАННІ ОДНА ТАБЛЕТКА ОДИН РАЗ НА ДОБУ[1–4]

1 ДО 99% ВИЛІКОВУВАННЯ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С (генотип 1)[1-3]

Стабільно високі показники виліковування в 94–99% за результатами базових досліджень 3-ї фази[1,5-7]

2 99% ЗАВЕРШЕНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ ТРИВАЛІСТЮ ДО 12 ТИЖНІВ[1,5-7]

≤1% пацієнтів припинили лікування препаратом ХАРВОНІ через побічні реакції[1]

3 ОДНА ТАБЛЕТКА НА ДОБУ[1,4]

Спосіб застосування для більшості пацієнтів з гепатитом С (генотип 1) – 1 таблетку на добу[1]

1. HARVONI® Summary of Product Characteristics, June 2015. **2.** Рівень виліковування в 99% спостерігався в дослідженні ION-1 серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які раніше не отримували лікування та застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 12 тижнів. У дослідженнях ION показники сталої вірусологічної відповіді в 94–99% спостерігали серед пацієнтів з вірусом гепатиту С (генотип 1), які застосовували препарат ХАРВОНІ протягом 8–24 тижнів. **3.** EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Available at http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf. Accessed July 2015. EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки) визначає виліковування як досягнення сталої вірусологічної відповіді SRV12. **4.** При застосуванні препарату ХАРВОНІ пропонується режим, що передбачає прийом 1 таблетки без застосування рибавірину для більшості пацієнтів з вірусним гепатитом С (генотип 1), за виключенням пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або до чи після трансплантації печінки. **5.** *Afdhal N. et al.* // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (20). – P. 1889–1898. **6.** *Afdhal N. et al.* // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (16). – P. 1483–1493. **7.** *Kowdley K.V. et al.* // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370 (20). – P. 1879–1888.

ХАРВОНІ · Склад: *діючі речовини:* ледіпасвір, софосбувір; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру; *допоміжні речовини*. **Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ. J05A X65. **Фармакологічні властивості.** Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріону ВГС. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A, як на об'єкт свого впливу. Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатору синтезу. **Показання.** Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) в дорослих пацієнтів. Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Фармакодинаміка». **Протипоказання.** Гіперчутливість до активних компонентів або будь-якої допоміжної речовини. Сумісне застосування із розувастатином або препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*). **Побічні реакції.** Втомлюваність та головний біль, зниження рівня гемоглобіну до <10 г/дл та <8,5 г/дл протягом лікування спостерігалося в 39% та 13% пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, відповідно. Серцева аритмія – випадки важкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у випадку застосування препарату Харвоні разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливі заходи безпеки»). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30°С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. **Виробник.** Гілеад Сайєнсиз Айеленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC. **Р.П. МОЗ України:** UA/15873/01/01 від 29.03.2017. **Представник:** Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ» в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43; тел. (044) 585-00-41.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Дата оформлення: жовтень, 2016.

Торгова марка «GILEAD», логотипи «GILEAD» і «HARVONI» є торговими марками корпорації «Gilead Sciences, Inc.» або пов'язаних з нею компаній. © 2016 Gilead Sciences, Inc. Усі права застережені. AO&EM 09/16.

GILEAD

Марсель Нкуиз[1], Томас Серсте[1, 2], Мишель Бюсе[1], Жан-Пьер Мюлкей[1]

[1] Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский госпиталь Святого Петра
[2] Отдел гастроэнтерологии, панкреатологии и гепатологии, Академический госпиталь Эразма Роттердамского, Брюссельский свободный университет, Бельгия

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы

Терапия хронического вирусного гепатита С (ХВГС) продолжает совершенствоваться, и в настоящее время ее стандартом является применение безынтерфероновых схем на основе пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ППРД). Сегодня новая схема лечения на основе комбинации двух ППРД – ледипасвира 90 мг (анти-NS5A) и софосбувира 400 мг (анти-NS5B) – одобрена в Соединенных Штатах Америки и Европейском Союзе для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV). В исследованиях III фазы с участием пациентов с моноинфекцией HCV 1-го генотипа (HCV-1) и пациентов, коинфицированных HCV и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), фиксированная комбинация на основе ледипасвира и софосбувира (LDV/SOF) ассоциировалась с более высокой частотой достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель после прекращения терапии. В соответствии с предварительными данными, комбинация LDV/SOF также может быть эффективна при инфекции, вызванной HCV 4-го генотипа (HCV-4).

Хроническим вирусным гепатитом С страдает более 170 миллионов человек во всем мире [1]. Его осложнения, такие как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома, могут быть излечены посредством трансплантации печени, однако после ее проведения трансплантаты также достаточно часто реинфицируются HCV [2, 3]. Развития ассоциированной с HCV-инфекцией терминальной стадии заболевания печени, которая требует проведения трансплантации органа, и рецидива инфекции в трансплантате (который в 30% случаев вызывает его отторжение) можно избежать путем эффективного лечения HCV-инфицированных пациентов. До 2010 г. общепринятым мировым стандартом лечения таких пациентов было применение комбинации пегилированного интерферона (IFN) для подкожного введения и рибавирина (RBV) для перорального приема, что обеспечивало общую частоту излечения немногим более чем у 50% [3, 4]. Кроме того, это стандартное лечение сопровождалось рядом нежелательных явлений (например, гриппоподобным синдромом, депрессией и цитопенией – для пегилированного IFN и гемолитической анемией, сыпью, зудом и бессонницы – для RBV), приводивших к существенному снижению качества жизни пациентов [3]. В 2011 г. добавление ингибиторов протеазы к комбинированной терапии пегилированным IFN и RBV привело к повышению частоты излечения приблизительно до 65% у пациентов, инфицированных HCV-1, однако нежелательные явления и случаи прекращения лечения попрежнему были очень распространены [4-6]. В странах с низким уровнем доходов населения стандартом лечения ХВГС все еще остается терапия на основе IFN. В то же время начиная с 2012-2013 гг. в странах с высоким уровнем доходов населения терапия ХВГС вступила в новую эру применения пероральных ППРД, представляющих собой безынтерфероновые молекулы, мишенью действия для которых являются белки HCV [4, 5, 7]. Несколько ППРД (например, симепревир, софосбувир) уже активно используются в клинической практике, а другие еще оцениваются в ходе клинических исследований либо находятся в стадии разработки [4, 5, 8-10]. В октябре 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрило комбинацию LDV/SOF (торговое название – Харвони, Gilead Sciences в США (Фостер Сити, Калифорния, США) и ЕС) для лечения ХВГС [10, 11]. В этом обзоре будут обобщены современные сведения о фармакодинамике и фармакокинетике LDV/SOF, а также проанализированы результаты клинических исследований III фазы по оценке данной комбинации и представлены перспективы ее дальнейшего клинического применения.

Фармакодинамические характеристики LDV/SOF

Комбинация LDV/SOF назначается в виде одной таблетки, содержащей фиксированную дозу LDV (90 мг) и SOF (400 мг) [11].

Механизм действия

LDV активен в отношении NS5A-белка HCV, принимающего участие в его репликации, сборке и секреции. SOF представляет собой пиримидиновый нуклеотидный аналог, который ингибирует NS5B РНК-зависимую полимеразу РНК HCV – ключевой фермент, опосредующий репликацию вирусной РНК. NS5A и NS5B РНК-зависимые РНК-полимеразы HCV имеют решающее значение для его репликации [11-13].

Противовирусная активность

LDV обладает различной степенью противовирусной активности в отношении отдельных генотипов HCV [11, 12]: мощной активностью в отношении HCV-1 (HCV-1a, HCV-1b); умеренной активностью в отношении HCV-4, HCV 5-го генотипа (HCV-5) и генотипа 6a (HCV-6a); более низкой активностью в отношении HCV генотипов 2a (HCV-2a), 3a (HCV-3a) и 6e (HCV-6e) [11-14]. SOF имеет более высокую противовирусную активность, чем LDV, против всех генотипов HCV [15].

Фармакокинетические свойства LDV/SOF

Одна таблетка, содержащая фиксированную комбинацию LDV/SOF, принимается внутрь один раз в сутки (с пищей или без нее). После перорального приема одной таблетки LDV/SOF медиана пиковых плазменных концентраций LDV, SOF и GS-331007 (основной циркулирующий неактивный метаболит SOF) достигается через 4, ~1 и 4 ч соответственно [11, 12].

LDV и SOF характеризуются связыванием с белками плазмы на 99,8 и 63% соответственно, тогда как связывание GS-331007 с белками плазмы является минимальным. Медиана конечного периода полувыведения составляет 47, 0,5 и 27 ч для LDV, SOF и GS-331007 соответственно [11].

LDV метаболизируется посредством медленного окисления, а SOF метаболизируется в печени до активного метаболита GS-461203 перед дефосфорилированием в неактивный метаболит GS-331007, на долю которого приходится 85% общего системного воздействия после приема LDV/SOF. LDV выводится с желчью, а GS-331007 – с мочой [11, 12].

У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью нет необходимости в изменении дозирования LDV/SOF. Концентрации GS-331007 повышаются при тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) или при терминальной стадии болезни почек, поэтому у таких пациентов следует избегать назначения LDV/SOF [11, 12, 21].

В случае наличия у пациентов умеренной и тяжелой печеночной недостаточности также нет необходимости в модификации дозирования LDV/SOF, а демографические характеристики (возраст, масса тела, пол) и этническое происхождение не влияют на фармакокинетику LDV/SOF или GS-331007 [11, 12, 14, 21-23].

Результаты клинических исследований III фазы по оценке комбинации LDV/SOF у HCV-инфицированных пациентов

LDV/SOF у пациентов с хронической моноинфекцией HCV

LDV/SOF при хронической инфекции, вызванной HCV-1

С целью оценки терапии хронической инфекции, вызванной HVC-1, было проведено три крупных клинических исследования: ION-1, ION-2 и ION-3 (табл. 1) [9, 16, 17]. Все они представляли собой открытые рандомизированные исследования III фазы.

Цель этих исследований заключалась в оценке эффективности и безопасности фиксированной комбинации LDV/SOF в различных группах пациентов. Так, в исследовании ION-1 865 ранее не получавших лечения пациентов (16% – с ЦП, 67% – инфицированные HCV-1a) были рандомизированы для получения только LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа A), LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (группа B), только LDV/SOF на протяжении 24 недель (группа C) или LDV/SOF + RBV на протяжении 24 недель (группа D) [9]. Первичной конечной точкой являлся устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения (УВО-12), который определяется как уровень РНК HCV < нижней границы количественного определения (согласно анализу с помощью COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS, с нижней границей количественного определения 25 МЕ/мл). Показатели частоты достижения УВО-12 составили 99% (95% доверительный интервал – ДИ – 96-100), 97% (95% ДИ 94-99), 98% (95% ДИ 95-99) и 99% (95% ДИ 97-100) в группах A, B, C и D соответственно. При этом не было выявлено какого-либо повышения частоты достижения УВО-12 при одновременном приеме RBV с LDV/SOF. У трех пациентов было констатировано отсутствие вирусологического ответа: у двух из них имело место исходное наличие ассоциированных с резистентностью вариантов NS5A, в то время как у третьего больного с вирусологической неудачей – нет; один инфицированный HCV-1a пациент имел мутацию L31M, один инфицированный HCV-1b пациент – L31M и Y93H. Ассоциированных с резистентностью вариантов NS5B не было выявлено ни исходно, ни во время лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, утомляемость, бессонница и тошнота. Ни у одного из пациентов, получавших LDV/SOF на протяжении 12 недель, не возникло необходимости в прекращении приема препарата (группы A и B). Таким образом, данное исследование выявило, что комбинация LDV/SOF высокоэффективна у ранее не получавших лечения пациентов, инфицированных HCV-1.

Таблица 1. **Исследования III фазы по оценке применения LDV/SOF для лечения пациентов с хронической инфекцией, вызванной HVC-1**

Исследование	Характеристики пациентов	Режим лечения	Количество пациентов	Продолжительность (недели)	УВО-12 (%)	Рецидив (%)	LTF/WC
ION-1 [9]	Ранее не получавшие лечения	LDV/SOF LDV/SOF + RBV LDV/SOF LDV/SOF + RBV	214* 217 217 217*	12 12 24 24	210/213 (99) 211 (97) 212 (98)** 215 (99)	1/212 (<1) 0 1 (<1) 0	2/213/0 4/2 2/1 2/0
ION-2 [16]	Уже получавшие лечение	LDV/SOF LDV/SOF + RBV LDV/SOF LDV/SOF + RBV	109 111 109 111	12 12 24 24	102 (94) 107 (96) 108 (99) 110 (99)**	7 (6) 4 (4) 0 0	0/0 0/0 0/0 0/0
ION-3 [17]	Ранее не получавшие лечения	LDV/SOF LDV/SOF + RBV LDV/SOF	215 216 216	8 8 12	202 (94) 201 (93) 208 (95)	11 (5) 9 (4) 3 (1)	1/1 5/1 7/0
Япония [18]	Ранее не получавшие лечения или уже получавшие его	LDV/SOF LDV/SOF + RBV	171 170	12 12	100 98	0 1 (<1)	0***

** Один пациент был исключен из исследования из-за инфекции, вызванной HCV-4. ** Один случай отсутствия вирусологического ответа во время лечения. *** Один пациент прекратил участие в исследовании на 6-й день из-за нежелательных явлений, а один пациент выбыл из исследования на 62-й день из-за нежелательных явлений и умер на следующий день.*
УВО-12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения; LTF/WC – выбывание из последующего наблюдения / отзыв информированного согласия на участие в исследовании.

Продолжение на стр. 10.

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100 КАПСУЛ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА **Дарниця**

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживачів «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

- **ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ**[1]
- **ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ**[1]
- **ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ**[1]

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодезоксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними данними вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестазі обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: [1] Інструкція для медичного застовування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Алкоголь і рак органів травного тракту

Звіт Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (UEG)

Добре відомо, що спосіб життя чинить значний вплив на шлунково-кишковий тракт. Зокрема, вживання алкоголю є фактором ризику розвитку понад 60 хвороб, і близько 30% випадків смерті від гастроінтестинальних захворювань безпосередньо пов'язані з алкоголем. Сьогодні європейський регіон має найвищі у світі рівні захворюваності та передчасної смертності, пов'язаної з вживанням алкоголю. Вживання алкоголю є доведеним фактором ризику розвитку раку стравоходу, шлунка, підшлункової залози, печінки та колоректального раку.

Алкоголь у європейській культурі

Вживання алкоголю в Європі у 1990-х роках зменшилося, проте протягом останніх 10 років збільшилось і нині становить у середньому 9 л чистого етанолу на рік на 1 особу віком ≥15 років. Утім, у різних європейських країнах культура вживання алкоголю істотно відрізняється, і це безпосередньо впливає на онкологічну захворюваність. Найскладніша ситуація склалася у деяких країнах Східної Європи (зокрема в Україні), де перевага надається міцним спиртним напоям і поширені сурогатні алкогольні продукти, у яких внаслідок використання недосконалого процесу дистиляції міститься багато токсичного метанолу.

Наявні докази вказують на пряму кореляцію між культурою вживання алкоголю та ризиком розвитку раку, при цьому епізодичне вживання значної кількості алкоголю асоціюється з підвищеним ризиком формування злоякісних новоутворень травного тракту. Наприклад, вища частота колоректального раку в країнах Східної Європи порівняно з Францією та Італією, імовірно, пов'язана зі вживанням великої кількості алкоголю після роботи, в кінці робочого тижня, у вихідні і свята, на відміну від середземноморської традиції помірного вживання вина під час їди.

Вид алкогольного напою

У більшості досліджень не повідомлялося, що ризик виникнення раку органів травного тракту підвищує певний вид алкогольного напою, проте цей ризик, імовірно, більшою мірою пов'язаний із вином і меншою – з пивом і міцними напоями. Це може обумовлюватися вживанням великої кількості дешевого вина, яке містить інші шкідливі речовини. Останніми роками у країнах Середземномор'я вдалося зменшити споживання дешевого столового вина, що супроводжувалося значним зниженням захворюваності та смертності від раку печінки.

Кількість стандартних доз алкоголю на день

1 стандартна доза = 12,5 г чистого етанолу, що приблизно відповідає 30 г міцного спиртного напою, 100 мл вина або 250 мл пива.

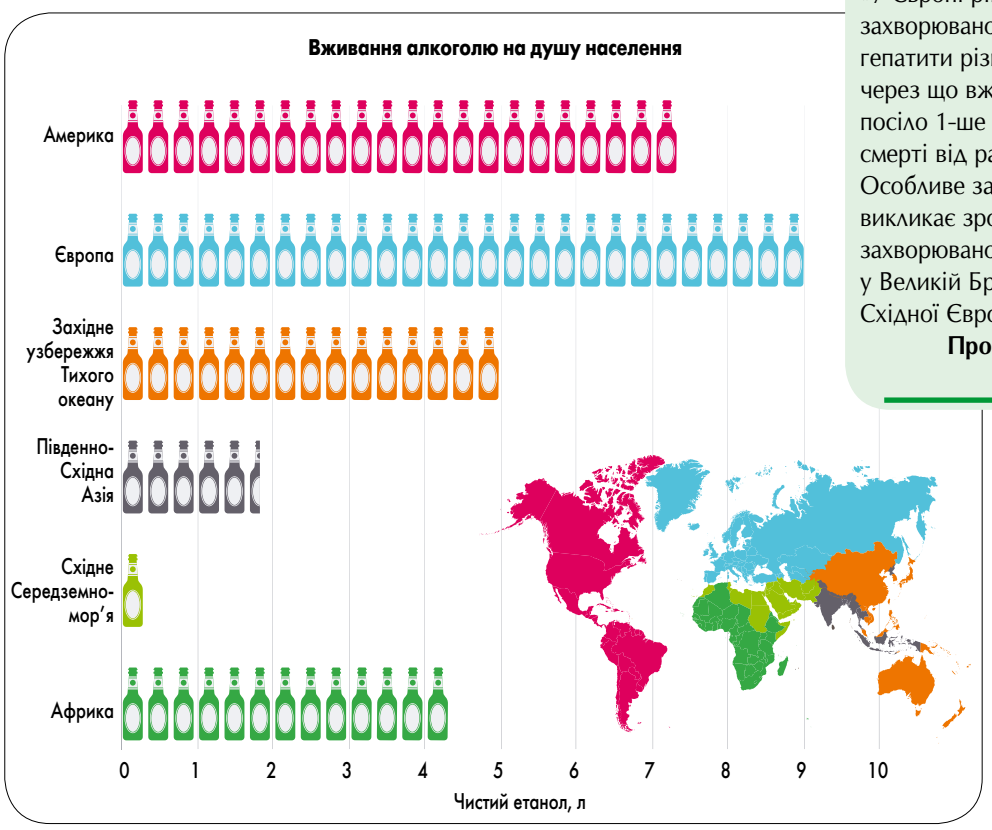
Існує думка, що помірне вживання червоного вина є корисним для здоров'я, хоча насправді будь-який рівень вживання алкоголю підвищує ризик розвитку раку. Справді, в деяких експериментах на тваринах були продемонстровані позитивні ефекти споживання помірної кількості алкогольних напоїв, особливо червоного вина. Проте у багатьох людей, які регулярно вживають алкоголь, часто виникає залежність, після чого профіль ризику стає зовсім іншим.

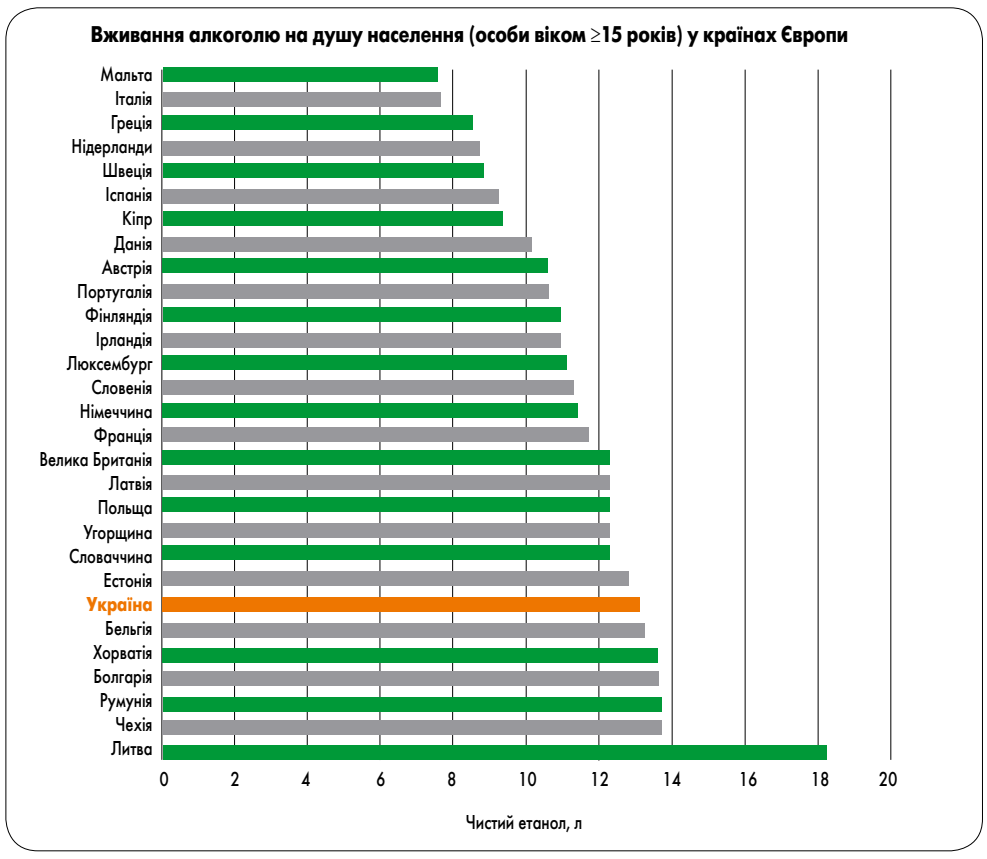
> «Дешевий алкоголь із високою концентрацією спирту в поєднанні з курінням – головна причина високої захворюваності на злоякісні новоутворення травного тракту, зокрема у Східній Європі».
>
> **Професор Маттіас Льор, експерт UEG**

Точно не відомо, чи мають напої з вищою концентрацією етанолу більший вплив на ризик розвитку раку органів травного тракту. Це питання складно досліджувати через варіабельність вмісту алкоголю у різних типах напоїв залежно від країни. Наприклад, вміст етанолу в пиві може становити від 2,3 до понад 10%, вині – від 8 до 20%, міцних напоях – від 20 до понад 40% (у деяких видах абсенту – 80%).

Забагато – це скільки?

Нещодавно проведений метааналіз, у якому вивчали дозозалежний вплив алкоголю на ризик розвитку специфічних злоякісних новоутворень, показав, що незалежно від виду алкогольного напою навіть легке вживання (до 1 стандартної дози на день) підвищує ризик виникнення раку стравоходу. Вживання до 4 доз алкоголю на день підвищує ризик формування колоректального раку, 4 дози і більше – раку шлунка, підшлункової залози та печінки.





Яким чином алкоголь викликає рак органів травного тракту?

Етанол є речовиною з доведеним канцерогенним ефектом. Нещодавно Міжнародна агенція з вивчення раку (IARC) дійшла висновку, що ацетальдегід (побічний продукт метаболізму алкоголю) також є канцерогенним для людини. Функціональні генетичні варіанти ферментів, які відповідають за метаболізм алкоголю, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку раку стравоходу та шлунка. Загалом найбільше підвищення ризику формування злоякісних новоутворень при вживанні алкоголю спостерігається у верхніх відділах дихально-травного тракту (ротова порожнина, глотка, гортань) і стравоході, натомість кореляція з раком шлунка, підшлункової залози та колоректальним раком є слабшою.

Механізми, за допомогою яких алкоголь спричиняє рак, залежать від органа. Більша частина етанолу метаболізується до ацетальдегіду в печінці, проте цей метаболізм відбувається і в інших тканинах, зокрема в епітелії ротової порожнини і стравоходу. Доведено, що пошкодження ДНК і злоякісні новоутворення ротової порожнини, стравоходу, глотки і гортані пов'язані з дією ацетальдегіду.

> «Надмірне вживання алкоголю пошкоджує різні органи тіла людини, особливо печінку. Що більше люди обмежать загальне вживання алкоголю, то більше знизиться ризик розвитку злоякісних новоутворень, зокрема раку печінки».
>
> **Тетяна Рейк, президент ELPA**

Багато людей, які вживають алкогольні напої, також є курцями. Алкоголь полегшує проникнення канцерогенів тютюнового диму в слизову оболонку верхнього відділу травного тракту, внаслідок чого підвищення ризику розвитку раку є значно більшим, ніж просто сума ризиків, асоційованих з алкоголем і курінням. Дослідження свідчать, що куріння не лише змінює бактеріальну флору ротової порожнини, а й підвищує рівень ацетальдегіду в слині.

> «У Європі рівень захворюваності на вірусні гепатити різко знизився, через що вживання алкоголю посіло 1-ше місце серед причин смерті від раку печінки. Особливе занепокоєння викликає зростання захворюваності на рак печінки у Великій Британії та країнах Східної Європи».
>
> **Професор Маркус Пек, експерт UEG**

Алкоголь також підвищує ризик розвитку раку внаслідок утворення хімічно реактивних молекул, що містять кисень, який може пошкоджувати ДНК, білки та ліпіди. У високих концентраціях алкоголь порушує здатність організму засвоювати захисні нутрієнти. Дефіцит фолату, рибофлавіну та цинку додатково підвищує ризик виникнення раку в пацієнтів, які вживають алкоголь.

Продовження на стор. 6.

Алкоголь і рак органів травного тракту

Продовження. Початок на стор. 5.

«Люди вже звикли до зон, вільних від куріння, тож цілком можливо зробити те саме з алкоголем і таким чином зменшити його доступність, рівні вживання і захворюваність на рак».
Професор Ребекка Фітцжеральд, Велика Британія

Алкоголь і рак стравоходу

Рак стравоходу (РС) – одне із найчастіших злоякісних новоутворень травного тракту, пов'язаних із вживанням алкоголю. За даними дослідження EPIC, РС становить 44% раку верхніх відділів дихально-травного тракту в чоловіків і 25% – у жінок. Майже третина (27%) випадків смерті внаслідок індукованого вживанням алкогольних напоїв раку в чоловіків викликана РС.

РС відрізняється дуже високою агресивністю та поганою виживаністю. У Великій Британії захворюваність на РС становить 9,6 на 100 тис. на рік; щорічна смертність майже така сама – 8,7 на 100 тис. П'ятирічна виживаність не перевищує 10%.

Зловживання алкоголем – це єдиний чітко доведений фактор формування езофагеальної плоскоклітинної карциноми (ЕПКК), яка уражає верхній відділ стравоходу. У Європі найвища частота ЕПКК спостерігається у північно-східних країнах, найнижча – у країнах Скандинавії. Зазвичай ЕПКК уражає людей віком 60-80 років, частіше жінок. За однакового рівня вживання алкогольних напоїв ризик розвитку ЕПКК вищий у носіїв гена *ALDH2*. У деяких регіонах Франції захворюваність на ЕПКК дуже висока, що пов'язано із вживанням кальвадосу (яблучний або грушевий бренді із французького регіону Нижня Нормандія, який отримують шляхом перегонки сидру; міцність – близько 40%).

«У Франції зміни законодавства, які не дозволяють вживання алкоголю на роботі та обмежують рекламу алкоголю, зумовили зменшення вживання алкогольних напоїв і зниження захворюваності на рак органів травного тракту».
Професор Ребекка Фітцжеральд, Велика Британія

Алкоголь і рак печінки

У європейському регіоні через хвороби печінки щорічно втрачається 2 млн 370 тис. років здорового життя у віці до 50 років – більше, ніж через рак легені, трахеї, бронхів, стравоходу, шлунка, підшлункової залози та колоректальний рак разом. До раку печінки (РП) може призвести будь-який стан, що викликає цироз печінки.

Вживання алкогольних напоїв є незалежним фактором ризику і головною причиною первинного РП. За даними нещодавнього дослідження, вживання 3-5 стандартних доз алкоголю на день підвищує ризик виникнення РП на 16%, 6 доз або більше – на 22%.

Рак печінки частіше уражає чоловіків, ніж жінок. Протягом останнього десятиліття смертність від хвороб печінки, зокрема РП, втричі знизилась у Франції та Італії, проте уп'ятеро зросла у Великій Британії та Фінляндії.

Зв'язок між вживанням алкоголю та РП є результатом канцерогенної дії ацетальдегіду і низки інших біологічних механізмів, зокрема хронічного запалення. Останнє призводить до окиснювального стресу, пошкодження ДНК і зниження рівня ретиноєвої кислоти в печінці, а також до імунних порушень, які викликають інші ускладнення та інфекції.

У випадку РП не має значення вид алкогольного напою, важлива загальна кількість алкоголю, яку людина вживає за тиждень (чи то за один день, чи рівномірно протягом тижня).

Алкоголь і рак підшлункової залози

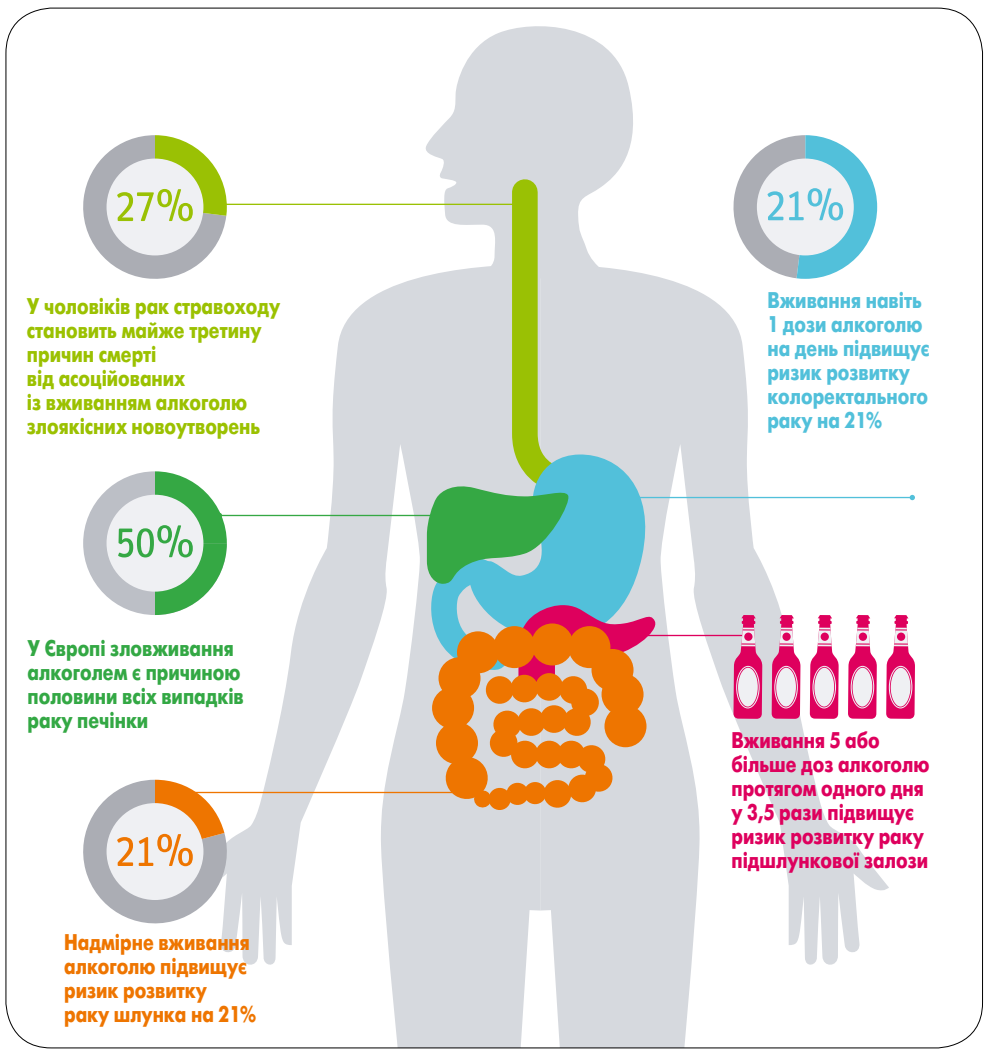
Протягом останніх 40 років тривалість життя пацієнтів з раком підшлункової залози (РПЗ) залишається на стабільно низькому рівні (5-річна виживаність 3-6%). У 2017 році смертність від РПЗ перевищила таку від раку грудної залози.

Наявні докази свідчать, що алкоголь асоціюється з РПЗ у разі надмірного вживання (≥4 стандартних доз на день); найбільше підвищення ризику спостерігається при разовому прийомі великої кількості алкоголю (>5 стандартних доз протягом дня). Ризик підвищується однаково у чоловіків і жінок.

Вживання алкоголю чітко пов'язане з іншими аспектами способу життя, які підвищують ризик виникнення РПЗ. Ними, зокрема, є куріння, зміни бактеріальної флори та нераціональне харчування, які у поєднанні зі вживанням алкогольних напоїв створюють синергічний ефект щодо розвитку РПЗ.

Дослідження показують, що у пацієнтів з генетичною схильністю до РПЗ поєднане вживання алкоголю і продуктів тютюну асоціюється з розвитком РПЗ у більш ранньому віці. Лише через 10 років після припинення куріння і вживання алкогольних напоїв ризик РПЗ знижується до такого, як в осіб, які не вживають алкоголь і не курять. Вид алкогольного напою не чинить істотного ефекту на вірогідність розвитку РПЗ, хоча в осіб, які надають перевагу пиву, захворювання розвивається раніше.

«Ризик розвитку раку експоненційно зростає з кількістю алкоголю, яку вживає людина. Вживання дози алкоголю, втричі більшої за рекомендовану, підвищує ризик формування раку стравоходу в 8 разів. Стосовно ризику розвитку раку безпечного рівня вживання алкоголю не існує».
Професор Стефан Хаас, Швеція



«Алкоголь є важливою причиною розвитку раку шлунка не лише через канцерогенну дію ацетальдегіду. Під час метаболізму алкоголю організм не може ефективно перетравлювати жири і вуглеводи, що сповільнює метаболізм і зрештою призводить до збільшення маси тіла та подальшого підвищення ризику виникнення раку».
Професор Стефан Хаас, Швеція

Алкоголь і колоректальний рак

Колоректальний рак (КРР) є найчастішим злоякісним новоутворенням травної системи. Смертність від КРР підвищується у багатьох країнах Східної Європи.

У 2007 році IARC додала КРР до списку злоякісних новоутворень, причинно пов'язаних із вживанням алкоголю. На відміну від більшості інших неоплазій травного тракту, асоційованих із вживанням алкогольних напоїв, ризик КРР підвищується навіть за легкого їх вживання (на 21% при вживанні 1-4 стандартних доз на день). У разі надмірного вживання (>4 доз на день) ризик КРР зростає на 52%.

Дотепер не відомо, чи різним є вплив алкоголю на товсту та пряму кишку. У деяких дослідженнях повідомлялось про сильнішу кореляцію з ризиком розвитку раку товстої кишки, натомість в інших роботах ризик виникнення раку прямої кишки внаслідок вживання алкоголю був порівнянним або навіть вищим. У жінок дозозалежний зв'язок вживання алкоголю і КРР є менш чітким порівняно з таким у чоловіків. У дослідженні EPIC було встановлено, що вірогідність розвитку КРР серед осіб, які вживають алкоголь або робили це в минулому, становить 17% у чоловіків і 4% у жінок. Залежності між видом алкогольних напоїв і ризиком розвитку КРР не продемонстровано.

Алкоголь і рак шлунка

Рак шлунка (РШ) посідає 5-те місце за поширеністю серед усіх злоякісних новоутворень. Найвища захворюваність на РШ реєструється у Європі й Азії.

Рак шлунка частіше діагностується в осіб старшого віку і приблизно вдвічі частіше в чоловіків, ніж у жінок. Хронічне зловживання алкогольними напоями, особливо в поєднанні з курінням, асоціюється зі значним підвищенням ризику РШ, майже таким самим, як і КРР.

Дослідження за участю понад 500 тис. дорослих осіб показало, що вживання ≥4 стандартних доз алкоголю на день удвічі підвищує ризик розвитку РШ протягом наступних 10 років порівняно з таким у разі легкого вживання (≤1 дози на день).

«Нам відомо багато причин, що сприяють виникненню колоректального раку, і однією з таких причин є вживання алкоголю. Змінювати спосіб життя завжди складно, але першим кроком на шляху подолання шкідливої звички має бути усвідомлення особистої відповідальності за своє здоров'я».
Йоланта Гор Бут, засновник EuropaColon

За даними Американського інституту дослідження раку (AICR) і Всесвітнього фонду дослідження раку (WCRF), приблизно кожному 7-му випадку РШ можна запобігти, якщо вживати не більше 3 стандартних доз алкоголю на день, обмежити вживання оброблених продуктів з червоного м'яса та підтримувати нормальну масу тіла.

За даними досліджень, ризик розвитку РШ, на відміну від інших злоякісних новоутворень травного тракту, найбільше підвищує вживання пива.

Список літератури знаходиться в редакції.

Alcohol and Digestive Cancers Across Europe: Time for Change. UEG Report, 2017.

Підготував ***Олексій Терещенко***

X7 вищий

Ризик померти з причин, пов'язаних із вживанням алкоголю, у країнах Східної Європи у 7 разів вищий порівняно з таким у країнах Середземномор'я

Коментар ЗУ

Основний висновок звіту UEG про вплив алкоголю на ризик виникнення раку органів травного тракту полягає в тому, що лише повна відмова від вживання алкогольних напоїв дозволяє виключити внесок цього важливого фактора у підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень стравоходу, шлунка, підшлункової залози, печінки і товстої кишки. На жаль, у пацієнтів з алкогольною залежністю профілактичні можливості обмежуються їх низькою мотивацією. Тому для отримання оптимального результату в осіб, які вживають алкоголь, необхідно використовувати всі наявні можливості зниження онкологічного ризику.

Метаболізм етанолу здійснюється переважно в печінці, і саме в цьому органі відбуваються перші та найтяжчі зміни внаслідок хронічного вживання алкоголю. Отже, медикаментозна гепатопротекція є одним з основних компонентів патогенетичної терапії алкогольної хвороби печінки. Утім, серед широко застосовуваних гепатопротекторів (урсодезоксихолевої кислоти – УДХК, есенціальних фосфоліпідів, адеметіоніну та розторопші плямистої) лише УДХК має виражені канцеропревентивні властивості.

УДХК – це природна третинна жовчна кислота, позбавлена цитотоксичної дії. УДХК сприяє усуненню холестазу, який часто супроводжує алкогольну хворобу печінки, чинить прямий гепатопротекторний, холелітолітичний та імуномодулювальний ефекти.

У контексті профілактики раку органів травного тракту дуже важливо, що превентивна дія УДХК не обмежується печінкою.

Так, УДХК зменшує проліферацію клітин аденом і аденокарцином товстої кишки шляхом регуляції окисного стресу, інгібування циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), зниження експресії протоонкогенного білка c-Myc і циклінзалежної кінази CDK6 (E.-K. Kim et al., 2017; S. Khare et al., 2008; R. Peiro-Jordan et al., 2012).

Цитотоксичні жовчні кислоти, як-от деоксихолева кислота, підвищують активність транскрипційого фактора NF-κB і білка AP-1, що сприяє формуванню стравоходу Барретта – облігатного передракового стану. УДХК нівелює ці ефекти деоксихолевої кислоти, а також підвищує активність ЦОГ-2 та інгібує фосфорилювання IKK-α/β і ERK1/2, що захищає нормальні клітини стравоходу від апоптозу та злоякісної трансформації (M.M. Abdel-Latif et al., 2016).

Канцерогенез у шлунку УДХК пригнічує за допомогою модулювання сигнального шляху MEK/ERK. Зокрема, УДХК посилює фосфорилювання MEK1/2 та ERK1/2, що викликає аптоптоз і аутофагічну загибель клітин аденокарциноми шлунка (S.C. Lim et al., 2012).

У клітинах підшлункової залози УДХК знижує рівні активних форм кисню, зменшує фосфорилювання STAT3 та експресію пероксиредоксину II, нормалізує співвідношення E-/N-кадгерину та зменшує експресію стать-детермінувального регіону Y-box 2 (Sox2), що в результаті пригнічує епітеліально-мезенхімальний перехід і формування стовбурових ракових клітин.

Превентивна дія УДХК щодо гепатоцелюлярної карциноми реалізується через зменшення деградації DLC1 протеасомами (G.E. Chung et al., 2011), підвищення експресії Bax і зменшення експресії Bcl-2, активації сигнального шляху p35–каспаза 8 і зменшення продукції активних форм кисню (S.C. Lim et al., 2012; S. Kapoor, 2012).

Вищезазначені механізми дії дозволяють вважати УДХК не лише гепатопротектором, а й таргетним метаболічним агентом, здатним прицільно впливати на молекулярні мішені, задіяні на різних етапах онкогенезу.

Розвиток злоякісних новоутворень травного тракту – це зазвичай тривалий процес, що відбувається протягом років. Відтак істотний канцеропрофілактичний ефект УДХК імовірно також буде потребувати тривалого прийому відповідного препарату, а отже і значних витрат. З позицій фармакоекономіки на увагу лікарів заслуговує той факт, що в Україні вже виробляється препарат УДХК – **Урсохол®** («Фармацевтична фірма «Дарниця»). Завдяки орієнтованій на українського споживача ціновій політиці високоякісний препарат УДХК **Урсохол®** успішно конкурує за вартістю із закордонними аналогами і за наявності показань може бути включений у програми тривалої профілактики раку органів травного тракту.

«Докази свідчать, що легке, помірне й надмірне вживання алкоголю підвищує ризик розвитку раку органів травного тракту. Тож органи охорони здоров'я і безпосередньо лікарі мають застосувати всі засоби, щоб суспільство усвідомлювало цей ризик і люди робили більш інформований вибір стосовно звички вживати алкоголь».

Професор Тієррі Пончон, голова комітету зі зв'язків із громадськістю UEG

Середньозважені ціни на імпортні та вітчизняні препарати УДХК станом на січень 2018 р.*

Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 247,58
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), таблетки 250 мг № 100	1 007,73
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	871,74
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	682,52
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	574,83
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	447,32

** Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон»).*

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

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**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Олена Терещенко**

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

Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу ..... **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження ..... **(044) 364-40-28**

Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
Підписано до друку 20.03.2018 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14867-3838Р 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.

сінево
synevo

АНАЛІЗ — НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ

ЗРОБИ ХІД РАЗОМ З «СІНЕВО»

HCV, АНТИТІЛА СУМАРНІ (ГЕПАТИТ С)

ВИКЛЮЧІТЬ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ HCV, АНТИТІЛА СУМАРНІ!

Дослідження доступне більше ніж у 200 центрах в Україні!

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів www.synevo.ua Call-центр для лікарів(044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Алкоголь і рак органів травного тракту 5-6
Переваги комбінованого пробіотика Опефера у профілактиці та лікуванні ожиріння (експериментальне обґрунтування)
Т.М. Фалалєєва 36-37
Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці
Л.С. Бабінець, О.Р. Шайген, Г.О. Хомин 56
Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк 57-59

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Об'єднуючись у пошуках ранньої діагностики раку шлунка – рятуємо життя
М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун 19
Значення pH у полегшенні симптомів та ефективному лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби
А. Гасьоровська 20-21
Современные подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота
С.М. Ткач, Н.М. Мирзабаева 24-27
Эффективная терапия кислотозависимых заболеваний: в фокусе – пантопразол 29
Калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз у патогенезі хронічного панкреатиту в коморбідності з цукровим діабетом
Л.С. Бабінець, У.М. Захарчук 35
Маастрихтский консенсус V: персонифицированный подход к эрадикационной терапии с учетом региональных особенностей Украины
О.А. Бондаренко, А.Н. Агибалов 39-40
Кишечная микробиота и висцеральная боль: возможности модуляции боли при функциональных гастроинтестинальных расстройствах
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай 44-47

ГЕПАТОЛОГІЯ

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы
М. Нкуиз, Т. Серсте, М. Бюсе и др. 3, 10-12
Можливості гепатопротекції при медикаментозному ураженні печінки у дітей
В.С. Березенко 13
Лекарственные повреждения печени
О.В. Швец. 16-18
Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою
О.М. Бака, Н.В. Динник, Е.Г. Манжалій та ін. 31-34
Опыт применения рекомбинантного тромбопоэтина человека (rh-TPO) для коррекции тромбоцитопении у больных циррозом печени, ассоциированным с HCV-инфекцией
Л.В. Мороз 43
Сучасний алгоритм діагностики і тактика лікування неалкогольної жирової хвороби печінки
Н.В. Динник 52-55
Застосування лактулози у лікуванні печінкової енцефалопатії: зниження вмісту аміаку, проносний ефект, корекція дисбіозу 60

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Колоноскопия: рациональный подход к подготовке
Н.В. Харченко, И.Я. Лопух 14-15

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк 48-51

АНОНС

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

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XX НАЦІОНАЛЬНА ШКОЛА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ, ГЕПАТОЛОГІВ УКРАЇНИ «ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ»

29-30 березня, м. Київ

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

У рамках симпозіуму обговорюватимуться питання профілактики, діагностики та лікування функціональних, кислотозалежних захворювань, діагностики та лікування захворювань печінки та кишечнику.

Працюватимуть секції «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам», «Секція з ендоскопії», «Академія здорового харчування», де висвітлюватимуться питання профілактичного та дієтичного харчування хворих з різноманітною патологією.

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

Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.

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

Контакти
Тел.: (044) 432-04-73; e-mail: gastro_endo@ukr.net

Марсель Нкуиз[1], Томас Серсте[1, 2], Мишель Бюсе[1], Жан-Пьер Мюлкей[1]

[1] Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский госпиталь Святого Петра
[2] Отдел гастроэнтерологии, панкреатологии и гепатологии, Академический госпиталь Эразма Роттердамского, Брюссельский свободный университет, Бельгия

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы

Продолжение. Начало на стр. 3.

В исследование ION-2 было включено 440 пациентов, у которых предшествующая терапия не привела к излечению (уже получавшие лечение); у 20% из них был диагностирован ЦП, а 79% были инфицированы HCV-1a [16]. Они были рандомизированы для получения LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа I), LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (группа II), LDV/SOF на протяжении 24 недель (группа III) или LDV/SOF + RBV на протяжении 24 недель (группа IV). Частота достижения УВО-12 составила 94% (95% ДИ 87-97) в группе I; 96% (95% ДИ 91-97) в группе II; 99% (95% ДИ 95-100) в группе III; 99% (95% ДИ 95-100) в группе IV. В группе 12-недельного лечения в подгруппе пациентов с ЦП отмечалось умеренное снижение частоты достижения УВО-12 по сравнению с пациентами без ЦП, в то время как в группе пациентов, получавших лечение в течение 24 недель, не было выявлено различий в частоте достижения УВО-12 между пациентами с ЦП и без такового. Следует отметить, что дизайн этого исследования не был специально разработан для того, чтобы сравнивать показатели частоты достижения УВО-12 между типами лечения или его продолжительностью. Рецидивы наблюдались только у тех пациентов, которые получали 12-недельное лечение, в отличие от пациентов, которые получали лечение в течение 24 недель. Из семи пациентов с рецидивом в группе, получавшей лечение LDV/SOF на протяжении 12 недель, четверо исходно имели ассоциированные с резистентностью варианты NS5A. Из четырех пациентов с рецидивом в группе, получавшей LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель, ассоциированные с резистентностью варианты NS5A были исходно обнаружены у двоих больных. Что же касается NS5B, то ни один из его вариантов, ассоциированных с резистентностью, не был выявлен ни исходно, ни во время лечения. Таким образом, в исследовании ION-2 было установлено, что комбинация LDV/SOF характеризуется высокой эффективностью у тех инфицированных HCV-1 пациентов, у которых было неэффективно предшествующее стандартное лечение.

В исследование ION-3 было включено 647 ранее не получавших лечения пациентов без ЦП, которые были рандомизированы для получения LDV/SOF на протяжении 8 недель (группа F), LDV/SOF + RBV на протяжении 8 недель (группа G) или LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа H) [17]. Частота достижения УВО-12 составила 94% (95% ДИ 90-97) в группе F, 93% (95% ДИ 89-96) в группе G и 95% (95% ДИ 92-98) в группе H. По данным апостериорного анализа, в подгруппе пациентов с уровнем РНК HCV <6 млн МЕ/мл частота достижения УВО-12 составила 97% у пациентов, получавших лечение только комбинацией LDV/SOF на протяжении 12 недель, 96% – при приеме LDV/SOF + RBV на протяжении 8 недель и 96% – при приеме LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель [15,27]. Из 647 пролеченных пациентов у 23 (3,5%) возник рецидив. Ассоциированные с резистентностью варианты NS5A присутствовали у 15 пациентов на момент рецидива (а исходно – у 9 из 15 пациентов, или 60%). Ни исходно, ни во время лечения не были обнаружены ассоциированные с резистентностью варианты NS5B. Результаты данного исследования позволили заключить, что инфицированные HCV-1 пациенты без ЦП, которые в течение 8 недель получали комбинацию LDV/SOF, достигали высокой частоты УВО-12.

Проведенное в Японии открытое многоцентровое исследование III фазы включало как ранее не получавших лечения пациентов, так и уже получавших его больных (n=341) (табл. 1), которые были рандомизированы для лечения LDV/SOF на протяжении 12 недель (группа I) или LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (группа II) [18]. В целом 171 пациент был включен в группу I и 170 пациентов – в группу II. УВО-12 был достигнут у 171 (100%) пациента (83/83 ранее не леченных и 88/88 уже получавших лечение) на фоне терапии LDV/SOF и у 167 из 170 (98%) пациентов (80/83 ранее не получавших лечения и 87/87 уже получавших его), которые принимали LDV/SOF + RBV. Из 170 пациентов, получавших лечение LDV/SOF + RBV, два пациента (1,2%), у которых имел место ЦП, прекратили терапию из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах оказались назофарингит и головная боль, а в группе LDV/SOF + RBV – анемия. Из 76 пациентов, которые исходно имели ассоциированные с резистентностью варианты NS5A, 75 (99%) достигли УВО-12. Таким образом, это исследование выявило, что фиксированная комбинация LDV/SOF является высокоэффективным вариантом лечения японских пациентов с инфекцией, вызванной HCV-1.

Исследования ION и вышеупомянутое японское исследование демонстрируют, что комбинация LDV/SOF характеризуется высокой эффективностью в отношении HCV-1-инфекции как у пациентов, не проходивших курс лечения, так и у тех, кто уже получал терапию. В исследованиях ION УВО-12 был достигнут у 1456 из 1518 больных (95,9%) [9, 16, 17]. Более того, пациенты с компенсированным ЦП и без такового достигали аналогично высоких показателей УВО-12 (см. раздел «Влияние на эффективность лечения отрицательных предикторов УВО, установленных при применении терапии на основе IFN»). Рецидивы возникали крайне редко (2%) и имели место у 5, 2 и 0,2% пациентов, получавших LDV/SOF на протяжении 8, 12, и 24 недель соответственно. Результаты японского исследования выявили аналогичный паттерн показателей частоты достижения УВО. Лечение хорошо переносилось, а наиболее распространенные нежелательные эффекты (тошнота, головная боль, бессонница и анемия) чаще возникали при добавлении RBV к LDV/SOF.

LDV/SOF при хронической инфекции, вызванной HCV-3

В открытом исследовании II фазы ELECTRON-2 одна из групп включала пациентов с инфекцией, вызванной HCV-3 [29, 30]. В этой группе ранее не получавшие лечения пациенты были рандомизированы для получения только LDV/SOF в течение 12 недель (n=25, группа A) либо LDV/SOF + RBV в течение 12 недель (n=26, группа B), а уже получавшим терапию больным назначалось лечение LDV/SOF + RBV на протяжении 12 недель (n=50, группа C). Частота достижения УВО-12 составила 64 и 100% в группах A и B соответственно, и 82% в группе C. Это свидетельствует о том, что комбинация LDV/SOF, вероятно, менее эффективна при инфекции, вызванной HCV-3; такой результат был ожидаем с учетом того, что 50%-ная эффективная ингибирующая концентрация (EC_{50}) данной комбинации в отношении HCV-3 была очень высокой в сравнении с HCV-1 (см. исследования ION) [9, 16, 17]. В настоящее время неясно, увеличилась ли бы частота достижения УВО-12 у данной категории пациентов в ходе более крупных исследований. Возможно, вариантом для изучения в дальнейших исследованиях могло бы стать сочетание LDV/SOF с препаратами, воздействующими на другие частицы HCV.

LDV/SOF у инфицированных HCV-1 или HCV-4 пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и пациентов, перенесших трансплантацию печени

Число исследований по оценке эффективности и безопасности ППРД у пациентов с прогрессирующим ЦП и пациентов, перенесших трансплантацию печени, является недостаточным [33-35].

Эффективность и безопасность LDV/SOF в лечении хронической HCV-инфекции и прогрессирующего заболевания печени была оценена в ходе открытого исследования II фазы (табл. 2) у пациентов с декомпенсированным ЦП или у больных с рецидивом заболевания после трансплантации (идентификационный номер в базе Clinicaltrials.gov – NCT01938430, исследование SOLAR-1) [34].

Исследование включало две когорты. Когорта A состояла из пациентов с ЦП и прогрессирующим заболеванием печени. В пределах этой когорты были идентифицированы две отдельные группы: пациенты с ЦП класса B согласно классификации Чайлда – Пью (балльная оценка от 7 до 9) и пациенты с ЦП класса C (балльная оценка от 10 до 12). Вторая когорта (когорта B) включала пациентов, у которых после перенесенной трансплантации печени был диагностирован рецидив HCV-инфекции. В этой «посттрансплантационной» когорте было идентифицировано пять отдельных групп: пациенты без цирроза и с различными степенями фиброза печени (от F0 до F3); пациенты с фиброзирующим холестатическим гепатитом и пациенты с ЦП класса A, B и C согласно классификации Чайлда – Пью. Все пациенты в обеих когортах были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения LDV/SOF (на протяжении 12 или 24 недель) + RBV (в течение 12 или 24 недель).

В когорту A (пациенты, которым не проводилась трансплантация печени) было рандомизировано 108 человек (два пациента были инфицированы HCV-4) [34]. Показатель балльной оценки по шкале Чайлда – Пью варьировал от 7 до 12 баллов. Подавляющее большинство пациентов в этой когорте имели асцит и энцефалопатию. Был предложен режим приема RBV с повышением дозы. Показатели частоты достижения УВО оказались аналогичными при применении 12- или 24-недельного курса лечения LDV/SOF + RBV. В группе пациентов с ЦП класса B по классификации Чайлда – Пью УВО-12 был достигнут у 87% (группа 12-недельного лечения) и 89% (группа 24-недельного лечения) пациентов. В группе пациентов с ЦП класса C по классификации Чайлда – Пью УВО-12 был достигнут у 86% (группа 12-недельного лечения) и 90% (группа 24-недельного лечения) пациентов. В обеих группах частота достижения УВО-12 была ассоциирована с улучшением показателей концентрации билирубина и альбумина и балльной оценки в модели терминальной стадии заболевания печени. Серьезные нежелательные явления отмечались у 30 пациентов. Достигнутые показатели УВО были оценены, как высокие, с учетом того, что данная популяция пациентов имела прогрессирующее заболевание печени и в большинстве случаев анемию, печеночную энцефалопатию и перитонеальное кровоизлияние. Шесть пациентов в этой группе умерли во время исследования, преимущественно по причине септического шока. При этом не было выявлено прямой взаимосвязи между этими смертельными исходами и лечением. Во время лечения не наблюдалось ни одного случая вирусологической неэффективности.

В когорте B (пациенты, перенесшие трансплантацию печени) 223 пациента были рандомизированы для получения 12- или 24-недельного курса лечения (3 пациента были инфицированы HVC-4) [34]. Всем им трансплантация печени была проведена более чем за 3 мес до начала исследования. Каких-либо межлекарственных взаимодействий с принимаемыми пациентами иммуносупрессантами (такролимусом или циклоспорином) не ожидалось. У пациентов с посттрансплантационным ЦП и показателями балльной оценки по шкале Чайлда – Пью, соответствующими классу B или C, было предложено использовать схему лечения с повышением дозы RBV (как и в когорте A). Подавляющее большинство пациентов (от 78 до 90% в зависимости от группы) ранее проходили лечение по поводу HCV-инфекции. Показатели частоты достижения УВО-12 составили 96% (группа 12-недельного лечения) и 98% (группа 24-недельного лечения) у пациентов с фиброзом печени в стадии F0-F3. Все пациенты

Таблица 2. **Частота достижения УВО-12 на фоне применения комбинации LDV/SOF + RBV у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и пациентов, перенесших трансплантацию печени**

Исследование	Продолжительность лечения, количество пациентов	Частота достижения УВО-12	95% ДИ	Вирусный прорыв/рецидив
SOLAR-1 [34]				
Ожидающая трансплантации когорта A				
CTP B	12 недель (n=30)	26/30 (87)	72-95	0/3
	24 недели (n=29)	24/27 (89)	74-97	0/1
CTP C	12 недель (n=23)	19/22 (86)	68-6	0/1
	24 недели (n=26)	20/23 (87)	70-96	0/2
Когорта B – пациенты, перенесшие трансплантацию печени				
Без цирроза	12 недель (n=55)	53/55 (96)	89-99	0/2
Группа III	24 недели (n=56)	56/56 (98)	92-100	0/0
CTP A	12 недель (n=26)	25/26 (96)	83-100	0/0
Группа IV	24 недели (n=25)	24/25 (96)	82-100	0/0
CTP B	12 недель (n=26)	22/26 (85)	68-95	0/1
Группа V	24 недели (n=26)	23/26 (88)	73-97	0/0
CTP C	12 недель (n=5)	3/5 (60)	19-92	0/2
Группа VI	24 недели (n=4)	3/4 (75)	25-99	0/1
Фиброзирующий холангит	12 недель (n=4)	4/4 (100)	47-100	0/0
Группа VII	24 недели (n=2)	2/2 (100)	22-100	0/0
SOLAR-2 [36]				
Перенесшие трансплантацию	12 недель (n=86)	82/86 (95)	НП	НП/1
(F0–F3 + CTP A)	24 недели (n=82)*	64/65 (98)	НП	НП/0
Ожидающие трансплантации	12 недель (n=78)	61/72 (85)	НП	НП/7
(CTP B/C)	24 недели (n=82)*	60/68 (88)	НП	НП/2

**27 пациентов в группе 24-недельного лечения не достигли УВО-12; 10 пациентов не соответствовали критериям включения (7 пациентов, перенесших трансплантацию печени, + 3 пациента без критериев включения) и были исключены.*
CTP A, B, C – класс A, B и C по классификации Чайлда – Туркотта – Пью; F – шкала балльной оценки фиброза согласно классификации METAVIR; НП – не применимо.

с фиброзирующим холестатическим гепатитом достигли УВО-12. У пациентов с ЦП класса А по классификации Чайлда – Пью частота достижения УВО-12 составляла 96% (как в группе 12-недельного, так и 24-недельного лечения). У пациентов с прогрессирующим ЦП показатель частоты достижения УВО составил 85% (группа 12-недельного лечения), а у пациентов с ЦП класса В согласно классификации Чайлда – Пью – 83% (группа 24-недельного лечения). У пациентов с ЦП класса С согласно классификации Чайлда – Пью показатели частоты достижения УВО составили 60% (группа 12-недельного лечения) и 67% (группа 24-недельного лечения). Серьезные нежелательные явления отмечались у 44 пациентов и в основном были представлены одышкой и перитонеальным кровоизлиянием. В этой группе во время исследования умерло четверо пациентов, преимущественно в связи с осложнениями ЦП. Исследователи констатировали отсутствие прямой взаимосвязи между этими смертельными исходами и лечением.

Таким образом, у пациентов с ЦП, ассоциированным с инфицированием HCV-1 и HCV-4, применение LDV/SOF + RBV в течение 12 недель приводило к высоким показателям частоты достижения УВО-12 даже в контексте прогрессирующего заболевания печени. У пациентов с посттрансплантационным рецидивом HCV-инфекции лечение LDV/SOF + RBV было ассоциировано с высокой частотой достижения УВО-12 независимо от степени тяжести заболевания печени. При этом увеличение продолжительности лечения до 24 недель не приводило к повышению частоты ответа. Применение LDV/SOF + RBV на протяжении 12 или 24 недель в целом хорошо переносилось; при этом отмечались низкие показатели частоты развития связанных с приемом лекарственных препаратов нежелательных явлений или случаев прекращения лечения. Таким образом, комбинация LDV/SOF + RBV представляет собой перспективный вариант лечения в рассматриваемой клинической ситуации.

Еще одно открытое многоцентровое рандомизированное исследование II фазы – SOLAR-2 (табл. 2) – оценивало эффективность и безопасность фиксированной комбинации LDV/SOF в лечении хронической инфекции, вызванной HCV-1 или HCV-4, у пациентов с декомпенсированным ЦП или рецидивом инфекции после трансплантации [36]. В него было включено 328 пациентов (более 90% из них – лица европеоидной расы, преимущественно мужчины, средний возраст – 60 лет). У большинства из них была выявлена инфекция HCV-1 (примерно у половины вызванная вирусом генотипа 1a и у 40% –1b), а 10% имели инфекцию HCV-4; при этом 80% участников исследования ранее уже получали лечение. Все пациенты были рандомизированы для ежедневного получения LDV/SOF + RBV на протяжении 12 или 24 недель. Одна группа включала 168 перенесших трансплантацию печени пациентов с фиброзом в стадии от F0 до F3 или имевших компенсированный цирроз (класс А по шкале Чайлда – Пью), которые получали лечение в течение 12 (n=86) или 24 недель (n=82). Вторая группа включала 160 ожидающих трансплантации печени либо уже перенесших ее пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В или С по классификации Чайлда – Пью), получавших лечение в течение 12 (n=78) или 24 недель (n=82). Частота достижения УВО-12 у перенесших трансплантацию печени пациентов без цирроза или больных с компенсированным ЦП составила 95% в группе 12-недельного лечения и 98% – в группе 24-недельного лечения. Среди ожидающих трансплантации печени либо уже перенесших ее пациентов с декомпенсированным циррозом частота достижения УВО-12 составила 85% в группе 12-недельного лечения и 88% – в группе 24-недельного лечения. В когорте пациентов, инфицированных HCV-4, частота достижения УВО-12 в группе без ЦП или с компенсированным ЦП составила 10/11 (91%) при 12-недельном лечении и 7/7 (100%) – при лечении в течение 24 недель. Только у 4 из 7 (57%) пациентов с более тяжелым заболеванием печени было констатировано излечение на протяжении 12 недель в сравнении с 6 из 7 (86%) пациентов – при лечении в течение 24 недель. Достижение УВО-12 было ассоциировано с улучшением функции печени, приводившим к снижению балльной оценки по классификации Чайлда – Пью: от класса В до класса А у 35% пациентов, от класса С до класса В – у 48% пациентов и до класса А – у 5% пациентов. Исследование включало пациентов с нарушенной функцией печени. Это обстоятельство могло объяснять тот факт, почему о серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 15% пациентов с ЦП класса А по классификации Чайлда – Пью и у 28% пациентов с ЦП класса В/С. Комбинация LDV/SOF хорошо переносилась, и случаи прекращения лечения были крайне редки. Было зафиксировано 10 случаев смерти (3 – у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и 7 – в группах пациентов, ожидающих трансплантации / уже перенесших ее), но при этом ни один случай смерти не был связан с лечением.

Таким образом, фиксированная комбинация LDV/SOF + RBV обеспечивает высокую частоту достижения УВО-12 у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и пациентов, перенесших трансплантацию. Пациенты, участвовавшие в исследованиях SOLAR-1 и SOLAR-2, при применении комбинации LDV/SOF достигли сопоставимой высокой эффективности лечения [34, 36]. Эти пациенты ранее не могли получать режимы терапии на основе IFN, а комбинированное лечение снизило вероятность рецидива HCV-инфекции после трансплантации органа.

LDV/SOF у пациентов с хронической коинфекцией HCV/ВИЧ

С целью оценки эффективности и безопасности лечения ХВГС у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ на фоне применения LDV/SOF было проведено два исследования: одно исследование II фазы – ERADICATE – и одно III фазы, ION-4 (табл. 3) [19, 20].

В исследовании ERADICATE оценивалась частота достижения УВО после 12-недельного лечения фиксированной комбинацией LDV/SOF у пациентов, коинфицированных HCV-1. Оно включало 50 участников, из которых ~80% имели традиционно сложный для лечения подтип 1a [19]. Все участники ранее не получали лечения. Большинство пациентов составляли мужчины, >80% – афроамериканцы. Медиана их возраста – 58 лет. У большинства пациентов отмечалась высокая вирусная нагрузка HCV. Около четверти больных имели прогрессирующий фиброз печени (стадия F3); пациенты с ЦП (стадия F4) были исключены из исследования.

Включенные в исследование пациенты имели сохранную иммунную функцию без признаков синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Тринадцать пациентов пока не получали антиретровирусную терапию (АРТ) и имели стабильное количество CD4 Т-клеток и уровень РНК ВИЧ <500 копий/мл или количество CD4 клеток >500 клеток/мм^3 (медиана – 687 клеток/мм^3). Остальные 37 пациентов уже получали АРТ с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и медианой количества CD4 клеток, равной 576 клеток/мм^3. АРТ включала применение тенофовира/эмтрицитабина, преимущественно с эфавирензом, ралтегравиром или рилпивирином в качестве третьего антиретровирусного препарата (АРП).

Общая частота достижения УВО-12 составила 98%: 100% у не получавших АРТ пациентов и 97% у пациентов на фоне АРТ [19]. Единственным участником с установленной согласно протоколу вирусологической неэффективностью терапии оказалась 63-летняя афроамериканка с инфекцией HCV-1b, легким фиброзом печени и количеством CD4, равным 395 клеток/мм^3. Она имела неопределяемую вирусную нагрузку HCV на момент завершения 12-недельного курса лечения, но спустя 2 недели у нее возник рецидив. В ходе исследования с использованием метода глубокого секвенирования была выявлена единственная мутация – Y93H в участке NS5A.

Комбинация LDV/SOF характеризовалась безопасностью и хорошей переносимостью. Наиболее частые нежелательные явления включали утомляемость, боль, диарею, запор и головную боль.

Таблица 3. **LDF/SOF при коинфекции HCV/ВИЧ: частота достижения УВО-12 в зависимости от подгруппы и исходных характеристик**

Подгруппа и исходные характеристики (n)	Частота достижения УВО-12 (%)
Исследование NIAID ERADICATE [19]	
АРТ	
Не получавшие лечения (n=13)	13 (100)
Получавшие лечение (n=37)	36 (97)
Всего (n=50)	49 (98)
Исследование ION-4 [20]	
Лечение	
Ранее не получавшие лечения (n=150)	142 (95)
Уже получавшие лечение (n=185)	179 (97)
Цирроз печени	
Нет (n=268)	258 (96)
Да (n=67)	63 (94)
Этническое происхождение	
Лица, не относящиеся к негроидной расе (n=217)	215 (99)
Лица негроидной расы (n=115)	103 (90)
Исходное количество CD4 (клеток/мкл)	
<350 (n=37)	35 (95)
≥350 (n=298)	286 (96)
Режим АРТ	
EFV+ FTC + TDF (n=160)	161 (94)
RPV+ FTC + TDF (n=29)	28 (97)
RAL + FTC + TDF (n=146)	141 (97)
Всего (n=335)	321 (96)

АРТ – антиретровирусная терапия; EFV – эфавиренз; FTC – эмтрицитабин; RAL – ралтегравир; RPV – рилпивирин; TDF – тенофовира дизопроксила фумарат.

Лечение LDV/SOF не оказывало неблагоприятного влияния на течение ВИЧ-инфекции: во время терапии не наблюдалось ни каких-либо клинически значимых изменений уровня РНК ВИЧ-1 (у одного получавшего АРТ пациента имел место транзиторный вирусологический прорыв, связанный с отсутствием приверженности к лечению), ни изменений количества / процентного содержания клеток CD4+.

В исследовании III фазы ION-4 оценивались эффективность и безопасность комбинированного лечения LDV/SOF у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ, получавших АРТ [20]. В него были включены ранее не получавшие лечения и уже получавшие его пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ, которые находились на стабильных, одобренных режимах приема АРП – всем им была назначена комбинация LDV/SOF один раз в сутки в течение 12 недель. Пациенты с компенсированным ЦП также допускались к участию в данном исследовании. Допустимая сопутствующая АРТ включала такие препараты, как тенофовира дизопроксила фумарат (TDF) и эмтрицитабин в сочетании с ралтегравиром (44%), эфавирензом (48%) или рилпивирином (9%). Первичной конечной точкой оценки эффективности выступал УВО-12.

В целом в исследование было включено 335 пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1a (75%), генотипа 1b (23%) и генотипа 4 (2%); 82% участников исследования были мужчинами, 61% – лицами европеоидной расы (средний возраст – 52 года, диапазон – от 26 до 72 лет). Средний исходный уровень РНК HCV составлял 6,7 log10 МЕ/мл (диапазон: 4,1-7,8); медиана исходного количества CD4-клеток – 628 клеток/мм^3. У 20% пациентов был диагностирован ЦП, 24% имели генотип *IL28B* CC, а 55% не ответили на предшествующую терапию по поводу HCV-инфекции.

УВО-12 был достигнут у 96% пациентов. У двух пациентов была констатирована вирусологическая неудача во время лечения, вероятно, обусловленная отсутствием комплайенса. Десять пациентов имели вирусологический рецидив после прекращения лечения, а один пациент умер во время внутривенного введения лекарственного препарата для лечения эндокардита/сепсиса. Частота достижения УВО-12 оказалась аналогичной у пациентов с ЦП (94%) и без такового (96%), а также у пациентов, ранее не получавших лечения (94%) и у больных, уже получавших его (97%) [20]. При проведении многофакторного анализа было установлено, что только принадлежность к негроидной расе ассоциировалась с более низкой частотой достижения УВО. Для объяснения данного различия не было предложено каких-либо специфических объяснений. Между пациентами негроидной расы и больными другого расового происхождения не наблюдалось различия в фармакокинетике препарата. Ни у одного пациента не было выявлено подтвержденной возвратной виремии (РНК ВИЧ-1 ≥400 копий/мл). Нежелательные явления отмечались у ≥10% пациентов и включали головную боль (25%), утомляемость (21%) и диарею (11%). Ни один пациент не прекратил прием исследуемого препарата по причине возникновения нежелательного явления. Также не наблюдалось значимых отклонений лабораторных показателей от нормы [20].

Таким образом, безынтерфероновый и не содержащий RBV режим лечения комбинацией LDV/SOF, принимаемой один раз в сутки в течение 12 недель, является высокоэффективным и хорошо переносится ранее не получавшими лечения и уже получавшими его пациентами, коинфицированными HCV-1 либо HCV-4 и ВИЧ-1, в том числе пациентами с ЦП (исследование ION-4). При этом показатели УВО в настоящее время неизменно одинаковы у пациентов с коинфекцией и моноинфекцией. Ключевое внимание при выборе режима лечения уделяется не столько его эффективности, сколько потенциальным межлекарственным взаимодействиям с сопутствующими препаратами, которые могут снизить эффективность либо увеличить потенциальную токсичность препаратов для лечения HCV-инфекции или АРП. Данные о межлекарственных взаимодействиях с доступными в настоящее время лекарственными средствами продолжают накапливаться.

На конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям в 2015 г. (Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections) German и соавт. [25] сообщили о результатах исследования I фазы, в ходе которого оценивались взаимодействия между LDV/SOF и режимами АРТ, включавшими усиленный ритонавиром атазанавир (Reyataz) или дарунавир (Prezista) + тенофовир/эмтрицитабин (Truvada) у здоровых ВИЧ-отрицательных добровольцев.

Исследования по оценке межлекарственных взаимодействий были выполнены с часто используемыми режимами приема АРП. Было установлено, что режимы, содержащие эфавиренз (Sustiva), ралтегравир (Isentress) или рилпивирин (Edurant) + Truvada безопасны при комбинированном применении с LDV/SOF [19, 20, 25]. Существует известное межлекарственное взаимодействие между LDV и тенофовиром, и оно усугубляется при назначении LDV/SOF с «пролекарством» тенофовира (TDF) в сочетании с усиленными ингибиторами протеаз. Отчасти это происходит потому, что

Продолжение на стр. 12.

Марсель Нкуиз[1], Томас Серсте[1, 2], Мишель Бюсе[1], Жан-Пьер Мюлкей[1]

[1] Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский госпиталь Святого Петра
[2] Отдел гастроэнтерологии, панкреатологии и гепатологии, Академический госпиталь Эразма Роттердамского, Брюссельский свободный университет, Бельгия

Комбинация ледипасвира и софосбувира в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С: обзор и клинические перспективы

Продолжение. Начало на стр. 3.

усиленные ингибиторы протеазы повышают уровни тенофовира у пациентов, которые получают TDF. Данные, представленные German и соавт. [25], свидетельствуют о том, что LDV/SOF усиливает воздействие атазанавира, ритонавира и тенофовира. В свою очередь атазанавир/ритонавир + TDF/эмтрицитабин повышает уровни LDV. Кроме того, сочетанное применение дарунавира/ритонавира и TDF/эмтрицитабина приводит к умеренному снижению уровня SOF, которое, вероятно, не является клинически значимым.

Что касается лечения гепатита С у лиц с коинфекцией ВИЧ/HCV, то современные руководства по лечению (изданные EASL и Американской ассоциацией по изучению болезней печени / Американским обществом инфекционных заболеваний) указывают, что ВИЧ-положительные пациенты могут получать лечение теми же режимами, что и пациенты с моноинфекцией HCV, с учетом потенциальных взаимодействий с АРП [37, 38].

Влияние на эффективность лечения отрицательных предикторов УВО, установленных при применении терапии на основе IFN

По опыту применения с целью лечения HCV-инфекции терапии на основе IFN мы знаем, что предикторами более низкой частоты достижения УВО являются ЦП, не-CC генотип IL28B, принадлежность к негроидной расе, возраст, высокая вирусная нагрузка HCV и ВИЧ-инфекция [39-41]. Более того, режимы на основе IFN часто противопоказаны пациентам с декомпенсированным ЦП. По данным исследований III фазы по оценке комбинации LDV/SOF (исследования ION и японское исследование), в субпопуляциях HCV-1-инфицированных пациентов с этими отрицательными предикторами частота достижения УВО-12 оказалась намного выше, чем ожидалось [9, 16, 17, 27]. Например, у пациентов с компенсированным ЦП (табл. 4) частота достижения УВО-12 в целом составляла >95% по данным апостериорного анализа исследований II и III фазы [42]. У пациентов негроидной расы частота достижения УВО-12 была аналогична таковой у пациентов других рас по данным исследования ION или у пациентов европеиодной расы и уроженцев Японии [43]. Пациенты с не-CC IL28B генотипом имели частоту достижения УВО-12, сопоставимую с таковой у лиц с CC генотипом (исследования ION) [9, 16, 17]. Не было выявлено влияния вирусной нагрузки на частоту достижения УВО-12 (исследования ION), хотя исследование ION-3 показало, что продолжительность лечения может быть меньшей у пациентов с вирусной нагрузкой HCV <6 млн МЕ/мл [17, 28]. Пациенты, коинфицированные ВИЧ, которые получали LDV/SOF, имели аналогичные показатели УВО-12 с пациентами с моноинфекцией HCV-1 (исследования ERADICATE и ION-4) [19, 20].

Исследование ION-4 свидетельствует о том, что этническое происхождение может играть роль в достижении УВО у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV-1 [20]. Эти предварительные результаты следует оценить в других исследованиях с участием пациентов, коинфицированных ВИЧ и HCV-1 либо HCV-4.

Переносимость LDV/SOF и нежелательные явления

В исследованиях ION-1, ION-2 и ION-3 лечение пероральной комбинацией LDV/SOF характеризовалось хорошей переносимостью [9, 16, 17, 44]. В группах пациентов, которые получали только LDV/SOF, наблюдалось меньшее количество нежелательных явлений по сравнению с теми, кто также получал RBV. В группах, не получавших RBV, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и утомляемость, а в группах, получавших режим лечения с добавлением RBV, – утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия. Случаи прекращения лечения ввиду связанных с ним нежелательных явлений крайне редко отмечались в исследованиях ION-1, ION-2 и ION-3 (13/1,518, или 0,8%) у пациентов с моноинфекцией HCV-1, а также в исследованиях ERADICATE и ION-4 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV [9, 16-20]. Пациенты с ЦП (ION-1, ION-2 и японские исследования), а также ВИЧ-коинфицированные пациенты (исследования ERADICATE и ION-4) в целом хорошо переносили терапию LDV/SOF [9, 16-20]. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, были зафиксированы в исследовании SOLAR-1: 9/223 (4,0%) перенесших трансплантацию печени пациентов имели 2% показатель смертности на фоне лечения, а 30/108 (27,7%) пациентов с декомпенсированным ЦП – 5,5% [30]. Один случай смерти наблюдался у пациента с ЦП в японском исследовании [18]. Прямой взаимосвязи между этими смертельными исходами и лечением выявлено не было.

Комбинация LDV/SOF и перспективы ее применения в лечении HCV-инфекции

Применение комбинации LDV/SOF, несомненно, открывает новую эру в лечении HCV-инфекции. LDV/SOF может позиционироваться в числе ведущих лекарственных средств в лечении инфекции, вызванной HCV-1, и это обусловлено сразу несколькими причинами. Препарат в целом хорошо переносится в сравнении с предыдущим стандартом лечения. Фиксированная комбинация LDV/SOF представляет собой одну таблетку, предназначенную для перорального приема один раз в сутки. По сравнению с предшествующим стандартом лечения, требовавшим терапии на протяжении 48 недель, продолжительность лечения хронической инфекции HCV-1 комбинацией LDV/SOF составляет всего 12-24 недели согласно рекомендациям EASL, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней [37, 38]. У ранее не получавших лечения пациентов с уровнем РНК HCV <6 млн МЕ/мл без ЦП продолжительность лечения может быть даже сокращена до 8 недель [15, 27, 45]. Сочетание этих факторов (хорошая переносимость, прием одной дозы один раз в сутки и более короткий курс лечения), очевидно, будет повышать приверженность к лечению. Кроме того, при терапии комбинацией LDV/SOF нет необходимости в сочетанном применении RBV в отличие от некоторых других ППД [13, 45]. Интересно, что традиционные предикторы неудовлетворительного ответа на терапию на основе IFN (включая ВИЧ-инфекцию) не оказывали влияния на частоту достижения УВО-12 в исследованиях с применением LDV/SOF [9, 14, 16, 17, 20, 27].

Что же касается дисфункции внутренних органов, то комбинация LDV/SOF может назначаться пациентам независимо от степени нарушения функции печени (от класса А до класса С по классификации Чайлда – Пью), а также пациентам, перенесшим трансплантацию печени, в то время как терапия на основе IFN противопоказана HCV-инфицированным пациентам с ЦП класса В или С по классификации Чайлда – Пью и при декомпенсации функции трансплантированной печени. Younossi и соавт. показали, что комбинация LDV/SOF оказывала выраженное положительное влияние на субъективно оцениваемые исходы у успешно пролеченных больных ХВГС с ЦП [46, 47]. Что же касается дисфункции почек, то противопоказанием к терапии LDV/SOF является лишь тяжелая почечная недостаточность.

В сравнении с первым поколением ингибиторов протеазы HCV комбинация LDV/SOF характеризуется незначительным количеством межлекарственных взаимодействий. Это преимущество обусловливает широкий диапазон возможностей ее назначения у пациентов с сопутствующей патологией, инфицированных HCV-1 или HCV-4. Однако следует избегать сочетанного применения препарата с амиодароном, карбамазепином, фенитоином, рифампицином, розувастатином, зверобоем продырявленным, типранавиром и симепревиром. Сочетанное применение с дигоксином, дабигатрана этексилатом и TDF требует тщательного мониторинга [11, 24, 25].

Существуют и некоторые ограничения на пути к более широкому использованию комбинации LDV/SOF в лечении HCV-инфекции. Во-первых, ее эффективность в отношении HCV-3 была относительно низкой по сравнению с таковой в отношении HCV-1. Что же касается HCV-2, то ожидалось, что эффективность LDV/SOF будет более низкой на основании данных о EC_{50}, но крупные исследования, которые поддерживали бы эту гипотезу, отсутствуют. Во-вторых, препарат не может назначаться пациентам с инфекцией, вызванной HCV-1 или HCV-4, которые имеют болезнь почек в терминальной стадии или получают лечение амиодароном по поводу нарушений сердечного ритма. В-третьих, хотя рецидивы крайне редки, их возникновение, по-видимому, частично связано с продолжительностью лечения, при этом 24-недельный курс представляется лучшим выбором, чем 12-недельный, у ранее уже получавших лечение пациентов и/или у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Однако отсутствие комплайенса было наиболее частой причиной неэффективности лечения LDV/SOF [15]. Наконец, важным аспектом является нынешняя стоимость LDV/SOF. Это сложно согласовать с этической точки зрения, поскольку из-за высокой стоимости этот эффективный препарат зачастую не может быть назначен или назначается ограниченно даже в странах с высоким уровнем доходов населения. И тем более препарат недоступен во многих регионах с самой высокой распространенностью HCV-инфекции ввиду низких доходов проживающего в них населения.

Комбинация LDV/SOF была одобрена EASL для лечения HCV-инфекции, вызванной вирусом 4, 5 и 6 генотипов. Это соглашение, вероятно, является упреждающим и основывается на знаниях о противовирусной активности LDV и SOF по отношению к различным генотипам HCV, а также на ранее полученных результатах небольших, а не рандомизированных исследований [27, 31]. Данная комбинация рассматривается Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени как возможный вариант лечения инфекции, вызванной HCV-4 или HCV-6 (за исключением HCV-6e).

Таким образом, представленная в виде одной таблетки фиксированная комбинация LDV/SOF, предназначенная для приема один раз в сутки, высокоэффективна, удобна в применении и является важным шагом вперед в борьбе с HCV-инфекцией.

Таблица 4. **Частота достижения УВО в зависимости от наличия ЦП**

Исследование	Частота достижения УВО в зависимости от типа лечения и его продолжительности			
	LDV/SOF	LDV/SOF + RBV	LDV/SOF	LDV/SOF + RBV
	12 недель		24 недели	
ION-1 (ранее не получавшие лечения) [9]				
Без цирроза печени	179/179 (100,0)	178/178 (100,0)	181/182 (99,5)	179/179 (100,0)
С циррозом печени	32/33 (97,0)	33/33 (100,0)	31/32 (96,9)	36/36 (100,0)
Всего	211/213 (99,5)	211/211 (100,0)	212/214 (99,0)	215/215 (100,0)
ION-2 (уже получавшие лечение) [16]				
Без цирроза печени	83/87 (95,4)	89/89 (100,0)	86/87 (100,0)	88/89 (98,9)
С циррозом печени	19/22 (86,4)	18/22 (81,8)	22/22 (100,0)	22/22 (100,0)
Всего	102/109 (93,6)	107/111 (96,4)	108/109 (100,0)	110/111 (99,1)
Апостериорный анализ* данных пациентов с ЦП, участвовавших в исследованиях II и III фазы [42]	109/118 (92)	196/204 (96)	130/133 (98)	58/58 (100)

**Общая частота достижения УВО-12 у пациентов с компенсированным ЦП составляла 493/513 (96%) при 95% ДИ 94-98%.*

Литература

1. Seeff L.B. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36(suppl 1): S35-S46.
2. Brown R.S. Jr. Universal hepatitis C eradication prior to liver transplantation: we can do it, but should we? Am J Transplant. 2015; 15(7): 1741-1742.
3. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009; 49(4): 1335-1374.
4. Jayasekera C.R., Barry M., Roberts L.R., Nguyen M.H. Treating hepatitis C in lower-income countries. N Engl J Med. 2014; 370(20): 1869-1871.
5. Gutierrez J.A., Lawitz E.J., Poordad F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. J Viral Hepat. Epub 2015 Jun 17.

Полный список литературы, включающий 47 источников, находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Nkuize M., Sersté T., Buset M., Mulkay J.P. Combination ledipasvir-sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review and clinical perspective. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016: 12; 861-872.

Перевела с англ. ***Елена Терещенко***

Можливості гепатопротекції при медикаментозному ураженні печінки у дітей

Медикаментозне лікування, без сумніву, є основним складником комплексної терапії більшості захворювань не тільки в педіатрії, а й в інших галузях медицини. Проте під час призначення того чи іншого препарату та їх комбінацій обов'язково необхідно враховувати можливий ризик медикаментозного ураження печінки, яке є досить частим ускладненням фармакотерапії. Враховуючи потенційну гепатотоксичність значної кількості лікарських засобів, у процесі лікування будь-якого основного захворювання слід пам'ятати про печінку – орган, що завжди перебуває «під прицілом» чужорідних речовин природного та синтетичного походження.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Другий академічний симпозіум з педіатрії», яка відбулася 1-3 березня 2018 р. в м. Трускавець, розглянуто різноманітні варіанти медикаментозного лікування широкого спектра захворювань у педіатрії. Тому цілком логічним було включення до програми симпозіуму доповіді «Медикаментозне ураження печінки: клініка, діагностика та лікування», яку представила **завідувач кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, вчений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Валентина Сергіївна Березенко.**

– Медикаментозне ураження печінки (МУП) – це захворювання, яке зазвичай розвивається через 5-90 днів (до 180 днів) після прийому того чи іншого лікарського препарату. У більшості випадків МУП є діагнозом виключення, за винятком прийому ліків із доведеною дозозалежною гепатотоксичністю (наприклад, парацетамолу). Ця патологія може виникнути внаслідок застосування більш ніж 1000 препаратів різних класів. Всесвітня організація охорони здоров'я веде реєстрацію побічних реакцій на ліки з 1968 р., і на сьогодні обсяг цієї бази становить понад 3,5 млн повідомлень. Актуальність проблеми МУП демонструють невтішні статистичні дані: щороку медикаментозне пошкодження печінки виявляють у більше ніж 1 млн пацієнтів, 180 тис. із них помирають. Ці числа включають тільки зареєстровані випадки, а реальні цифри вочевидь є значно вищими. Поширеність МУП у світі варіює, що, можливо, залежить від культури застосування медикаментозних препаратів. У Великобританії та Швеції це ускладнення фіксують із частотою 2-3 випадки на 100 тис. населення, у Франції – 13-14 на 100 тис. Важливо підкреслити, що частота ураження печінки, спричиненого дією трав і біологічно активних добавок, з кожним роком зростає (з 5,6% у 1994 р. до 35,1% у 2016 р.). Тому думка, що неконтрольований прийом цих засобів не є шкідливим для дитини, є абсолютно хибною.

МУП не має специфічних ознак, які дозволяли б припустити саме медикаментозну етіологію захворювання. Проте для цього стану характерні певні презентативні особливості: типовий латентний перебіг від початку лікування, позапечінкова маніфестація, переважно гепатоцелюлярне або холестатичне ураження, іноді має місце характерна морфологічна картина ураження паренхіми печінки, позитивні результати серологічних досліджень.

Біотрансформація ксенобіотиків у печінці відбувається в три фази. Перша фаза – це реакції гідроксилювання у цитоплазматичному ретикулумі за участю цитохрому P450 та в мікросомах, які містять каталази. У дітей до 5 років кількість каталаз дуже мала, що обумовлює високу чутливість їхньої печінки до дії ксенобіотиків. Діти пубертатного віку менш схильні до розвитку МУП. У другій фазі біотрансформації відбуваються процеси кон'югації в цитоплазмі та мітохондріях за допомогою трансфераз. Ці реакції у дітей проходять значно повільніше за рахунок незрілості ферментної системи. Третя фаза – це екскреція препарату та його метаболітів, у якій також можуть виникнути «поломки».

МУП, прогресування якого завершується розвитком печінкової недостатності, є однією з основних причин смерті дітей унаслідок побічної дії ліків. Факторами ризику МУП є поліпрагмазія (призначення більше 6 препаратів підвищує ризик МУП до 80%), нераціональне поєднання ліків, генетична схильність, хронічна патологія печінки, дефіцит білка в раціоні, надлишкова маса тіла, куріння та зловживання алкоголем. Гепатотоксичність лікарських препаратів реалізується двома шляхами: як пряма цитотоксична дія або ідіосинкразія. У першому випадку реакція є прогнозованою, стереотипною та дозозалежною і характеризується переважно гепатоцелюлярним ураженням. Такий сценарій, наприклад, реалізується на фоні прийому парацетамолу. У випадку ідіосинкразії ураження печінки виникає лише в окремих схильних до цього осіб і проявляється різноманітними клінічними формами: імуноалергічним і метаболічним гепатоцелюлярним ураженням, холестатичним пошкодженням, ураженням жовчних ходів, стеатозом, аутоімунними процесами, фіброзом печінки.

МУП має три основні клінічні варіанти: гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний. Гепатоцелюлярне ураження печінки можуть спровокувати такі препарати: ацетамінофен, алопуринол, метотрексат, нестероїдні протизапальні засоби, омепразол, левофлоксацин, фітопрепарати. Холестатичний варіант МУП може виникати на фоні використання амоксициліну з клавулановою кислотою, цефазоліну, макролідів, еналаприлу, бісептолу. Змішане ураження печінки характерне для азатіоприну, карбамазепіну, доксицикліну, фенобарбіталу, фенітоїну та сульфасалазину (G. Marrone, 2017).

Гістологічний «портрет» МУП характеризується значним поліморфізмом. Найчастіше виникає гострий медикаментозний гепатит, який становить 28% всіх випадків МУП. Як правило, він розвивається через 5-8 днів після прийому гепатотоксичного препарату. МУП також може мати перебіг у вигляді гострого холестазу, холестатичного гепатиту, хронічного холестазу та хронічного гепатиту.

Ураження печінки на фоні медикаментозного лікування у дитини можна запідозрити, якщо протягом останніх трьох місяців проводилася терапія препаратами з гепатотоксичною дією і під час клінічного обстеження пацієнта виявлено: висипку або еозинофілію, змішаний тип ураження печінки (гепатоцелюлярний і холестатичний), холестаз, не пов'язаний із хронічним холестатичним захворюванням, або підтверджений гострий чи хронічний гепатит без аутоантитіл та гіпергаммаглобулінемії (S. Chitturi et al, 2003).

Діагностика МУП включає детальний збір анамнезу, визначення біохімічних маркерів (рівнів амінотрансфераз, білірубіну, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази) та показників коагулограми. Для діагностики МУП часто використовується шкала RUCAM, яка включає кілька критеріїв: часовий інтервал від початку прийому препарату по перших проявів МУП, наявність факторів ризику, динаміка стану пацієнта після відміни ліків, застосування інших лікарських препаратів, виключення впливу інших етіологічних чинників, імовірність побічної дії ліків з урахуванням інструкції та відповідь на їх повторне введення. Кількість балів за вказаними критеріями підсумовують.

Біопсія печінки проводиться тільки за наявності таких показань: аутоімунний гепатит в анамнезі, підвищення показників печінкових проб на фоні терапії, зниження рівня трансаміназ менше ніж на 50% протягом 30-60 днів у разі гепатоцелюлярного варіанту МУП і менше на ніж 50% протягом 180 днів – холестатичного (Naga P. Chalasani, 2014).

Лікування МУП починається із припинення прийому препарату, який, на думку лікарів, його викликав. Уже на цьому етапі можлива спонтанна регресія захворювання, крім хронічних форм медикаментозного ураження. Доцільним є використання антидотної терапії (наприклад, при ураженні печінки парацетамолом призначають N-ацетилцистеїн), у разі імуноопосередкованого ураження застосовують кортикостероїди. Єдиним шансом для порятунку дитини з фульмінантним гепатитом є пересадка печінки.

На жаль, лікарі не завжди можуть відмовитися від фармакологічного лікування основного захворювання, щоб вберегти печінку від негативного впливу. Тому діти, котрі змушені приймати ліки із відомою гепатотоксичністю, потребують додаткового фармакологічного захисту печінки.

Високу ефективність у лікуванні МУП демонструють гепатопротектори, зокрема препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

Єдиними гепатопротекторами, які з раннього віку показані дітям з різними формами МУП, є препарати УДХК. Зокрема зараз все більшу увагу клініцистів привертає оригінальний лікарський засіб Урсофальк® виробництва фармацевтичної компанії Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина). За сучасними науковими даними, дія УДХК при ураженні печінки та холестатичних захворюваннях ґрунтується на відносній заміні ліпофільних, детергентоподібних, токсичних жовчних кислот на гідрофільну, цитопротективну, нетоксичну УДХК, а також на поліпшенні секреторної здатності клітин печінки та процесів імунорегуляції. Ефективність застосування препарату Урсофальк® для профілактики МУП при прийомі гепатотоксичних ліків демонструють результати низки досліджень. Доведено, що цей лікарський засіб захищає печінку від токсичного ураження метотрексатом, запобігаючи розвитку некрозу гепатоцитів та оксидативного стресу в печінці. При медикаментозних гепатитах препарат Урсофальк® застосовується з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла на добу протягом 1-6 міс (N. Chalasani et al., 2008).

Слід зазначити, що в педіатричній практиці досить часто використовують лікарські засоби, які провокують біліарний сладж і розвиток жовчнокам'яної хвороби. До препаратів, котрі можуть спричинити ці прогнозовані побічні ефекти, зокрема належить такий широко застосовуваний антибіотик, як цефтріаксон.

З метою активації ліполізу у пацієнтів із біліарним сладжем доцільним є використання препарату Урсофальк®, який демонструє вищу ефективність порівняно з іншими засобами УДХК, що доведено в клінічному дослідженні. У ньому взяли участь 80 пацієнтів із біліарним сладжем, які були розділені на 2 групи по 40 хворих. Середня маса тіла в пацієнтів обох груп становила 75,7±6,8 кг. Пацієнти 1-ї групи отримували монотерапію препаратом Урсофальк® у дозі 750 мг на добу, а 2-ї – інший лікарський засіб УДХК у тій самій дозі. Динаміку біліарного сладжу оцінювали за допомогою ультразвукової (УЗ) діагностики через 90 і 180 днів лікування. На фоні прийому препарату Урсофальк® при першому УЗ-контролі у 42,5% пацієнтів 1-ї групи візуалізувалась ехооднорідна жовч. Аналогічна УЗ-картина була відмічена тільки у 7,5% пацієнтів 2-ї групи. Через 180 днів нормалізація ехогенності жовчі досягнута у 87,5% хворих 1-ї групи та 77,5% пацієнтів 2-ї групи (И.В. Сарвилина, 2015).

Отже, застосування препарату Урсофальк® у складі комплексної терапії захворювань достовірно знижує токсичну дію лікарських засобів на печінку. Великою перевагою є доведений високий профіль безпеки препарату Урсофальк® у педіатричній практиці, який обумовлює відсутність будь-яких вікових обмежень до його використання у дітей, що значно розширює терапевтичні можливості педіатра. Окрім капсул, лікарський засіб Урсофальк® випускається у формі суспензії для перорального прийому, що робить його застосування особливо зручним у дітей раннього віку.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Колоноскопия: рациональный подход к подготовке

Колоноскопия имеет основополагающее значение для скрининга и своевременной диагностики различных заболеваний толстой кишки, в том числе такой серьезной онкологической патологии, как колоректальный рак. Поэтому особенно важно, чтобы данное эндоскопическое исследование было выполнено максимально качественно. В статье пойдет речь о принципах подготовки пациента к проведению колоноскопии, ведь именно от качества очищения кишечника перед исследованием в конечном итоге зависит его информативность. Для того чтобы разобраться в основных аспектах данного вопроса, мы обратились на кафедру гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Об актуальности проблемы заболеваний кишечника и о роли колоноскопии в современной колопроктологии корреспонденту нашего издания рассказала **ведущий отечественный эксперт в области гастроэнтерологии, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.**

Уважаемая Наталия Вячеславовна, почему к заболеваниям кишечника сегодня приковано столь пристальное внимание мировых и отечественных специалистов в области колопроктологии?

– На протяжении последних нескольких лет отмечается стремительный рост распространенности в популяции функциональных и органических заболеваний органов пищеварения, в том числе кишечника. По данным различных европейских источников, функциональными заболеваниями кишечника страдает в среднем около 25% мирового населения. В значительной мере это связано с ненадлежащим отношением людей к качеству и культуре питания. Кроме того, не стоит забывать и о таких негативных факторах, как необоснованный и неконтролируемый прием лекарственных препаратов, так или иначе влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), увеличение распространенности глистных инвазий, злоупотребление алкоголем, а также хронический стресс.

Следует отметить, что в последнее время в экономически развитых странах увеличивается и распространенность классических воспалительных заболеваний кишечника – неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК). При этом также возрастает число обращений за квалифицированной медицинской помощью пациентов с жалобами, обусловленными нарушениями кишечного пищеварения.

Одним из наиболее недооцененных нарушений, которое лежит в основе многих заболеваний кишечника, является дисбиоз. Как правило, с кратковременным нарушением микробиоценоза кишечника организм может справиться самостоятельно. Однако, как это часто происходит на фоне длительного применения антибактериальных препаратов, развитие дисбиоза может привести к более серьезным патологическим состояниям, в том числе синдрому раздраженного кишечника (СРК). Как известно, СРК на фоне дисбиоза характеризуется способностью потенцировать негативное воздействие последнего, и наоборот. В итоге значительно возрастает риск развития воспалительных заболеваний кишечника и, что особенно важно – онкологической патологии.

Какому из инструментальных методов обследования следует отдавать предпочтение при использовании с целью скрининга и диагностики заболеваний кишечника и почему?

– В Украине, как и во всем мире, отмечается тенденция к увеличению распространенности онкологической патологии, в том числе злокачественных новообразований ЖКТ. При этом лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний ЖКТ занимает колоректальный рак. К сожалению, в большинстве случаев злокачественные новообразования в кишечнике выявляют уже на поздних стадиях. На этом этапе здоровье и жизнь пациента находятся в руках хирургов и онкологов, а конечные результаты лечения (в том числе показатели выживаемости) оставляют желать лучшего. Поэтому особенно важно диагностировать процесс формирования онкологической патологии на стадии предрака, а в лучшем случае – не допустить и его развития.

В соответствии с системой скрининга колоректального рака, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), одним из основных методов диагностики и профилактики колоректального рака является своевременно и качественно проведенная колоноскопия. Именно колоноскопия позволяет наиболее точно определить наличие патологических изменений в слизистой оболочке кишечника и разработать дальнейшую тактику профилактики и/или лечения. Профилактический подход заключается в проведении лечения воспалительных заболеваний кишечника, коррекции дисбиотических нарушений, а также в организации правильного, полноценного и адекватного питания.

Каким категориям пациентов в первую очередь показано выполнение данной диагностической процедуры?

– В случае отсутствия жалоб колоноскопию следует проводить всем лицам в возрасте старше 50 лет (1 раз каждые 5 лет). Если же у пациента есть жалобы со стороны ЖКТ, в частности связанные с нарушениями кишечной фазы пищеварения, колоноскопию следует выполнять независимо от возраста пациента. В первую очередь это касается пациентов с наследственной предрасположенностью к онкологической патологии кишечника, а также с наличием «симптомов тревоги»: быстрое беспричинное снижение массы тела, анемия, патологические выделения из толстой кишки (кровь, гной, слизь). Колоноскопию также необходимо проводить с целью контроля состояния слизистой оболочки кишечника у пациентов после удаления полипов или других опухолевых образований.

Безусловно, к особой группе пациентов, которым регулярно проводится колоноскопия, относятся больные НЯК и БК. У данной категории пациентов колоноскопия является обязательным диагностическим методом контроля эффективности лечения заболевания, а также важным прогностическим инструментом.

Кроме того, колоноскопия показана пациентам с ишемическим, лучевым (радиационным) или постинфекционным колитом, а также при обострении заболеваний кишечника и появлении жалоб, характерных для его поражения.

Расскажите, пожалуйста, о значении правильной подготовки к выполнению колоноскопии. Как она влияет на результат данного исследования?

– Результат эндоскопической диагностики во многом зависит от квалификации врача-эндоскописта и соблюдения им всех правил выполнения данного исследования. Немаловажным также является наличие качественной аппаратуры. Однако даже при наличии современного оборудования и высокой квалификации врача-эндоскописта неудовлетворительная подготовка пациента к колоноскопии исключает возможность качественной оценки состояния слизистой оболочки кишечника. Правила подготовки к колоноскопии в целом универсальны и подразумевают назначение наиболее эффективных современных средств для очищения кишечника перед данной процедурой.

Докладніше про особливості підготовки пацієнтів до колоноскопії розповів **доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ігор Ярославович Лопух.**

Ігоре Ярославовичу, яким фармацевтичним препаратам для очищення кишечника перед колоноскопією (або перед виконанням хірургічних операцій на товстій кишці) сьогодні віддається перевага і чому?

– Задля поліпшення візуалізації перед проведенням колоноскопії та спрощення хірургічного втручання в сучасній колопроктології використовують препарати, які очищують кишечник. При виборі такого засобу слід враховувати його ефективність із позицій доказової медицини, а саме – наскільки добре він очищує кишечник згідно з Бостонською шкалою оцінки якості підготовки кишечника (BBPS).

Звичайно, в кожного ендоскопіста чи лікаря-гастроентеролога, які займаються підготовкою пацієнта до діагностичної колоноскопії чи хірургічної процедури, є свої пріоритети стосовно вибору того чи іншого засобу для очищення кишечника. До засобів, які сьогодні використовують найчастіше, належать препарати на основі макроголу.

Дуже важливо, щоб обраний препарат спричиняв мінімальну кількість побічних ефектів, а також був зручним та комфортним у застосуванні для пацієнта. Перед діагностичною чи лікувальною процедурою (ендоскопією, хірургічним втручанням) пацієнт має випити великий об'єм рідини (близько 3 л). Якщо обраний засіб містить ароматизатори, це не завжди позитивно сприймають пацієнти і більшість із них скаржаться на те, що їм не так складно перенести саму процедуру колоноскопії, як підготовку до неї. Саме тому актуальним питанням є вибір такого засобу для очищення кишечника, застосування якого не передбачатиме прийому таких значних об'ємів ароматизованого розчину і буде більш зручним для пацієнта, зберігаючи при цьому свою ефективність.

? Нещодавно на фармацевтичний ринок України був виведений французький препарат Колокіт® (Лабораторії Майолі Спіндлер), спеціально призначений для підготовки кишечника до колоноскопії та хірургічних втручань. Розкажіть, будь ласка, про його переваги.

– Колокіт® – ефективний послаблювальний засіб з осмотичним механізмом дії, до складу якого входять натрію дигідрофосфат моногідрат і натрію гідрофосфат безводний. Головною перевагою препарату є таблетована форма випуску. При цьому кожну таблетку потрібно лише запити водою або будь-якою прозорою рідиною (виноградним чи яблучним соком без м'якоті, чаєм, чорною кавою, слабогазованим або негазованим безалкогольним напоєм тощо). Колокіт® не має вираженого смаку, його не потрібно розчиняти, що вирізняє його серед інших препаратів цієї групи. Спираючись на свій клінічний досвід, можу сказати, що це значно покращує сприйняття процедури пацієнтами. У свою чергу зручність цього способу підготовки кишечника та висока прихильність пацієнтів до його застосування спрощує і саму процедуру. Використання препарату Колокіт® також підвищує якість отриманих даних (зменшується ймовірність пропустити патологічні зміни слизової оболонки), а також дає змогу значно зменшити витрати часу на проведення колоноскопії та знизити ризик розвитку ускладнень.

? Як правильно приймати Колокіт® при плановій підготовці до колоноскопії?

– Особливу увагу при підготовці до колоноскопії слід приділити саме двоетапному підходу:

- 1-й етап – увечері напередодні процедури (препарат приймають по 4 таблетки кожні 15 хв, запиваючи їх 250 мл води, протягом 1 год, загалом – 20 таблеток);
- 2-й етап – у день проведення процедури за 4-5 год до неї (препарат приймають по 4 таблетки кожні 15 хв, запиваючи їх 250 мл води, протягом 30 хв, загалом – 12 таблеток).

Якщо процедуру призначено на ранок, пацієнт має прийняти препарат за запропонованою схемою увечері напередодні процедури з інтервалом між етапами близько 4 год.

Загальна кількість випитої при підготовці рідини становить 2 л.

? Які рекомендації слід надати пацієнту щодо дотримання водного балансу та дієти під час прийому препарату Колокіт®?

– Оскільки препарат має властивість затримувати рідину в кишечнику, тим самим сприяючи його розтягненню та активно стимулюючи перистальтику, дуже важливо дотримуватися адекватного водного балансу під час підготовки до проведення колоноскопії. Тому пацієнтів слід обов'язково попередити про необхідність суворого дотримання рекомендацій щодо достатнього споживання рідини – це потрібно для того, щоб компенсувати її втрати, спричинені посиленою перистальтикою кишечника.

? Що Ви можете сказати про власний клінічний досвід використання препарату Колокіт®? Які, на Вашу думку, перспективи його застосування в Україні?

На нашій кафедрі уже є позитивний досвід використання препарату Колокіт®.

Спостерігали якість підготовки до колоноскопії у 20 пацієнтів.

Стать: 12 чоловіків і 8 жінок віком від 18 до 65 років.

Діагноз при направлені: СПК – 11 осіб, обстеження – 6, постінфекційний коліт – 3.

Всі пацієнти, які з метою підготовки приймали Колокіт®, відзначали простоту його застосування і доступну для розуміння схему прийому порівняно з іншими засобами (ті, які мали такий досвід).

Згідно з даними оцінки за Бостонською шкалою (BBPS), цей препарат дуже якісно очищує кишечник перед процедурою колоноскопії та завдяки цьому користується заслуженою популярністю серед ендоскопістів у Європі.

У нашому випадку у 90% пацієнтів підготовку до колоноскопії з препаратом Колокіт® оцінено як добру.

Також було відмічено 100% відмінну переносимість препарату. Порушень гідроелектролітного балансу не було виявлено.

В Україні препарат Колокіт® вже встиг отримати перші позитивні відгуки як пацієнтів, так і фахівців і, безсумнівно, займе належне місце серед сучасних препаратів для підготовки кишечника до колоноскопії чи хірургічних операцій. Я впевнений, що з часом клінічний досвід переконливо підтвердить переваги його використання як надійного засобу для очищення кишечника перед проведенням діагностичних процедур та оперативних втручань.

Подготовил ***Антон Вовчек***

О.В. Швец, к. мед. н., доцент, Украинская гастроэнтерологическая ассоциация

Лекарственные повреждения печени

О.В. Швец

Лекарственные повреждения печени (ЛПП) включают широкий спектр клинико-морфологических нарушений (признаки гепатита, гепатоцеллюлярного некроза, желтуху и другие), возникающих вследствие прогнозируемого или идиосинкразического побочного действия лекарственных средств, а также фитопрепаратов и диетических добавок.

Парацетамол (ацетаминофен) является наиболее известной потенциальной причиной ЛПП в США [1]. В то же время повреждения печени различной степени тяжести могут вызывать многие фармакологические и фитопрепараты. Сообщения из разных стран мира свидетельствуют о том, что амоксициллина клавуланат является самой распространенной причиной ЛПП [2].

Оценка риска развития побочных эффектов является ключевой задачей на этапах доклинических и клинических исследований лекарственных средств. Определение вероятности ЛПП зачастую усложняется вследствие потенциального влияния ряда сопутствующих факторов. Тремя основными направлениями оценки риска являются [3]:

1) причинно-следственная связь – вызывает ли определенный препарат ЛПП?

2) частота ЛПП – у какой доли пациентов отмечаются такие побочные эффекты?

3) тяжесть – клинико-морфологические проявления, варьирующие от транзиторного повышения уровня печеночных трансаминаз до печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.

Эпидемиология ЛПП

Случаи развития побочных реакций со стороны печени вследствие применения лекарственных средств, фитопрепаратов и диетических добавок тщательно анализируются в разных странах мира. В таблице 1 приведены результаты эпидемиологических исследований, опубликованные в последние годы.

Наиболее фундаментальная система изучения эпидемиологии и прогнозирования ЛПП функционирует в США. Создан многоцентровой проспективный реестр лекарственных повреждений печени – The U.S. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Выполняется тщательный ретроспективный анализ всех случаев идиосинкразических ЛПП, предположительно связанных с приемом лекарственных средств, фитопрепаратов и диетических добавок [4].

Кроме того, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США создана база информации по известным случаям печеночной токсичности (Liver Toxicity Knowledge Base – LTKB).

Большой объем данных, полученных как в исследованиях *in vitro*, так и в исследованиях *in vivo*, позволяет классифицировать 1036 зарегистрированных препаратов с одним действующим веществом на три категории в отношении вероятности ЛПП: высокий риск, низкий риск или отсутствие риска [5].

Представители разных фармакологических групп в качестве причины ЛПП

Распределение долей в структуре причин ЛПП в разных странах мира существенно отличается. Лидирующие позиции занимают те препараты, которые являются наиболее назначаемыми в соответствии с локальными особенностями заболеваемости. В таблице 2 приведены данные, основанные на результатах достаточно масштабных исследований, проведенных в шести странах.

Более подробные данные в отношении структуры причин ЛПП получены в многоцентровом исследовании, включавшем 133 клинических случая в США [6]. Результаты исследования отображены на рисунке 1.

В соответствии с данными коллег из США, в структуре причин ЛПП более 1/3 составляет применение противотуберкулезных и антибактериальных препаратов. Обращает внимание существенная доля фитопрепаратов (10%), к назначению которых некоторые специалисты продолжают относиться без должной настороженности. Напротив, прием статинов, психотропных средств и биологических препаратов существенно реже ассоциирован с развитием ЛПП.

ЛПП в структуре побочных реакций на лекарственные средства в Украине

Анализ данных фармакологического надзора в нашей стране за 2016 г. демонстрирует увеличение общего количества сообщений специалистов о случаях побочных реакций вследствие использования вакцин и лекарственных средств. По сравнению с 2015 г. количество таких сообщений увеличилось на 39% – с 18 274 до 25 397 случаев в год [7].

Более 2/3 (68,3%) всех случаев побочных реакций связаны с использованием препаратов семи фармакотерапевтических групп: вакцин (22,1%); антибактериальных препаратов для системного применения (18,5%); противотуберкулезных препаратов (14,5%); противовоспалительных и антиревматических средств (3,9%); противовирусных препаратов для системного применения (3,4%); средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (3,3%); кровозаменителей и реперфузионных растворов (2,6%). Остальные группы препаратов обусловливают менее 2% в структуре побочных реакций.

Среди системных проявлений побочных реакций, связанных с использованием лекарственных средств и вакцин, основную долю (70%) составляют изменения кожи и ее придатков (25,6%); общие расстройства (18%); расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (14,9%) и изменения в местах введения препаратов (10,9%).

Расстройства гепатобилиарной системы, которые должны включать ЛПП, составляют только 0,4% от всех случаев побочных реакций. Это достаточно низкий показатель. В то же время аналогичные 0,4% составляет доля ангионевротических отеков.

Результаты анализа сообщений о побочных реакциях, ассоциированных с применением вакцин и лекарственных средств, являются исключительно важными прежде всего для предупреждения аналогичных опасных событий в будущем. Безусловно, следует классифицировать ЛПП по связанным с ними фармакотерапевтическим группам. Кроме того, учитывая статистику зарубежных стран, необходимо включить в перечень объектов фармакологического надзора диетические добавки и фитопрепараты.

Факторы риска развития ЛПП и факторы, влияющие на метаболизм лекарственных средств

Вероятность развития гепатотоксических реакций может зависеть от ряда факторов и повышается при одновременном присутствии нескольких из них. Физиологические особенности организма и наличие острых и хронических сопутствующих заболеваний являются ключевыми детерминантами риска. В таблице 3 приведены основные факторы, повышающие частоту формирования ЛПП при использовании определенных лекарственных средств.

Особенные физиологические состояния (детский возраст, беременность, пожилой возраст), а также метаболические заболевания (кахексия, ожирение, диабет, гипо- и гипертиреоз) могут существенно влиять на метаболизм лекарственных средств, фитопрепаратов и диетических добавок.

В последние десятилетия активно развивается специализированная отрасль генетики – фармакогеномика. Хорошо изучены полиморфизмы генов, кодирующих синтез ферментов системы цитохрома P450. Установлено, что разные варианты генов *CYP2C9/2C19* отвечают

Таблица 1. **Результаты эпидемиологических исследований по заболеваемости ЛПП**

Автор	Год	Страна	Заболеваемость
Sgro	2003	Франция	13,9 на 100 000 населения
Galan	2005	США	33% от всех случаев острого гепатита
Meier	2005	Швейцария	1,4% от всех госпитализированных пациентов (n=4200)
Andrade	2005	Испания	34,2 на 1 000 000 населения в год, из них 16,6 серьезных, опасных для жизни случаев
Vuppalanci	2007	США	<4% причин желтухи (3% – вследствие приема парацетамола, 0,7% – идиосинкразические ЛПП)
Carey	2008	США	0,048% от 83 000 госпитализаций за 1998-2006 гг. (2/3 вызваны применением парацетамола)
Devarbhavi	2010	Индия	2,46% от всех случаев госпитализации по поводу гепатобилиарной патологии (58% ЛПП – вследствие приема противотуберкулезных препаратов)
Suk	2012	Корея	12 на 100 000 населения (70% всех случаев вызваны использованием фитопрепаратов и средств народной медицины)

Таблица 2. **Фармакологические группы, препараты которых стали причиной формирования ЛПП**

Фармакологическая группа	Швеция (n=784)	Испания (n=461)	США (n=899)	Корея (n=371)	Исландия (n=96)	Индия (n=313)
Антибиотики	27%	32%	45,4%	Н/Д*	37%	65%
Препараты, влияющие на ЦНС	3%	17%	9,8%	Н/Д*	7%	12%
Гиполипидемические средства	1%	5%	3,7%	Н/Д*	3,1%	1,6%
Другие препараты	69%	44%	25,7%	28,4%	37%	20%
Фитопрепараты	Н/Д*	2%	16,1%	71,6%	16%	1,3%

*Н/Д – нет данных.

Рис. 1. Частота возникновения ЛПП (n=133) в зависимости от использования препаратов разных фармакологических групп

* *Нестероидные противовоспалительные препараты.*

за скорость метаболизма таких препаратов, как варфарин и ингибиторы протонной помпы.

В контексте ЛПП большое значение имеет полиморфизм генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу, которая отвечает за метаболизм парацетамола (ацетаминофена), и лейкоцитарных генов человека (HLA), кодирующих синтез протеинов системы гистосовместимости и отвечающих за метаболизм ряда антибактериальных препаратов, включая амоксициллина клавуланат.

Наличие одного или нескольких указанных факторов, влияющих на метаболизм лекарственных средств, предопределяет запуск механизма ЛПП, основанного на образовании связи активных метаболитов с внутриклеточными белками [8]. Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) представила механизм развития ЛПП в виде схемы, приведенной на рисунке 2.

Клинико-биохимические проявления ЛПП

Чаще всего встречаются три клинико-биохимических варианта ЛПП: печеночноклеточное повреждение (цитолиз), холестатическое и смешанное повреждение.

Клиническая картина острого ЛПП может варьировать от бессимптомной гиперферментемии до холестаза с зудом, активного дебюта с желтухой, имитирующей вирусный гепатит, острой печеночной недостаточности [9]. Наиболее частыми симптомами ЛПП являются субфебрилитет, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, ахоличный кал и темный цвет мочи. Пациенты с выраженным холестазом часто жалуются на зуд, и при их осмотре могут отмечаться расчесы. Кроме того, часто определяется гепатомегалия. В тяжелых случаях при развитии печеночной недостаточности могут наблюдаться печеночная энцефалопатия и коагулопатия [10].

Лекарственные средства, ассоциированные с ЛПП, могут вызывать повреждения печени дозозависимым и прогнозируемым способом (например, парацетамол) или непредсказуемо в виде идиосинкразических побочных реакций. Последние могут развиваться с участием иммунных и метаболических механизмов.

Прогнозируемые ЛПП характеризуются следующими особенностями:

– ожидаемое дозозависимое повреждение, включая некроз;

– короткий латентный период (от нескольких часов до нескольких дней);

– достаточно последовательные у разных людей и лабораторных животных;

– уровень трансаминаз повышается от 8 до 500 раз по отношению к верхней границе нормы, щелочной фосфатазы (ЩФ) – повышается в меньшей степени.

Клиническое применение таких препаратов часто запрещается, однако некоторые из них продолжают использоваться, несмотря на известную дозозависимую гепатотоксичность.

Идиосинкразические ЛПП являются непрогнозируемыми, имеют вариабельный латентный период, длительность которого может составлять до 3 мес. Вероятность таких побочных реакций возрастает при использовании высоких доз препаратов и большей длительности фармакотерапии.

Проявления побочных реакций могут иметь определенную специфику в зависимости от использования конкретных лекарственных средств или фармакологических групп. В таблице 4 приведены данные о клинических проявлениях ЛПП, возникающих на фоне приема разных препаратов [11].

Все случаи возникновения патологических изменений в печени, которые ассоциированы с началом приема лекарственных средств, диетических добавок или фитопрепаратов, подлежат диагностической оценке с целью подтверждения/исключения ЛПП. Такая оценка должна включать уточнение:

– длительности приема и воздействия препарата;

– наличия приема других медикаментов и сопутствующих заболеваний;

– ответа на прекращение приема препарата (и его возобновление, если производилось);

– наличия или отсутствия симптомов: сыпи, эозинофилии;

– результатов необходимых тестов для исключения (вирусная серология, визуальные исследования и др.) в соответствии с особенностями повреждения печени и характером изменений биохимических печеночных тестов;

– достаточного времени последующего наблюдения для точного определения клинического исхода – выздоровление или хронический процесс?

ЛПП считается острым, если патологические показатели печеночных тестов определяются в течение менее 3 мес, и хроническим – при длительности клинико-биохимической манифестации свыше 3 мес.

Дифференциация клинических вариантов ЛПП с помощью оценки результатов биохимических печеночных тестов приведена в таблице 5.

Присутствие желтухи (повышение уровня сывороточного билирубина более чем в 2 раза по отношению к верхней границе нормы) вместе с повышением уровня трансаминаз (более чем в 3 раза по отношению к верхней границе нормы) ассоциировано с менее благоприятным прогнозом [13] и смертностью, достигающей 14% [14, 15].

Диагностика и дифференциальная диагностика ЛПП

Диагностика ЛПП включает тщательный сбор анамнеза (особенно в части лекарственного анамнеза, выяснения приема фитопрепаратов и диетических добавок) и проведение исследований крови для поиска других причин поражения печени.

При наличии холестаза обязательно проводятся визуальные исследования для исключения билиарной обструкции. Если другие причины патологии печени исключены и пациент использовал препараты, которые имеют известную ассоциацию с ЛПП, в проведении биопсии нет необходимости.

Однако если диагноз остается неясным (особенно при наличии острой печеночной недостаточности) или имеются клинические признаки хронической патологии печени, тогда биопсию печени следует выполнить.

Таблица 3. **Факторы риска развития ЛПП**

Фактор риска	Лекарственные препараты, обусловливающие риск
Пожилой возраст	Противотуберкулезные препараты, эритромицин, нитрофураны, амоксициллина клавуланат
Детский возраст	Салицилаты (синдром Рейе), вальпроат
Ожирение	Метотрексат
Голодание/мальнутриция	Парацетамол
Женский пол	Диклофенак, сулиндак, нитрофураны, хлорпромазин, эритромицин
Хронический алкоголизм	Ацетаминофен, метотрексат
ВИЧ-инфекция	Триметоприм/сульфаметоксазол
Ко-инфекция вирусами гепатита В и С	Высокоактивная антиретровирусная терапия, противотуберкулезные препараты

Таблица 4. **Варианты специфических клинических проявлений ЛПП, вызванных определенными лекарственными средствами**

Лекарственное средство/фармакологическая группа	Возможные варианты клинических проявлений ЛПП
Парацетамол, изониазид, вальпроевая кислота, ритонавир	Острое печеночноклеточное повреждение с подъемом уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ; +/– ↑билирубина)
Амоксициллина клавуланат, эритромицин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Холестатический гепатит с элевацией ЩФ (+/– ↑билирубина)
Сульфаниламиды, фенитоин	Смешанный гепатит с повышением уровня АЛТ и/или ЩФ (+/– ↑билирубина)
Нитрофурантоин, миноциклин	Хронический гепатит
Метотрексат	Фиброз/цирроз

Рис. 2. Механизм ЛПП (AASLD, 2013)

Таблица 5. **Клинико-биохимические варианты ЛПП**

Вариант	Показатели	
Печеночноклеточный вариант	АЛТ ≥3	АЛТ/ЩФ ≥5
Холестатический вариант	ЩФ ≥2	АЛТ/ЩФ ≤2
Смешанный вариант	АЛТ ≥3 ЩФ ≥2	2< АЛТ/ЩФ <5

Гистологические признаки не являются специфическими для установления причины ЛПП. В то же время особенности морфологической картины могут помочь исключить другие причины поражения печени (например, болезнь Вильсона или гемохроматоз).

Подтверждение причинно-следственной связи между развитием патологии и приемом лекарственного средства является достаточно сложной задачей. При отсутствии специфических биохимических маркеров и патогномоничной биохимической картины выводы могут быть сделаны на основании следующих признаков [10,12]:

– прием препаратов предшествовал появлению признаков заболевания печени (в то же время латентный период может иметь широкую вариабельность);

– исключены заболевания печени, которые могут быть причиной аномальных показателей печеночных тестов;

– прекращение приема лекарств приводит к улучшению показателей;

– при повторной инициации приема препарата быстро развивается значительное поражение печени (подобная провокация не рекомендована);

– в истории применения «подозреваемого» лекарственного средства уже зафиксированы случаи ЛПП.

Прием лекарственных препаратов является одной из многих причин повреждений печени. Дифференциальная диагностика обычно основывается на характере изменений ключевых лабораторных показателей и особенностях гистологической картины в тех случаях, когда выполнялась биопсия печени (табл. 6).

Лечение пациентов с ЛПП

Первым и ключевым лечебным мероприятием при ЛПП является отмена агрессивного лекарственного средства. Раннее распознавание гепатотоксичности фармакологических средств, фитопрепаратов и диетических добавок позволяет предупредить тяжелые клинические случаи и печеночную недостаточность.

Существует несколько вариантов специфической терапии, эффективность которых подтверждена в клинических исследованиях. Например, применение N-ацетилцистеина для лечения ЛПП, вызванных приемом парацетамола, и L-карнитина при превышении терапевтических доз вальпроевой кислоты [16, 17].

Кортикостероиды не имеют доказательств эффективности при ЛПП, за исключением случаев, которые сопровождаются реакциями гиперчувствительности [18]. Использование этих лекарственных препаратов может быть обосновано при прогрессирующем холестазе в случае сопутствующей реакции гиперчувствительности, несмотря на отмену гепатотоксического лекарственного средства.

Для уменьшения выраженности зуда пациентам с холестатическим вариантом ЛПП следует рекомендовать прием секвестрантов желчных кислот (холестирамина).

Для профилактики прогнозируемых ЛПП целесообразно использовать гепатопротекторы. Такая тактика наиболее обоснована у пациентов, у которых возникали случаи ЛПП в анамнезе при приеме препаратов определенных фармакологических групп.

Использование гепатопротекторов при развившихся ЛПП позволяет достичь более ранней нормализации показателей биохимических печеночных тестов и уменьшения выраженности клинических проявлений. Выбор гепатопротектора должен быть обусловлен клинико-биохимическими особенностями в каждом случае.

Эссенциальные фосфолипиды являются приоритетным выбором при печеночноклеточных вариантах ЛПП. Терапевтическая эффективность эссенциальных фосфолипидов обусловлена обеспечением восстановления структуры и функции мембран гепатоцитов. Их применение способствует достижению положительной динамики клинических симптомов и показателей биохимических печеночных тестов (уровни АЛТ, аспартатаминотрансферазы, билирубина).

Продолжение на стр. 18.

О.В. Швец, к. мед. н., доцент, Украинская гастроэнтерологическая ассоциация

Лекарственные повреждения печени

Продолжение. Начало на стр. 16.

При выборе эссенциальных фосфолипидов следует обращать внимание на наличие и состав вспомогательных веществ. Последние обеспечивают стабильность препарата, но одновременно некоторые из них (красители, детергенты, ароматизаторы, этиловый спирт и т.д.) могут усугубить течение печеночноклеточного варианта ЛПП. На сегодняшний день в Украине данным требованиям соответствует препарат эссенциальных фосфолипидов Энерлив® производства компании «Берлин-Хеми/А.Менарини». Энерлив® производится в форме мягких бесшовных желатиновых капсул, содержащих 300 мг обогащенных обезжиренных соевых фосфолипидов с максимально высокой степенью очистки и концентрацией фосфатидилхолина 76%. Около 68% остатков жирных кислот составляют линолевая и линоленовая ненасыщенные жирные кислоты. Суточная доза препарата при печеночноклеточных вариантах ЛПП составляет 1800 мг – по 2 капсулы 3 раза в день в течение 3 мес.

Таблица 6. **Дифференциальная диагностика ЛПП**

Заболевание	Патология, которую следует исключить
Гепатит	Необходимо исключить широкий спектр причин острого и хронического гепатита, включая вирусную инфекцию, алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени, аутоиммунный гепатит и болезнь Вильсона
Холестаз	Исключаются такие причины холестаза, как билиарная обструкция, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, внутрипеченочный холестаз беременных
Стеатоз	Следует исключить наиболее распространенные причины стеатоза печени: неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольную болезнь печени, острый стеатоз у беременных
Гранулематозный гепатит	Гранулематозные изменения в печени в среднем выявляют в 15% гистологических исследований, наиболее часто они вызваны инфекциями, саркоидозом и первичным билиарным циррозом
Пелиозный гепатит	Кроме лекарственных средств, пелиоз печени может быть ассоциирован с инфекциями, гематологической патологией, злокачественными новообразованиями и трансплантацией органов

Пациенты с ЛПП должны состоять под наблюдением врача и повторно проходить биохимические печеночные тесты до нормализации их результатов.

Консультация гепатолога необходима в случаях, когда существует риск развития печеночной недостаточности или уже выражены ее признаки (печеночная энцефалопатия или коагулопатия), есть признаки хронической патологии печени, а также в ситуациях с неясным диагнозом после первичного обследования.

Профилактика ЛПП включает подробное информирование пациентов, принимающих гепатотоксические препараты (например, парацетамол), относительно правил их безопасного применения, оптимальной дозы и возможных взаимодействий с другими препаратами или алкоголем. Следует ознакомить пациента с возможными признаками развивающегося ЛПП и предупредить о необходимости неотложного обращения за медицинской помощью в таких ситуациях.

Эффективность мониторинга уровня АЛТ для оценки вероятности развития ЛПП при приеме потенциально гепатотоксического препарата остается спорной. Значение небольшой элевации этого показателя остается неясным, и связанная с ним отмена необходимых препаратов может во многих случаях оказаться неоправданной [19]. Обоснованным можно считать мониторинг уровня трансаминаз при приеме лекарственных средств, ассоциированных с высокой частотой тяжелых поражений печени, таких как метотрексат или изониазид.

Выводы

- ЛПП могут быть обусловлены приемом широкого спектра лекарственных средств, фитопрепаратов и диетических добавок.
- ЛПП у существенной части пациентов не имеют клинических проявлений и выявляются только благодаря аномальным результатам биохимических печеночных тестов.
- Неспецифические симптомы (например, тошнота, анорексия, недомогание, усталость, боль в верхнем правом квадранте живота или зуд), появляющиеся после начала приема лекарственного средства, могут быть следствием его гепатотоксичности. Такие случаи подлежат диагностической оценке с целью исключения/подтверждения ЛПП.
- У пациентов с печеночноклеточными повреждениями наблюдается диспропорциональное увеличение содержания трансаминаз по отношению к ЩФ. Холестатический вариант ЛПП имеет прямо противоположные биохимические характеристики (более существенное повышение уровня ЩФ).
- Прогноз ЛПП является менее благоприятным, если повышение уровня трансаминаз или ЩФ сопровождается более чем двукратным повышением содержания билирубина.
- Основой лечения ЛПП является отмена лекарственного средства, которое может быть потенциальной причиной патологических изменений, с последующим мониторингом показателей биохимических печеночных тестов до их нормализации.
- Выздоровление у большинства пациентов наступает после отмены гепатотоксических фармакологических средств, фитопрепаратов и диетических добавок.

Литература

1. Goldberg D.S., Forde K.A., Carbonari D.M. et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. Gastroenterology 2015; 148: 1353.
2. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1135.
3. Chen M., Vijay V., Shi Q. et al. FDA-approved drug labeling for the study of drug-induced liver injury. Drug Discov Today. 2011; 16 (15): 697-703.
4. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Davern T., Serrano J. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009; 32: 55-68.
5. Chen M., Suzuki A., Thakkar S. et al. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. Drug Discov Today. 2016; 21 (4): 648-653.
6. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010; 52: 2065-2076.
7. Основні показники роботи системи фармаконагляду України за 2016 рік. – Режим доступу: dec.gov.ua.
8. Yuan L., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. Clin Liver Dis 2013; 17: 507.
9. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 71.
10. Davern T.J. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis 2012; 16: 231.
11. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005; 129: 512.
12. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 731.
13. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. Clin Pharmacol Ther 2006; 79: 521.
14. Bjornsson E.S., Jonasson J.G. Drug-induced cholestasis. Clin Liver Dis 2013; 17: 191.
15. Chalasani N., Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology 2010; 138: 2246.
16. Polson J., Lee W.M. American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology 2005; 41: 1179.
17. Bohan T.P., Helton E., McDonald I. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology 2001; 56: 1405.
18. Giannattasio A., D'Ambrosi M., Volpicelli M., Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. Ann Pharmacother 2006; 40: 1196.
19. Graham D.J., Green L., Senior J.R., Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: a case study. Am J Med 2003; 114: 299.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів
Медичної газети «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор; **В.М. Гладун**, к. мед. н., Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара

Об'єднуючись у пошуках ранньої діагностики раку шлунка – рятуємо життя

М.Б. Щербиніна

Рак органів травної системи, зокрема шлунка та кишечника, залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я. Східна Європа, включаючи нашу країну, є регіоном із високим ризиком розвитку цих захворювань. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом останніх 10 років Україна входить у першу десятку в списку з 49 країн за рівнем захворюваності на рак шлунка, посідаючи в різні роки 8-9-те місце. Щорічно у нашій країні реєструють 16-17 тис. нових випадків раку шлунка, з них у 82-84% хворих патологію досі виявляють у запущених стадіях Т3-Т4 з украй несприятливим прогнозом. Територіями з найбільшим ризиком розвитку онкологічних захворювань цієї локалізації в Україні є Київ, а також центральні та південно-східні області.

Водночас за останні десятиліття намітився істотний прорив у нашому розумінні розв'язання цієї проблеми. Сьогодні відомі фактори, що сприяють формуванню вказаних вище злоякісних новоутворень: інфекція *Helicobacter pylori (H. pylori)*, передракові зміни слизової оболонки шлунка та кишечника тощо. Тому Міжнародне агентство з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer – IARC) рекомендує впроваджувати стратегії профілактики раку шлунка та кишечника на підставі результатів попередніх добре спланованих клінічних досліджень у цій галузі.

У таких країнах, як Японія та Південна Корея, на постійній основі діють загальнонаціональні програми скринінгу раку шлунка. У Японії навіть сьогодні як метод скринінгу рекомендовано рентгенографію. У Кореї з цією метою паралельно з рентгенографією використовують верхню ендоскопію. Однак за межами Азії для осіб, які не мають ніяких проявів цього захворювання, ні рентгенографію, ні ендоскопію застосувати для скринінгу не можна через відсутність рентабельності, технічні відмінності (очікується більш низьке виявлення випадків захворювання у зв'язку з різною якістю обладнання) та ймовірний низький комплаєнс до цих методів. Усе це має важливе значення для ефективності програм скринінгу. Поліпшення економічної ефективності скринінгу є пріоритетним для Європейського парламенту, включаючи Європейську програму наукових досліджень Horizon 2020.

Відомо, що інфекція *H. pylori* є провідним фактором ризику раку шлунка (канцероген I класу); поширеність цієї інфекції доволі висока. У країнах Заходу виявлення передракових уражень (атрофії, кишкової метаплазії та дисплазії) з подальшим спостереженням таких осіб очікувано лежить у основі ефективної профілактики раку шлунка. У Європейських клінічних настановах IARC зазначено такі стратегії спостереження. Вважають, що непрямим свідченням наявності передракових уражень може бути певний вміст пепсиногенів у крові (Agreus et al., 2012).

Новітні міжнародні настанови для запобігання раку шлунка в загальній популяції рекомендують ерадикацію інфекції *H. pylori*. Проте жодна країна не може застосувати цю стратегію, оскільки лікування з використанням антибіотиків буде причиною побічних ефектів і сприятиме розвитку резистентності цієї та інших бактерій до антибіотиків. Отже, IARC рекомендує впроваджувати превентивні стратегії щодо розвитку раку шлунка.

Учасники Міжнародного форуму з профілактики раку шлунка

Латвійський університет спільно з IARC вже декілька років проводить багатоцентрове популяційне дослідження щодо раку шлунка та кишечника – GISTAR (Leja et al., 2014). У дослідженні беруть участь жителі Латвії та інших країн віком від 40 до 64 років. Нині у проект GISTAR вже включено понад 6 тис. респондентів, набір пацієнтів у дослідження триває. Проводиться оцінка поширеності та властивостей *H. pylori* в різних регіонах, вивчається рівень її резистентності до окремих антибіотиків, здійснюється спостереження в динаміці впливу ерадикації *H. pylori* на морфологічний стан слизової оболонки шлунка, можливість використання визначення рівня пепсиногенів як маркерів раннього раку шлунка. Отже, наші колеги з Латвії зробили певні кроки в напрямі скринінгу раку шлунка. Своїм досвідом вони поділилися на Міжнародному форумі з профілактики раку шлунка, організованому Інститутом клінічної та профілактичної медицини Латвійського університету та проведеному з 19 по 23 лютого 2018 р. у м. Рига (Латвійська Республіка).

Під час форуму керівник GISTAR професор Марціс Лея розкрив мету цього дослідження, реалізовані досягнення та плани на майбутнє. Представник IARC Джин Йонг Парк (Jin Young Park) висвітлила принципи роботи агентства, світові питання щодо проблеми раку шлунка та міжнародну роль проекту GISTAR. У свою чергу, Нурбек Ігісінов, директор Центральноазіатського онкологічного інституту (Central Asian Cancer Isntitute, м. Астана, Казахстан), та Айварс Фомінс, заступник голови думи м. Алуксне (Латвія), представили позитивний досвід реалізації проекту GISTAR. Ефективності застосування результатів дослідження були також присвячені доповіді Яка Янссена (Jaak Janssens), представника Європейської організації профілактики раку, та Сергія Піманова, професора Вітебського державного медичного університету (Республіка Білорусь). Це дало можливість учасникам форуму – провідним європейським експертам, представникам країн із високим рівнем захворюваності на злоякісні новоутворення шлунка (Білорусь, Україна, Казахстан, Киргизстан), а також представникам міжнародних професійних організацій і спілок пацієнтів – обговорити питання скринінгу та ранньої діагностики раку шлунка. Протягом тижня були розглянуті різні актуальні питання, пов'язані з дослідженнями щодо профілактики онкологічних захворювань шлунка та товстої кишки. Живий контакт, невимушене спілкування учасників дали можливість ознайомитися з принципами дослідження та досвідом Латвії, обговорити розширення дослідження GISTAR в Україні.

Під час дискусії

Для регіонів нашої країни від участі в дослідженні можна очікувати істотні переваги та здобутки. Досвід країн – учасників проекту свідчить про підвищення рівня уваги суспільства до питань здоров'я, отримання додаткових можливостей забезпечити якісне обслуговування охорони здоров'я населення. Пацієнти отримають інформацію про ті звички, які впливають на здоров'я в регіоні, а місцеві медичні працівники матимуть змогу підвищити кваліфікацію.

Дослідження GISTAR спрямоване на зниження рівня смертності, в тому числі серед працездатного населення. Участь у цьому проекті забезпечить залучення України у міжнародні дослідження і дозволить отримати необхідну інформацію та досвід щодо профілактики та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень. Інформація про поширеність передракових уражень в Україні, яку буде надано, дозволить поліпшити планування необхідних ресурсів системи охорони здоров'я в країні.

В Україні теж можливо досягти зниження смертності унаслідок раку шлунка та кишечника шляхом контролю відомих факторів ризику і ранньої діагностики на підставі міжнародного досвіду та з урахуванням локальних особливостей.

***

У межах міжнародної співпраці декан факультету медичних технологій, діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, професор Марина Борисівна Щербиніна та доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Вікторія Миколаївна Гладун виступили з доповідями на міжнародному форумі з вивчення заходів щодо запобігання розвитку пухлин травної системи, який був організований Інститутом клінічної та профілактичної медицини Латвійського університету (м. Рига, Латвійська Республіка).

В.М. Гладун презентує стендову доповідь

Стратегічною метою участі у форумі професора М.Б. Щербиніної стала інтеграція Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара у міжнародну академічну спільноту та сприяння співпраці між ним та зарубіжними навчальними та науково-дослідними закладами, а також закладами охорони здоров'я. Особлива увага була приділена обговоренню майбутніх можливостей співпраці із закордонними партнерами в межах проекту GISTAR.

Учасники форуму отримали можливість особисто поспілкуватися з провідними європейськими дослідниками інфекції *H. pylori* – професором Марцисом Лея (перший зліва) та професором Петером Мальфертайнером (третій зліва)

Аніта Гасьоровська, відділення гастроентерології Медичного університету м. Лодзь, Польща

Значення pH у полегшенні симптомів та ефективному лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це патологія, за якої гастродуоденальний вміст потрапляє у стравохід і зумовлює появу неприємних симптомів та розвиток ускладнень. Етіопатогенез виникнення гастроезофагеального рефлюксу є складним і мультифакторним. При цьому кислотний рефлюкс відіграє важливу роль у патогенезі як ерозивної, так і неерозивної форми ГЕРХ. Послаблення симптоматики ГЕРХ та загоєння слизової оболонки стравоходу корелюють із кількістю годин, протягом яких кислотність шлункового соку пригнічена до значень pH >4. Продемонстровано, що слизова оболонка стравоходу загоюється в більшості пацієнтів, які отримують ті чи інші інгібітори протонної помпи (ІПП), та лише у 50% пацієнтів, котрі приймають H_2-блокатори. Ці дані, імовірно, найкраще пояснюються відмінностями у тривалості та ступені кислотосупресії, що досягається на тлі застосування різних класів лікарських засобів (і, можливо, відмінностями між різними препаратами в межах одного класу).

Прийнята на сьогодні класифікація ГЕРХ відокремлює наявні при цій патології синдроми від симптомів, а також виділяє стравохідні та позастравохідні прояви захворювання. Стравохідні синдроми включають типовий рефлюксний синдром, за якого превалює печія та відрижка кислим. До симптомів типового рефлюксного синдрому також належать біль у верхніх відділах живота й індуковані рефлюксом порушення сну. Ще одним стравохідним синдромом при ГЕРХ є больовий синдром у грудній клітці, за якого біль є єдиним симптомом захворювання або превалює над типовими симптомами ГЕРХ. Окрему групу становлять синдроми зі структурними ураженнями стравоходу, які включають рефлюкс-езофагіт, стриктуру стравоходу внаслідок рефлюксу, стравохід Барретта та аденокарциному стравоходу. До позастравохідних синдромів ГЕРХ належать кашель, ларингіт, астма та ерозії зубів, пов'язані з рефлюксом. Для перерахованих вище патологій асоціація з ГЕРХ є доведеною, для деяких інших станів такий зв'язок лише припускається [1].

Слід зазначити, що ГЕРХ є одним з найпоширеніших захворювань травного тракту у світі. Згідно з оцінками, її поширеність є найвищою в Європі та Північній Америці – у цих регіонах частка осіб, у яких як мінімум щотижня виникають симптоми рефлюксу, варіює від 8,8 до 27,8% [2].

Етіопатогенетичні механізми розвитку ГЕРХ включають як транзиторні розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, так і інші порушення, що знижують його здатність до формування тиску. До інших факторів, що впливають на патофізіологію ГЕРХ, можна віднести наявність грижі стравохідного отвору діафрагми, незадовільний стравохідний кліренс, сповільнене спорожнення шлунка та різноманітні порушення з боку факторів захисту слизової оболонки стравоходу. Ці фактори спричиняють розвиток рецидивного рефлюксу шлункового вмісту в стравохід і порушення стравохідного кліренсу, що призводить до посилення ураження слизової оболонки [3].

Кислотний рефлюкс відіграє важливу роль у патогенезі ГЕРХ як за ерозивної, так і за неерозивної форми цього захворювання. Епізоди кислотного рефлюксу можуть тривати протягом декількох хвилин або довше – залежно від різноманітних факторів, таких як конкретний час доби, положення тіла, фізична активність та прийом їжі. Більшість симптомів рефлюксу пов'язані зі ступенем та тривалістю впливу кислоти на слизову оболонку стравоходу.

Основна мета лікування пацієнтів з ГЕРХ полягає в усуненні симптомів, поліпшенні якості життя та зниженні ризику розвитку ускладнень, що виникають внаслідок тривалого контакту слизової оболонки стравоходу з рефлюксатом. При цьому ефективними методами лікування вважаються ті, що сфокусовані на зменшенні вираженості симптомів, загоєнні запальних уражень слизової оболонки стравоходу та запобіганні рецидивам захворювання. Ці терапевтичні цілі можуть бути досягнуті завдяки застосуванню лікарських препаратів з хорошою переносимістю, які призначаються за простими схемами дозування, що полегшує співпрацю між лікарем та пацієнтом [4].

Результати попередніх досліджень однозначно підтверджують те, що ІПП є найефективнішими препаратами для полегшення клінічних симптомів у пацієнтів з ГЕРХ [1, 5]. За хімічною структурою ІПП являють собою похідні бензоімідазолів, механізм дії яких полягає у блокаді водневo-калієвого АТФазного ферменту (протонної помпи), розташованого на секреторній поверхні парієтальних клітин. Ці речовини є проліками, і їхня активна форма утворюється в кислому середовищі. Блокада АТФази є стабільною і незворотною. Для того щоб поновити продукцію H^+ у клітинах, мають бути синтезовані нові протонні помпи. ІПП блокують активність лише тих протонних помп, які були попередньо синтезовані та стимульовані гормональними речовинами, що вивільнюються під час споживання їжі. Антисекреторний ефект ІПП початково є субоптимальним, оскільки після вживання їжі активуються не всі протонні помпи. Протягом наступних 3-5 діб блокуються додаткові протонні помпи, після чого досягається баланс між активними та заблокованими протонними помпами. Через 5 діб після прийому ІПП раз на добу спостерігається зниження максимальної кислотопродукції у шлунку на 66%. Усі наявні ІПП мають короткий період напіввиведення, що дорівнює 1-2 год, проте їх інгібуючий вплив на шлункову кислотопродукцію зберігається набагато довше. Клінічний ефект ІПП багато в чому залежить від стабільності ковалентних зв'язків між молекулами препаратів та протонними помпами. Оскільки клітини, що містять протонні помпи, є максимально доступними для дії ІПП при максимальній стимуляції кислотопродукції, ці препарати найбільш ефективно інгібують секрецію соляної кислоти, якщо їх приймати за 30-60 хв до сніданку. Додатковим значущим наслідком прийому препаратів, які інгібують секрецію соляної кислоти у шлунку, є зменшення об'єму шлункового соку і, як наслідок, зменшення об'єму стравохідного вмісту. Рекомендується приймати ІПП натщесерце та приблизно за 30-60 хв до вживання їжі, оскільки її наявність у шлунку зменшує абсорбцію цих лікарських засобів. Більше того, прийом натщесерце дозволяє досягти максимальної плазмової концентрації препарату в момент максимальної кількості активованих протонних помп. На пригнічення ІПП кислотопродукції у шлунку впливають й індивідуальні характеристики, такі як варіації метаболізму ІПП внаслідок поліморфізму генів цитохрому *CYP3A4*.

Після виведення у 1988 р. на фармацевтичний ринок першого ІПП (омепразолу) в арсеналі лікарів згодом також з'явилися такі препарати цього класу, як пантопразол, рабепразол, езомепразол та декслансопразол. Було доведено, що інгібування секреції соляної кислоти за допомогою ІПП є більш ефективним, ніж застосування H_2-блокаторів, триває довше і не асоційоване з тахіфілаксією. При лікуванні ГЕРХ у пацієнтів з типовими симптомами захворювання й за відсутності доказів на користь наявності клінічних «симптомів тривоги» рекомендується проводити лікування ІПП у стандартних дозах протягом 2-4 тижнів.

Численні рандомізовані дослідження, які включали понад 3000 пацієнтів, продемонстрували, що ІПП є більш ефективними у зменшенні вираженості симптомів у пацієнтів з ерозивним езофагітом, ніж плацебо та H_2-блокатори [6]. Загоєння уражень слизової оболонки стравоходу було досягнуто у 78% пацієнтів, котрі отримували ІПП, у 50% пацієнтів на тлі застосування H_2-блокаторів та у 24% пацієнтів, що приймали плацебо. Ці результати, очевидно, пояснюються відмінностями в тривалості та ступені кислотосупресії, що досягається при застосуванні препаратів різних класів, і, можливо, відмінностями між різними лікарськими засобами в межах одного класу. Загоєння ерозивного езофагіту корелює з кількістю годин, протягом яких секреція соляної кислоти у шлунку пригнічена до значень pH >4,0.

Ефективність окремих ІПП порівнювалась у ході різноманітних рандомізованих клінічних досліджень. У пацієнтів з ГЕРХ більш швидке клінічне покращення спостерігається під час перших 5 діб прийому езомепразолу в дозі 40 мг порівняно з омепразолом у дозі 20 мг, лансопразолом у дозі 30 мг та пантопразолом у дозі 40 мг. Проте починаючи з 5-го дня лікування ці відмінності вже не зберігаються [7].

Eggleston і співавт. порівнювали рабепразол у дозі 20 мг з езомепразолом у дозі 20 мг та 40 мг у лікуванні ГЕРХ. Не було виявлено якихось відмінностей у купіруванні симптомів між рабепразолом у дозі 20 мг, езомепразолом у дозі 20 мг та езомепразолом у дозі 40 мг [8].

Існують різні параметри, які слід брати до уваги при порівнянні наявних на фармацевтичному ринку ІПП. Зокрема, середній період часу, коли значення інтрагастрального pH >4. Цей показник є відносно чутливим до змін pH протягом 24 год та легкозрозумілим [9]. Необхідно домогтися, щоб у пацієнтів з ГЕРХ значення інтрагастрального pH було >4 протягом як мінімум 16 год на добу [10].

Попередні дані свідчать про те, що симптоматичне покращення при прийомі ІПП один раз на добу (протягом 4 тижнів лікування) у пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою корелює зі ступенем експозиції кислоти на слизовій оболонці стравоходу, хоча симптоми ГЕРХ часто складніше контролювати в пацієнтів без стравохідних уражень [11].

Що ж стосується відмінностей у часі дії, то було встановлено, що рабепразол у стандартній дозі настільки ж ефективний, як і омепразол у великих дозах, у зменшенні симптомів тяжкої ГЕРХ у перші 3 дні лікування, але характеризується більш швидким початком дії в пацієнтів з тяжкою печією [12].

У багатьох пацієнтів з ерозивною ГЕРХ на тлі прийому ІПП не вдається досягти повного загоєння уражень слизової оболонки стравоходу. Більш ніж у 20% пацієнтів з ГЕРХ відзначається неадекватна відповідь на прийом омепразолу в дозі 20 мг на добу. Застосування омепразолу в більш високій дозі (80 мг/добу) полегшує симптоми в пацієнтів з рефрактерністю до лікування [13]. Однією з імовірних причин неефективності стандартної дози є нічний кислотний рефлюкс, коли протягом тривалих періодів часу не відбувається належного інгібування кислотопродукції [14]. Однак навіть сьогодні клінічне значення цього феномена залишається нез'ясованим, і невідомо, чи пов'язано це з відсутністю терапевтичної відповіді на вказані препарати. Інші причини рефрактерності до лікування включають незадовільний комплаєнс, гіпотонію нижнього стравохідного сфінктера та неефективну стравохідну перистальтику [15].

Вимірювання інтрагастрального pH є загальноприйнятим методом оцінки фармакодинамічних ефектів ІПП. Щодо тривалості інгібування кислотопродукції у шлунку, то Miner і співавт. у ході рандомізованого перехресного клінічного дослідження оцінили й порівняли значення інтрагастрального pH (виміряного на 5-ту добу у стані рівноваги) після прийому стандартних доз езомепразолу, лансопразолу, омепразолу, пантопразолу та рабепразолу в пацієнтів із симптомами ГЕРХ. Вони встановили, що значення

інтрагастрального pH >4 підтримувалося протягом середнього діапазону часу, що склав 10,1-14 год за 24 год, коли різні ІПП приймалися один раз на добу до сніданку [16]. На тлі прийому езомепразолу в стандартній дозі 40 мг відзначався достовірно більший відсоток пацієнтів, у яких спостерігався інтрагастральний pH >4 протягом більш ніж 12 год порівняно з іншими ІПП (p<0,05).

Одним з обмежень у застосуванні ІПП у режимі прийому один раз на добу є неповне інгібування кислотопродукції протягом 24 год після прийому. Як наслідок, наступний крок у поліпшенні ефективності ІПП полягає у збільшенні дозування до двох разів на добу. Johnson і співавт. виконали дослідження, в якому порівнювали ефективність дозування один раз на добу і два рази на добу лансопразолу та езомепразолу в контролюванні кислотності шлункового вмісту протягом 24-годинного періоду. Езомепразол у дозі 40 мг за умови прийому двічі на добу контролював кислотність шлункового вмісту протягом 19,46 год на добу, що забезпечувало кращий контроль інтрагастрального pH порівняно з лансопразолом при його дозуванні один чи два рази на добу (12,28 та 15,74 год відповідно) та з езомепразолом при його дозуванні один раз на добу (14,54 год; p<0,01). Водночас цей підхід до дозування призводить до часткового покращення, оскільки він збільшує тривалість кислотосупресії лише на 5 год [17].

Новий ІПП – декслансопразол – являє собою R-енантіомер лансопразолу з модифікованим вивільненням (MR), при створенні якого використовується технологія двохфазного вивільнення діючої речовини (Dual Delayed Release – DDR). У капсулі препарату є два типи вкритих оболонкою мікрогранул, діюча речовина з яких вивільняється залежно від значення pH. Чверть дози декслансопразолу вивільняється при значенні pH 5,5 в проксимальному відділі дванадцятипалої кишки, а інші 75% дози – у дистальному відділі тонкої кишки при значенні pH 6,75 [18]. Цей механізм вивільнення призводить до створення двох піків сироваткової концентрації препарату і в подальшому пролонгує його вплив на протонні помпи. Як наслідок, сироваткова концентрація декслансопразолу досягає максимуму двічі: через 1-2 год та через 4-5 год після прийому препарату. Таким чином, декслансопразол MR забезпечує найдовший період утримання препарату в циркулюючій крові та найпотужніший інгібуючий вплив на протонні помпи серед усіх доступних ІПП [19].

Як відомо, важливою умовою ефективної терапії ІПП є прихильність пацієнта до дотримання режиму призначеного лікування (комплаєнс), зокрема своєчасний прийом препарату. Оскільки було продемонстровано, що абсорбція та біодоступність ІПП зменшуються в разі одночасного прийому з їжею, то рекомендовано призначати ІПП за 30-60 хв до прийому їжі з метою оптимізації антисекреторних ефектів і мінімізації можливості негативної фармакокінетичної взаємодії з нею. Lee і співавт. оцінили вплив часу дозування залежно від прийому їжі на фармакокінетику та фармакодинаміку декслансопразолу. Не було виявлено жодної статистично достовірної різниці в середньому значенні інтрагастрального pH при прийомі препарату натщесерце та за різних умов харчування (прийом препарату за 5 та 30 хв до прийому їжі або через 30 хв після нього). Це свідчить про те, що декслансопразол можна приймати безвідносно до їжі [20]. Під час іншого дослідження вплив декслансопразолу на сироваткові концентрації та pH у шлунку був оцінений у чотирьох різних періодах дня – за 30 хв перед кожним з трьох основних прийомів їжі та перед вечірнім легким перекусом. Не було відзначено будь-яких статистично достовірних відмінностей у середньому значенні 24-годинного інтрагастрального pH між дозуваннями перед обідом або вечірнім легким перекусом порівняно зі сніданком. Однак була констатована незначна, але статистично достовірна різниця між другим та першим сніданком. Автори дійшли висновку, що декслансопразол забезпечує порівнянний контроль pH при прийомі в різний час доби [21].

В іншому клінічному дослідженні оцінювався вплив декслансопразолу на значення pH у шлунку протягом 24 год. У порівняльному дослідженні взяли участь здорові добровольці з метою визначення впливу однократної дози декслансопразолу 60 мг та езомепразолу 40 мг на середнє значення інтрагастрального pH протягом 24 год та на відсоток часу, протягом якого значення pH підтримується на рівні >4 [22]. Середній відсоток часу з інтрагастральним pH >4 статистично достовірно відрізнявся: 58% для декслансопразолу та 48% для езомепразолу (p<0,003). Крім того, середнє значення інтрагастрального pH для декслансопразолу становило 4,3 порівняно з 3,7 для езомепразолу (p<0,001). Значення 24-годинного інтрагастрального pH при прийомі декслансопразолу було вищим, особливо в другій половині дня. Це дослідження вказало на те, що технологія створення декслансопразолу призводить до подовженого контролю шлункової кислотності порівняно з езомепразолом. Завдяки подовженню тривалості кислотосупресії однократна добова доза декслансопразолу потенційно може замінити дворазове добове дозування інших ІПП.

Вплив різних доз декслансопразолу порівняно з лансопразолом на 24-годинні значення інтрагастрального pH оцінювався в інших дослідженнях. На тлі прийому декслансопразолу (60, 90 та 120 мг) були досягнуті достовірно вищі середні значення 24-годинного інтрагастрального pH та більший відсоток часу, протягом якого значення інтрагастрального pH становило >4 порівняно з лансопразолом у дозі 30 мг [23]. Середні значення інтрагастрального pH зросли більш ніж на 0,5, а відсоток часу, протягом якого значення інтрагастрального pH було >4, – більш ніж на 10% під час 16-24-годинного інтервалу для всіх досліджуваних режимів порівняно зі стандартною дозою лансопразолу [24]. Крім того, як продемонстрували автори, плазмова концентрація декслансопразолу MR125 нг/мл відповідає найбільш тривалому часу, упродовж якого значення інтрагастрального pH >4 зберігається протягом 24 год. Це підтверджує, що декслансопразол MR забезпечував більш тривалу кислотосупресію порівняно з лансопразолом [25]. Більше значення інтрагастрального pH, що досягалося після прийому декслансопразолу, асоціюється з високими показниками частоти загоєння ерозивного езофагіту [26].

Іншою важливою проблемою в пацієнтів з ГЕРХ є нічний рефлюкс. Пацієнти з нічним рефлюксом більш схильні до тяжкого запалення стравоходу, пептичної стриктури, виразки слизової оболонки стравоходу, стравоходу Барретта та навіть аденокарциноми стравоходу. Крім того, ці пацієнти мають більшу поширеність орофарингеальних, ларингеальних та легеневих проявів захворювання [27]. Сон може змінювати фізіологічні механізми, відповідальні за нормальний стравохідний кліренс, що призводить до підсилення впливу кислотного фактора на слизову оболонку стравоходу. Наприклад, вночі епізоди гастроезофагеального рефлюксу виникають рідше, ніж удень, проте тривають достовірно довше, що збільшує час контакту кислотного вмісту зі слизовою оболонкою стравоходу. Під час сну зменшується частота ковтання та первинна перистальтика стравоходу, а також сповільнюється спорожнення шлунка. Крім того, через зменшення секреції слини уві сні сповільнюється нейтралізація кислого вмісту в стравоході. Усі ці механізми призводять до зниження кліренсу кислоти та збільшення часу контакту кислого вмісту зі слизовою оболонкою стравоходу [28].

Лікування нічного рефлюксу є реальною проблемою для лікарів, оскільки зменшити його прояви значно складніше, ніж денні симптоми захворювання. Патологічний нічний рефлюкс також є важливою причиною резистентності до лікування в пацієнтів з ГЕРХ. Після прийому ранкової дози ІПП блокуються лише активовані протонні помпи, а ті, що перебувають у стані спокою та знов синтезуються, не інгібуються. Як наслідок, здатність до секреції кислоти зберігається. Більшість ІПП мають короткий період плазмового напіввиведення (1-2 год), і друга доза, прийнята перед вечерею, не чинить ефекту на нічні епізоди рефлюксу. У більшості пацієнтів рефлюкс виникає після опівночі, оскільки положення лежачи на спині асоціюється з більшою кількістю рефлюксних епізодів, і навіть прийом ІПП зі сповільненим вивільненням діючої речовини двічі на добу може все ще не забезпечувати контролю кислотності в нічний час [29].

Аналіз профілів значень інтрагастрального pH у пацієнтів, які отримували лікування ІПП двічі на добу, продемонстрував, що вони ефективно контролюють секрецію кислоти протягом дня, але вночі значення pH зменшується <4 протягом як мінімум 1 год. Цей феномен, що має назву «нічний кислотний прорив», може провокувати розвиток рецидиву в деяких пацієнтів з ГЕРХ.

У ході інших досліджень було встановлено, що 60-80% пацієнтів мають персистуючу кислотність шлункового соку вночі, незважаючи на прийом ІПП 2 рази на добу, а приблизно 25% пацієнтів з рефлюксом не відповідають на лікування ІПП протягом 4-8 тижнів у режимі прийому 2 рази на добу [31]. Таким чином, секреція кислоти після опівночі не контролюється навіть у разі застосування найбільш агресивної кислотосупресивної терапії. Отже, нічна кислотність залишається проблемою в пацієнтів, у яких рефлюкс виникає попри прийом ІПП один або два рази на добу.

У цих випадках розумною альтернативою є використання новітніх ІПП, які можуть надійно контролювати нічну кислотопродукцію та нічні симптоми, зокрема декслансопразолу MR.

Подвійна система вивільнення декслансопразолу MR з капсул пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку протягом всієї ночі. Як наслідок, препарат є ефективним у лікуванні нічної печії, регургітації та пов'язаних з ними розладів сну. У ході рандомізованого клінічного дослідження за участі 305 пацієнтів з нічними симптомами ГЕРХ було продемонстровано, що декслансопразол MR достовірно більш ефективний у зменшенні нічних симптомів порівняно з плацебо. Прийом декслансопразолу MR один раз на добу протягом 4 тижнів зумовлював достовірно більш виражене поліпшення якості сну та працездатності. Крім того, порівняно з плацебо, декслансопразол MR у дозі 30 мг достовірно збільшував відсоток ночей без нічних проявів ГЕРХ – з 35,7 до 73,1% – і був більш ефективним у зменшенні вираженості нічних симптомів та розладів сну [32].

Сьогодні ІПП є найефективнішими препаратами для лікування ГЕРХ та її ускладнень, проте істотна частина пацієнтів (особливо тих, що не відповідають на терапію) мають симптоми, які не вдається адекватно контролювати за допомогою прийому ІПП один раз на добу. Це зумовлюється тим фактом, що ІПП у стандартній дозі не забезпечують повного контролю секреції соляної кислоти у шлунку протягом 24 год. Подальше поліпшення інгібування кислотопродукції може бути досягнуте шляхом збільшення часу утримання ІПП у системному кровотоку, що призводить до більш тривалої кислотосупресії. Таким чином, декслансопразол завдяки новій технології вивільнення діючої речовини, яка впливає на біодоступність та параметри фармакокінетики й фармакодинаміки, чинить позитивний вплив на контроль та послаблення симптомів ГЕРХ. Крім того, цей препарат може призначатися незалежно від прийомів їжі та часу доби, і це особливо важливо для лікування нічного рефлюксу. Декслансопразол демонструє унікальний фармакодинамічний профіль, який, імовірно, забезпечує підвищення клінічної ефективності у пацієнтів з ГЕРХ.

Література

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63: 871-80.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900-20.
3. Castell D.O., Murray J.A., Tutuian R. et al. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 14-25.
4. Kahrilas P., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135: 1392-413.
5. Coron E., Hatlebakk J.G., Galmiche J.P. et al. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. Curr Opin Gastroenterol 2007; 23: 434-9.
6. De Vault K.R., Castell D.O. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Arch Intern Med 1995; 155: 2165-73.

Повний список літератури, що включає 32 джерела, знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Gasiorowska A. The role of pH in symptomatic relief and effective treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology Rev 2017; 12(4): 244-249.

Переклала з англ. ***Олена Терещенко***

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/GERD/0318/0002

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний

НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

- Компонент схем ерадикації *Helicobacter pylori* першої та другої лінії*[1-3]
- Сприяє якісному загоєнню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, у тому числі викликаних *Helicobacter pylori**[3,4]
- Для лікування хронічного гастриту та гастродуоденіту в фазі загострення, в тому числі викликаного *Helicobacter pylori**[3]

* у складі антихелікобактерної терапії

Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013

Література: 1. Лазебник Л.Б. и соавт.VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2 (138): 3-21. 2. Malfeitheiner P. et al. Gut 2016; 0:1-25. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Де-Нол® www.drlz.com.ua

Склад лікарського засобу: *діюча речовина:* вісмуту субцитрат колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi_2O_3, який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату; *допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, повідон, калію полакрилін, макрогол 6000, магнію стеарат, гіпромелоза. **Лікарська форма**. Таблетки, плівковою вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника**. Астеллас Фарма Юроп Б.В./Astellas Pharma Europe B. V. ***Хогемат*** 2, 7942 ДЖ ***Меппел***, Нідерланди/Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands. **Фармакотерапевтична група**. **Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат**. Код АТС А02В Х05.У кислому середовищі шлунка препарат утворює на поверхні виразок і ерозій захисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину Е2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Препарат має бактерицидну активність щодо *Helicobacter pylori*.Препарат практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту; лише незначна кількість активної речовини надходить у кров та екскретується із сечею, при цьому концентрація вісмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. **Показання для застосування**. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинені *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Належні заходи безпеки при застосуванні**. Можлива зміна забарвлення калу у чорний колір, у такому разі потрібно звернутися за консультацією до лікаря. Не слід приймати антацидні препарати та вживати молоко за півгодини до і через півгодини після прийому препарату, оскільки наявний шлунковий сік потрібен для формування захисного шару. Тривале застосування сполук вісмуту не рекомендується через виникнення у рідкісних випадках енцефалопатії. При дотриманні рекомендованого режиму прийому препарату ризик виникнення цього побічного ефекту дуже малий, однак протягом прийому цього препарату не рекомендується приймати інші препарати, що містять вісмут. **Особливі застереження**. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* Не рекомендовано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Немає даних про вплив Де-Нолу® на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Однак подібний вплив Де-Нолу® малоймовірний. Діти. Де-Нол® можна застосовувати дітям віком від 4 років. **Спосіб застосування та дози**. **Дорослим і дітям віком від 14 років призначати по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу.** Дітям віком від 8 до 14 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітям віком від 4 до 8 років призначати у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування – 4-8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: При квадритерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нола® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, лансзапразолом, рабепразолом, пантопразолом або езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії – 10-14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом®: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз – перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® – до 6 тижнів (максимум – 8 тижнів). **Передозування**. Трапляється у разі частого прийому великих доз препарату та може проявлятися через 10 днів симптомами, характерними для ниркової недостатності (підвищення рівня вісмуту у плазмі крові). Отруєння димеркаптосукциновою і димеркаптопропаносульфоновой кислотою є, як відомо, симптомами, що викликають гостре або хронічне передозування вісмуту. Лікування полягає у промиванні шлунка з наступним прийомом доз активованого вугілля та осмотичних проносних засобів. Абсорбція вісмуту як додаткове лікування необов'язкова. При супутніх тяжких захворюваннях нирок слід проводити гемодіаліз. **Побічні ефекти**. *Дуже часто (> 10 %) з боку травного тракту:* випорожнення чорного кольору. *Нечасто (> 0,1 %, < 1 %) з боку травного тракту:* нудота, блювання, запор, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. *Частота невідома:* З боку імунної системи: анафілактична реакція. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ніяких інших ліків, їжі або напоїв, антацидів молока, фруктів або фруктових соків не слід споживати за півгодини до або після прийому Де-Нолу®, так як вони можуть змінювати його дію. Зменшує всмоктування тетрациклінів; одночасне застосування препаратів, що містять вісмут (вікаліну, вікаїру, ротеру), підвищує ризик надмірного збільшення концентрації вісмуту у крові. **Фармацевтичні характеристики. Основні фізико-хімічні властивості.** Таблетки круглі, двоопуклі, білого з кремовим відтінком кольору, з написом "gbr 152" з одного боку та знаком компанії - з іншого. Термін придатності. 4 роки. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Умови зберігання**. Зберігати при температурі не вище 25° С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 8 таблеток у блістері; по 7 або 14 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску**. Без рецепта. Дата останнього перегляду**.** 28.10.13У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу: 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.:044 490 68 25, факс.: 044 490 68 26.

Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Існують протипоказання. **Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.drlz.com.ua**

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах

ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

DNL/2017/0011/UA/Sep/Logos

astellas

Эффективность 10-дневной квадротерапии ИПП, висмутом, тетрациклином и левофлоксацином в эрадикации *Helicobacter pylori*

Цель. Положения V Маастрихтского / Флорентийского консенсуса рекомендуют тройную терапию ингибитором протонной помпы (ИПП), амоксициллином, фторхинолоном в качестве второй линии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori (Hp)*. Однако результативность этой стандартной схемы лечения является недостаточно оптимальной. Цель данного рандомизированного клинического исследования (РКИ) заключалась в сравнении эффективности квадротерапии эзомепразолом, висмутом, тетрациклином, левофлоксацином и тройной терапии эзомепразолом, амоксициллином, левофлоксацином в качестве терапии спасения.

Методы. *Hp*-инфицированных пациентов, перенесших неудачную попытку эрадикации посредством терапии первой линии, рандомизировали для проведения квадротерапии (эзомепразол 40 мг 2 р/сут, висмут 120 мг 4 р/сут, тетрациклин 500 мг 4 р/сут, левофлоксацин 500 мг 1 р/сут) или тройной терапии (эзомепразол 40 мг 2 р/сут, амоксициллин 500 мг 4 р/сут, левофлоксацин 500 мг 1 р/сут) на протяжении 10 дней. Инфицированность *Hp* оценивали спустя 6 недель после окончания лечения.

Результаты. Исследование было остановлено после получения результатов промежуточного анализа. Из 50 пациентов, принимавших квадротерапию, добиться эффективной эрадикации *Hp* удалось у 49 (98,0%) больных. Показатель эрадикации *Hp* в группе тройной терапии оказался значительно ниже: 36 из 52 (69,2%) пациентов излечились от *Hp*. Результаты анализа в соответствии с исходно назначенным лечением (intention-to-treat, ITT) продемонстрировали достоверное превосходство квадротерапии над тройной терапией в увеличении эффективности эрадикации (на 28,8%; 95% доверительный интервал (ДИ) 15,7-41,9%; p<0,001). При анализе данных пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом (per-protocol, PP), получены подобные результаты: 97,8 против 68,6% (p<0,001). Частота возникновения побочных явлений оказалась сопоставимой в обеих группах (22,0 против 11,5%), как и приверженность к лечению (90,0 против 98,1%). Анализ подгрупп исследования показал, что эффективность квадротерапии превосходила таковую тройной терапии у больных, которым первоначально для эрадикации *Hp* назначили стандартную (100 против 75%; p=0,010) или квадротерапию без использования висмутсодержащих препаратов (95 против 52,6%; p=0,003).

Выводы. 10-дневная квадротерапия ИПП, висмутом, тетрациклином, левофлоксацином является оптимальным режимом терапии спасения для эрадикации *Hp* у пациентов, у которых стандартная тройная или квадротерапия первой линии, не содержащая препаратов висмута, оказалась неэффективной.

Hsu P.I. et al. Ten-Day Quadruple Therapy Comprising Proton Pump Inhibitor, Bismuth, Tetracycline, and Levofloxacin is More Effective than Standard Levofloxacin Triple Therapy in the Second-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Randomized Controlled Trial. Am J Gastroenterol. 2017 Sep; 112(9): 1374-1381.

10-дневная висмутсодержащая квадротерапия – эффективная терапия первой линии для лечения *Hp*-ассоциированного хронического гастрита

Цель. Изучить эффективность 10-дневной висмутсодержащей квадротерапии первой линии у пациентов с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом (ХГ).

Методы. РКИ проводилось с октября 2011 по декабрь 2013 года в провинции Чжэцзян (Китай); в исследовании приняли участие пациенты с *Hp*-ассоциированным ХГ, которых рандомизировали для 10-дневной тройной терапии (омепразол 20 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут, амоксициллин 1000 мг 2 р/сут) или 10-дневной висмутсодержащей квадротерапии (вышеперечисленная тройная терапия в сочетании с висмута субцитратом 120 мг 4 р/сут). Инфицированность *Hp*, объективные признаки и диспепсические проявления оценивали при включении в исследование и через 3 мес. Первичной конечной точкой являлась эффективность эрадикации *Hp* по данным ITT- и PP-анализов. В качестве вторичных конечных точек оценивали гистологические и клинические преимущества эрадикации *Hp*.

Результаты. Исследование охватило 351 пациента с *Hp*-ассоциированным ХГ. По данным ITT-анализа, эффективность эрадикации при использовании тройной и висмутсодержащей квадротерапии составила 58,4% (108/185) и 86,1% (143/166) соответственно (p<0,01). По данным PP-анализа, результативность эрадикации *Hp* оценена в 63,2% (108/171) и 92,3% (143/155) соответственно (p<0,01). Согласно результатам PP-анализа активное и хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка значительно уменьшилось у всех пролеченных пациентов (n=326). Однако патологический атрофический гастрит и интестинальная метаплазия не регрессировали в обеих группах (n=326). В группе висмутсодержащей квадротерапии отмечено более значимое уменьшение выраженности диспепсических симптомов по сравнению с тройной терапией (0,59±0,057 против 0,39±0,046; p<0,01).

Выводы. 10-дневная висмутсодержащая квадротерапия более эффективна, чем тройная схема в качестве терапии первой линии у пациентов с *Hp*-ассоциированным ХГ.

Wang L. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for Helicobacter pylori-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun; 23(6): 391-395.

Эффективность висмутсодержащей квадротерапии первой линии с использованием левофлоксацина или кларитромицина в эрадикации *Hp*

Актуальность. Эрадикация *Hp* представляет собой достаточно сложную задачу, особенно у тех пациентов, у которых назначение пенициллинов невозможно. Цефалоспорины являются потенциальной альтернативой амоксициллину при эрадикации *Hp*.

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и приверженность к амоксициллин- и цефуроксимсодержащим схемам квадротерапии у пациентов, ранее не получавших антихеликобактерную терапию.

Методы. В этом открытом РКИ участников, инфицированных *Hp* (n=400), распределили для проведения амоксициллин- (эзомепразол 20 мг 2 р/сут, амоксициллин 1000 мг 2 р/сут, левофлоксацин 500 мг 1 р/сут, висмут 220 мг 2 р/сут) или цефуроксимсодержащей (эзомепразол 20 мг 2 р/сут, цефуроксим 500 мг 2 р/сут, левофлоксацин 500 мг 1 р/сут, висмут 220 мг 2 р/сут) квадротерапии на протяжении 14 дней. Безопасность и эффективность оценивали спустя 1-3 дня после эрадикации; уреазный дыхательный тест проводили через 8-12 недель после эрадикации.

Результаты. Исходно сформированные группы оказались сопоставимыми по основным показателям, включая уровень антибиотикорезистентности. Эффективность амоксициллин- и цефуроксимсодержащих схем квадротерапии статистически не отличалась между группами (данные ITT-анализа: 83,5%; 95% ДИ 78,3-88,7 против 81,0%; 95% ДИ 75,5-86,5%; p=0,513; модифицированный ITT-анализ: 90,3%; 95% ДИ 86,0-94,6 против 88,5%; 95% ДИ 83,9-93,2%; p=0,586; PP-анализ: 91,6%; 95% ДИ 87,5-95,7 против 89,8%; 95% ДИ 85,3-94,3%; p=0,560). Распространенность нежелательных явлений (18,4 против 20,1%; p=0,678) и уровень приверженности (94,7 против 94,2%; p=0,813) были сопоставимы между группами. Вариационный анализ показал, что антибиотикорезистентность и плохая приверженность к лечению являлись независимыми факторами риска неэффективной эрадикации.

Выводы. Эзомепразол, висмут, левофлоксацин и амоксициллин или цефуроксим являются одинаково результативными и относительно удовлетворительными схемами эрадикации *Hp* первой линии в отношении эффективности, безопасности и приверженности к лечению. Цефуроксим может быть альтернативным препаратом для эрадикации *Hp* вместо амоксициллина у пациентов, не переносящих пенициллины.

Fu W. Randomized Clinical Trial: Esomeprazole, Bismuth, Levofloxacin, and Amoxicillin or Cefuroxime as First-Line Eradication Regimens for Helicobacter pylori Infection. Dig Dis Sci. 2017 Jun; 62(6): 1580-1589.

Эффективность 4-компонентной висмутсодержащей схемы эрадикации *Hp*-инфекции с использованием левофлоксацина в качестве терапии первой линии

Актуальность. Цель данного открытого РКИ заключалась в определении клинической эффективности и безопасности 1-недельной висмутсодержащей квадротерапии и тройной терапии левофлоксацином в эрадикации *Hp* у пациентов, ранее не получавших антихеликобактерные препараты. Также оценивалось влияние чувствительности к антибиотикам и полиморфизм *CYP2C19*.

Методы. Пациентов, соответствовавших критериям включения в исследование, рандомизировали для приема эзомепразола, коллоидного висмута, кларитромицина и амоксициллина (группа ЭВКА), эзомепразола, коллоидного висмута, левофлоксацина, амоксициллина (группа ЭВЛА) или эзомепразола, левофлоксацина, амоксициллина (группа ЭЛА) на протяжении 1 недели. Первичной конечной точкой являлась эффективность эрадикации по данным ITT- и PP-анализов.

Результаты. В исследовании приняли участие 270 пациентов. Эффективность эрадикации в 3 сформированных группах составила 80,25; 89,66 и 81,93% (данные PP-анализа) и 72,22; 86,66 и 75,56% (данные ITT-анализа) соответственно. Согласно результатам ITT-анализа уровень эрадикации в группе ЭВЛА значительно превосходил таковой в группе ЭВКА (p=0,016). Достоверные межгрупповые различия в отношении возникновения нежелательных явлений и приверженности к лечению не зафиксированы. Резистентность к левофлоксацину оказывала значимое влияние на результативность антихеликобактерной терапии в группах ЭВЛА (p=0,01) и ЭЛА (p=0,04), при этом полиморфизм гена *CYP2C19* не влиял на эффективность эрадикации ни в одной из 3 групп.

Выводы. При использовании 1-недельной висмутсодержащей квадротерапии и тройной схемы терапии с левофлоксацином могут быть достигнуты приемлемые показатели эффективности эрадикации, однако квадротерапия с применением висмута и левофлоксацина ассоциируется с максимальной результативностью. Резистентность к левофлоксацину влияет на эффективность эрадикации.

Su J. Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of Helicobacter pylori infection: A 1-week, open-label, randomized trial. Medicine (Baltimore). 2017 Feb; 96(7): e5859.

Адъювантная терапия висмутом может уменьшать нежелательные явления при проведении высокодозовой химиотерапии

Цель. Высокодозовая химиотерапия предшествует аутологической трансплантации стволовых клеток и сопровождается различными нежелательными явлениями, включая мукозиты, нейтропению и бактериемию. С целью уменьшения токсичности пациентам с миеломой и лимфомой назначался пероральный прием висмута в качестве адъювантного компонента базовой химиотерапии для осуществления цитопротекции незлокачественных клеток.

Методы. В этом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании приняли участие гематологические больные (n=50), которым назначали висмут или плацебо с целью определения потенциальных преимуществ висмута в нивелировании токсичности химиотерапии.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что висмут достоверно уменьшал активность стоматита 2 степени, распространенность фебрильной нейтропении, а также инфекционных заболеваний, спровоцированных приемом мелфалана у больных множественной миеломой (имела место достоверная взаимосвязь между возникновением нежелательных явлений и гендерной принадлежностью). У пациентов с лимфомой висмут достоверно уменьшал частоту диареи по сравнению с плацебо (также зафиксирована связь между побочными явлениями и половой принадлежностью). Впервые доказана эффективность висмута в качестве безопасной стратегии уменьшения токсичности химиотерапии без изменения результативности антинеопластического лечения. Мы также отметили достоверное влияние пола пациента на развитие различных нежелательных явлений и результативность терапии у больных множественной миеломой и злокачественной лимфомой.

Выводы. Полученные результаты могут повлиять на клиническую профилактику цитотоксичности химиотерапии в определенных группах пациентов; данное исследование привлекает внимание к влиянию гендерной принадлежности на течение и результаты терапии злокачественных заболеваний.

Hansen P.B. Bismuth adjuvant ameliorates adverse effects of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma and malignant lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation: a randomised, double-blind, prospective pilot study. Support Care Cancer. 2017 Apr; 25(4): 1279-1289.

Подготовила ***Лада Матвеева***

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **Н.М. Мирзабаева**, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Современные подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота

С.М. Ткач

Вздутие традиционно определяется как чувство повышенного абдоминального давления и распирания, которое может сопровождаться растяжением живота, т.е. видимым увеличением талии. Наоборот, последнее может происходить и без ассоциированного ощущения вздутия. Таким образом, вздутие живота – это и ощущение, и растяжение живота, которые могут вызывать значительный дискомфорт [5, 17]. Хотя различие между вздутием и растяжением живота в настоящее время установлено, во множестве литературных источников оба термина используются не совсем корректно.

Растяжение и вздутие живота могут быть проявлениями органической патологии, в связи с чем поиск их потенциальных причин следует считать первым шагом при проведении дифференциальной диагностики. Например, острый инфекционный энтерит может быть связан с выраженным вздутием и растяжением живота еще на ранних стадиях, часто до начала диареи. Целиакия и другие состояния, ассоциирующиеся с мальабсорбцией, также часто сопровождаются растяжением и сопутствующим вздутием живота. Острая или подострая кишечная ишемия, возникающая в результате левосторонней сердечной недостаточности, или мезентериальная недостаточность могут проявляться вздутием живота до того, пока истинная причина клинической картины не станет очевидной. На ранних стадиях формирования асцита у пациентов с циррозом печени вздутие живота обычно является характерной и важной клинической особенностью. Конечно же, гастроинтестинальные опухоли и любые механические препятствия для нормального пассажа по желудочно-кишечному тракту также часто проявляются вздутием и растяжением живота [18].

В клинической практике вздутие живота, не связанное с явной органической патологией, часто приводит пациентов к многочисленным, зачастую необоснованным обследованиям и медицинским консультациям. При этом вздутие может либо представлять собой кардинальный симптом так называемого функционального абдоминального вздутия/растяжения (согласно Римским критериям IV), либо (чаще) быть частью других функциональных расстройств, таких как функциональная диспепсия (ФД) или синдром раздраженного кишечника (СРК) [12, 34]. При ФД пациенты могут ощущать локальное вздутие живота в эпигастрии после еды, иногда ассоциирующееся с видимым растяжением живота. Нередко оно маскируется чувством переполнения в эпигастрии, являющимся ключевым симптомом такого подтипа ФД, как постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). Напротив, верхнее вздутие живота, связанное с гастропарезом, как правило, сопровождается тошнотой и рвотой, что редко отмечается при ПДС. Считается, что вздутие живота является одним из наиболее распространенных проявлений. У пациентов с СРК вздутие живота может проявляться в виде абдоминальных ощущений, которые часто описываются пациентами как «ношение тесной одежды», и является одним из самых назойливых его симптомов [12].

Клиническая значимость вздутия живота как симптома сильно варьирует. Многие люди ощущают вздутие, но уровни дискомфорта при этом весьма различаются. Здоровые люди могут иногда ощущать вздутие после приема большого количества пищи, особенно тяжелой и плохо переваримой. Такой тип вздутия обычно продолжается недолго, максимум несколько часов, заканчивается после дефекации или обильного отхождения газов, в связи с чем у большинства пациентов особого беспокойства не вызывает. Тем не менее у части пациентов, особенно у лиц с пищевой непереносимостью или висцеральной гиперчувствительностью, такое вздутие вызывает беспокойство, по поводу чего они обращаются к гастроэнтерологам или диетологам [19].

Вздутие и флатуленция, определяемая как эвакуация больших объемов газа через анус, часто сосуществуют, но не являются тождественными понятиями. Экспериментальные данные указывают на повышенное количество ферментируемых субстратов в толстой кишке, например, после приема плохо абсорбируемых олигосахаридов, таких как лактулоза, даже у здоровых людей, что приводит к быстрой продукции избыточного количества газа (в основном H_2 и CO_2), вздутию и флатуленции [18]. Интересно, что прием низкоферментируемых волокон, таких как псиллиум, может вызывать подобное ощущение вздутия без избыточной продукции газа в кишечнике и, следовательно, без повышенной флатуленции [22]. Однако многие пациенты, принимающие большое количество пищевых волокон, указывают на то, что их прием усугубляет симптоматику, даже несмотря на улучшение дефекации.

Механизмы функционального вздутия и растяжения

В основе абдоминального растяжения и вздутия живота могут лежать различные механизмы. Иногда они наличествуют у одного и того же пациента (рис.).

Ниже более детально рассмотрены некоторые наиболее значимые механизмы абдоминального растяжения и вздутия живота.

Вздутие и растяжение, связанные с накоплением внутрипросветного газа и/или жидкости. Аэрофагия, т.е. чрезмерное заглатывание воздуха, иногда усугубляется быстрым употреблением газированных напитков и может потенциально вызывать раздувание и растяжение желудка вследствие отставания между заглатыванием газа и его спонтанным выделением. Однако это обычно не происходит по двум причинам. Во-первых, аэрофагия, как правило, не приводит к выраженному заполнению желудка воздухом, поскольку заглатываемый воздух обычно быстро выходит путем отрыгивания. Во-вторых, воздух, продвигающийся из желудка в верхние отделы тонкой кишки, очищается, поскольку CO_2 и O_2 быстро диффундируют через проницаемую стенку кишечника, а плохо адсорбируемый N_2 быстро продвигается дистально и выходит через анус [5].

Проведенные эксперименты показали, что в норме кишка чрезвычайно эффективно перемещает смесь газов, имитирующих композицию газов венозной крови, в каудальном направлении. У физиологически здорового человека кишечный газ продвигается и выделятся ректально примерно с той же скоростью, с какой он поступает в кишку, поэтому внутри кишечника остается только незначительный его объем. Только лишь небольшое число здоровых субъектов сохраняет достаточно газа для развития вздутия живота и/или ощутимого растяжения. И наоборот, гораздо более высокая доля людей с функциональными абдоминальными симптомами, а именно пациенты с СРК, ФД или функциональным вздутием, демонстрируют замедленное удаление газа, что проявляется клинически значимым вздутием и растяжением живота [19]. В дополнительных исследованиях на здоровых добровольцах сравнивались эффекты ингибирования моторики кишечника и сдерживания эвакуации на динамику содержания газов. В первом случае растяжение не сопровождалось дискомфортом, тогда как во втором случае отмечалось и то, и другое. Результаты показали, что абдоминальное растяжение зависит от объема задерживаемого газа, тогда как восприятие симптомов зависит от двигательной активности кишечника и механизма удержания [30]. Вздутие, по-видимому, представляет собой клиническое выражение дисбаланса между тонусом кишки и объемом ее содержимого. Такой дисбаланс увеличивает напряжение стенки кишечника, что, в свою очередь, вызывает дискомфортное ощущение вздутия живота. Внутрипросветные липиды усиливают задержку газов и ощущение вздутия живота, что может объяснять симптоматическое обострение при потреблении жирной пищи. Эти экспериментальные результаты дают теоретические предпосылки для разработки новых методов фармакологического лечения вздутия живота [19].

Кроме того, не только газ, но и другие физические внутрипросветные компоненты могут способствовать растяжению кишечника. Объем воды в тонком кишечнике может быть существенно увеличен при поступлении медленно абсорбируемых углеводов, таких как фруктоза и маннит, что сочетается с ощущением вздутия живота у пациентов с СРК [21, 22]. Еще одним возможным объяснением является прямое механическое воздействие избытка каловых масс при запорах. Таким образом, прямая причинно-следственная связь между внутрипросветным газом и вздутием живота не установлена. Вполне возможно, что другие внутрипросветные субстраты кроме газа (жидкие и/или твердые субстанции) также могут вызывать вздутие живота, как в ранее упомянутом эксперименте с приемом большого количества псиллиума у здоровых добровольцев [26].

Вздутие и растяжение, связанные с повышенной продукцией кишечного газа. Как уже указывалось ранее, флатуленция и вздутие живота не обязательно присутствуют одновременно у одного и того же человека, но продукция избыточного газа может при прочих равных условиях провоцировать любое из этих двух проявлений.

Повышенное напряжение стенки кишечника
- Расширение желудка и кишечника проглоченным воздухом и CO_2
- Увеличение кишечного содержимого из-за осмотически активных молекул
- Накопление твердого стула из-за гипомоторики тонкой и/или толстой кишки и/или функциональной обструкции
- Увеличение продукции эндогенного газа толстой кишки за счет:
  - замедления ферментации субстрата;
  - продукции газа кишечной микробиотой;
  - ослабления диффузии кишечных газов

Усиленное сознательное восприятие напряжения кишечной стенки
- Воспаление стенки кишки
- Нейросенситизация: локальная, спинальная, церебральная
- Эмоциональные причины: стресс, беспокойство, соматизация, повышенная возбудимость
- Другое: жирная пища, внутрибрюшная жировая ткань, менструация

Изменение формы живота вследствие аномалии висцеро-соматического ответа
- Нарушение ответа на кишечные стимулы со стороны брюшной стенки вследствие:
  - расширения (эмфиземы) легких;
  - опущения (релаксации) диафрагмы;
  - релаксации мышц передней брюшной стенки

Рис. Механизмы функционального вздутия/растяжения [19]

В отличие от чрезмерного поступления воздуха, который заглатывается через рот и быстро продвигается в каудальном направлении, избыточная продукция газа осуществляется внутри самой кишки [14]. Количественно важными газами, продуцируемыми эндогенно, являются CO_2, H_2 и CH_4. Хотя значительное количество CO_2, образующееся при нейтрализации бикарбоната желудочной кислотой, поступает в двенадцатиперстную кишку, однако он быстро диффундирует через стенку тонкого кишечника и остается в просвете слишком мало времени, чтобы вызвать значительное растяжение кишечника. Основным источником кишечного газа является внутрипросветная ферментация диетических и эндогенных субстратов, которая происходит главным образом в толстой кишке. По данным Mego и соавт. [24], у здоровых людей около 69% от общего количества газа, присутствующего в кишечнике, находится в толстой кишке, однако только около 23% от его продукции в конечном итоге выделяется через анус, остальное устраняется другими путями, такими как всасывание через стенку кишки или потребление кишечными бактериями.

Проницаемость стенки кишечника для газовой диффузии модифицируется путем кровотока и воспаления и играет модулирующую роль при накоплении газа, генерируемого внутри самого кишечника. Важную роль также играют частые и быстрые сокращения кишки, которые проталкивают газ вслед за стулом и способствуют его последующему удалению, физические упражнения и потребление внутрипросветного газа специализированными метаногенными, сульфатредуцирующими и ацетогенными бактериями [6, 11].

Продукция газа быстро возрастает после каждого приема пищи, содержащей неабсорбирующиеся ферментируемые субстраты [7, 20]. Накопление ферментируемых остатков после приема пищи, а также их количество между отдельными приемами пищи определяет общие темпы продукции газа у здоровых людей [25]. Это может объяснить, почему запор, как правило, связан со вздутием живота и флатуленцией и наоборот, почему эвакуация ферментируемых остатков улучшает эти нежелательные последствия [17]. Распределение жидких и твердых остатков в толстой кишке, по-видимому, равномерное и стабильное, хотя во время постпрандиального периода имеет тенденцию к каудальному перемещению в ободочной кишке [10]. Хотя у пациентов с СРК толстокишечный транзит часто замедлен, распределение твердого и газообразного содержимого в раздутой кишке у них практически не отличается от такового у здоровых людей [2].

Увеличение продукции газа или снижение его потребления у пациентов со вздутием и флуктуацией может быть связано с изменениями кишечной микробиоты [30]. Однако, когда пациентам с СРК и здоровым добровольцам давали аналогичное количество ферментируемых углеводов, в обеих группах фиксировались сопоставимые объемы внутрипросветного газа, что говорит о большой роли висцеральной гиперчувствительности у больных с СРК [2].

Индивидуальное восприятие и фокусированное внимание. Сознательное восприятие как растяжения кишечника, так и растяжения живота при симптоматическом вздутии, вероятно, играет определяющую роль [2]. Поэтому одна и та же степень растяжения кишечника и вздутия живота могут быть либо не восприняты, либо вызывать незначительный дискомфорт или значительную боль в зависимости от степени сознательного восприятия. Висцеральная гиперчувствительность и гипералгезия, являющиеся общей особенностью СРК и функционального вздутия, в значительной степени объясняют ощущение «вздутия», которое может отмечаться при наличии нормальных или слегка увеличенных объемов внутрипросветного газа или другого содержимого кишечника. Вздутие как ощущение может представлять собой выражение дискомфорта чуть ниже болевого порога, как это было показано физиологическими исследованиями с применением внутрипросветных баллонов у здоровых добровольцев. Сознательное восприятие внутрипросветного содержимого увеличивается вследствие физиологического феномена пространственного суммирования, в соответствии с которым растягивающие раздражители, воздействующие одновременно на разных участках кишки, приводят к заметному увеличению оценки восприятия [30]. Еще одним важным фактором является региональная переносимость. В частности, показано, что экзогенный газ, введенный в толстую кишку, лучше переносится, чем газ, вводимый в тонкую кишку [16]. То, что кишечник обычно хорошо переносит нагрузку продуктами питания, жидкостью и газом, предполагает, что их постпрандиальная аккомодация происходит физиологически без увеличения натяжения стенки кишечника [27].

Важно понимать, что восприятие и ответ на стимулы, возникающие из кишечника, относятся к функциям, регулируемым на различных уровнях вдоль оси «мозг – кишечник». Любые кишечные раздражители модулируются комплексными нейрогормональными механизмами, которые действуют как на периферии (где воспаление, сенситизация и другие локальные факторы могут действовать как усилители и модуляторы), так и вдоль всех нервных путей к мозгу (где участвуют симпатическое возбуждение, нисходящее ингибирование и другие механизмы). На центральном уровне модуляция эмоций и когнитивной боли тесно взаимосвязаны, объясняя важность психологического статуса (стресс и беспокойство) для центрального восприятия и передачи ноцицептивных сигналов из кишечника. Также очевидно, что центральная активность может влиять на местное состояние кишечника. Например, показано, что тревога и депрессия ослабляют воспаление кишечника. Кроме того, у 1/3 пациентов с СРК психологический дистресс, развивающийся после первого появления кишечных симптомов, указывает на то, что тревога и депрессия не обязательно являются первичными драйверами функциональных кишечных расстройств [19].

Рефлекторные ответы на неосознанные стимулы. Неосознанные стимулы могут быть сходным образом модулированы центральной нервной системой. Так, ненормальные висцеро-соматические рефлекторные ответы, которые часто приводят к вздутию живота, могут иметь место при отсутствии боли, по крайней мере в теории.

Экстраинтестинальные ткани в брюшной полости также потенциально могут влиять на восприятие растяжения и вздутия живота. Так, важную роль может играть накопление внутриабдоминальной жировой ткани. Несколько исследований показали, что быстрый набор веса ухудшает симптоматическое вздутие живота и наоборот, потеря веса, как правило, ассоциируется с улучшением. Это может быть связано с несколькими механизмами. Во-первых, накопленный во внутрибрюшном пространстве жир способен ограничивать расширение просвета кишечника при внутрипросветном увеличении газа или жидкости, что стимулирует висцеральные и перитонеальные сенсорные рецепторы. Во-вторых, накопление жировой ткани сопровождается усилением продукции воспалительных цитокинов и провоспалительным эффектом, что способствует гиперчувствительности кишечника [19]. Кроме того, абдоминальное ожирение может способствовать фокусированию внимания пациента на область живота и усугублять кишечную симптоматику, поскольку известно, что внимание или отвлечение существенно изменяют восприятие абдоминальных стимулов [1].

У женщин следует учитывать и другой важный фактор, такой как менструальный цикл. Хорошо известно, что во время перименструального периода (а иногда и овуляции) часто развиваются вздутие живота и дискомфорт как у здоровых женщин, так и пациенток с СРК [4]. Этот механизм остается неясным, хотя усиленная висцеральная чувствительность в предменструальной фазе, вероятно, является важным фактором.

Терапевтические подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота

Принимая во внимание различные механизмы, которые участвуют в патогенезе вздутия и растяжения живота, теоретически возможно создать терапевтический алгоритм, адаптированный к индивидуальному ведению пациентов с абдоминальным вздутием/растяжением (табл. 1). Поскольку установить точный вклад этих потенциальных механизмов в каждом конкретном случае крайне затруднительно, на практике можно выделить несколько уровней возрастающей диагностической сложности, которые могут применяться в зависимости от тяжести симптомов, их влияния на качество жизни пациента и его беспокойство, а также эффективности ранее примененных конкретных терапевтических подходов. Очевидно, что

Продолжение на стр. 26.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **Н.М. Мирзабаева**, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Современные подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота

Продолжение. Начало на стр. 24.

в первую очередь следует учитывать наличие органических причин вздутия живота и обследовать больных в соответствии с приоритетными клиническими критериями.

При ведении больных с легкими проявлениями вздутия/растяжения живота можно ограничиваться простым объяснением симптомов и успокоением пациентов, тогда как более тяжелые случаи нередко требуют углубленного патофизиологического исследования и комбинированной терапии. Полезными при ведении больных могут быть некоторые предварительные данные, полученные в результате сбора анамнеза. Например, детальный опрос в отношении особенностей питания поможет установить, потребляет ли пациент продукты, способные увеличивать кишечную продукцию газа. Оценка частоты и консистенции стула, наличие чувства неполной дефекации помогает диагностировать явный или скрытый запор. Наличие боли, связанной со вздутием и растяжением живота, может свидетельствовать о наличии висцеральной гиперчувствительности. Также важно оценивать особенности психического статуса и поведения больного.

При необходимости более точной диагностической оценки вздутия и растяжения живота могут применяться водородные дыхательные тесты на мальабсорбцию углеводов (лактозы, фруктозы, сорбита) и наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), хотя их клиническая ценность пока остается до конца неясной. При подозрении на целиакию проводится ее серологическая диагностика. Кроме того, нередко уточняются особенности кишечного дисбиоза. Полезными и более точными методами оценки вздутия и растяжения живота, а также изменения формы живота являются абдоминальные КТ и МРТ со специфическим программным обеспечением для проведения морфо-волюметрического анализа. Более сложные технологии, как правило, доступны только в специализированных медицинских центрах [19].

Установление преобладающего механизма(ов) в каждом конкретном случае необходимо для планирования оптимальной медицинской помощи пациентам (табл. 2).

Диетотерапия. Диетические терапевтические подходы к вздутию и растяжению живота содержат два различных, но необязательных аспекта: исключение или существенное ограничение непереносимых пищевых продуктов (если таковые обнаружены) и снижение ферментации пищевых остатков. Известно, что у пациентов, жалующихся на флатуленцию, газы выделяются через анус примерно в таких же объемах, как и у здоровых субъектов. Когда они придерживаются диеты, богатой ферментируемыми продуктами, у них резко усиливается вздутие и появляются другие абдоминальные симптомы. Вероятно, это отражает плохую переносимость накопления кишечного газа, в связи с чем диетические ограничения обычно полезны для контроля их симптомов [20]. Повышенная ферментация может также увеличивать вздутие и растяжение живота у пациентов, у которых газы накапливаются из-за ограничения способности к их выделению.

Избыточная ферментация может возникать вследствие таких причин, как: 1) высокое потребление продуктов, способствующих газообразованию; 2) тонкокишечная мальабсорбция углеводов, способствующая поступлению в толстую кишку повышенного количества ферментируемых компонентов; 3) изменения метаболической активности кишечной микробиоты (КМ). В любом случае практические рекомендации больным начинаются с назначения диеты с низким содержанием ферментируемых продуктов, что обычно ассоциируется с существенным уменьшением вздутия и улучшением общего состояния [7]. К сожалению, большое разнообразие продуктов, которые обеспечивают ферментируемые субстраты для кишечных бактерий, делают такой подход достаточно сложным для любого индивидуума, который в долгосрочной перспективе соблюдает диету, лишенную потенциально ферментируемых субстратов. Поэтому перед назначением такой диеты целесообразно диагностировать непереносимость лактозы или фруктозы путем проведения соответствующих дыхательных тестов.

Диета с ограничением FODMAP (ограничение или исключение лактозы, фруктозы, фруктанов, полиолов и галактоолигосахаридов, которые являются основными ферментируемыми сахарами в нормальной диете) быстро стала краеугольным камнем диетотерапии при вздутии живота, включая вздутие живота, связанное с СРК [15]. К сожалению, диета с ограничением FODMAP достаточно проблематична и обременительна для пациентов, поскольку она исключает многие обычные компоненты нормальной западной диеты. Поэтому длительное соблюдение такой диеты и преимущества, полученные в результате долгосрочной приверженности ей, пока остается открытым вопросом. Кроме того, рестриктивные и элиминационные диеты способны оказывать потенциально вредные эффекты на КМ.

Модификация кишечной микробиоты. Поскольку бактериальная ферментация пищевых остатков является основным источником кишечного газа, может показаться, что уменьшение газообразующих бактерий или изменение их метаболической активности может быть простым методом сокращения продукции кишечного газа и растяжения кишечника. Однако на самом деле проблема является более сложной, чем это кажется на первый взгляд. Во-первых, кроме бактерий, продуцирующих газ, есть и другие виды, которые активно потребляют H_2 и CO_2 для синтеза короткоцепочечных жирных кислот, продуцируют метан или восстанавливают сульфат до сульфита. Во-вторых, антибиотики широкого спектра действия, такие как ампициллин, тетрациклин и цефалоспорины, не способны существенно снижать экскрецию

Таблица 2. **Терапевтические подходы к функциональному вздутию/растяжению живота [19]**

Подходы	Прогнозируемая эффективность
Простое объяснение и внушение уверенности	Может быть полезным в легких случаях
Лечение значимого запора: • неферментируемые слабительные; • кишечные прокинетики (прукалоприд); • кишечные секретогены (любипростон, линаклотид)	Эффективны, необходимы дополнительные исследования при сочетании запора и вздутия
Модификация диеты: • ограничение употребления лактозы и других нерастворимых углеводов; • диета с ограничением FODMAP	Эффективно, требует дополнительных исследований Эффективно, но требует большой приверженности
Антибиотики: • антибиотики широкого спектра • рифаксимин (до 6 недель)	Результаты сомнительные Эффективно и безопасно
Пробиотики: бифидобактерии и другие виды	Рыночное изобилие научно не проверенных продуктов
Пребиотики: неферментируемые субстраты	Усугубляют вздутие живота в первые 1-2 недели, но могут помочь позже
Ослабление сознательной висцеральной перцепции: • отвлечение, самоконтроль гиперчувствительности; • спазмолитики; • висцеральные антиноцицептики (неспецифические, возможно, косвенные эффекты) Трициклические антидепрессанты СИОЗС, СИОЗСиН Анксиолитики	Зависит от тяжести симптомов и индивидуальной реакции, переносимости побочных эффектов
Терапия методом биологической обратной связи Тренировки для уменьшения активности межреберных мышц и диафрагмы и усиления мышц передней брюшной стенки	Ограничено специализированными центрами. Лучше влияет на ощущение растяжения, чем на ощущение вздутия живота

Примечание: FODMAP – ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Таблица 1. **Структурированные терапевтические подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота [19]**

Шаг	Диагностический подход	Терапевтический подход
1	Исключение органической этиологии, включая кишечную дисморику и хроническую псевдообструкцию кишечника	
2	Анамнестически уточнить, является ли вздутие/растяжение кардинальным симптомом или частью клинической картины ФД/СРК?	
3	Установить, существуют ли выявляемые патогенетические факторы, такие как: • желудочные отрыжки; • запоры; • диссинергия мышц тазового дна Усугубляющие диетические факторы, такие как: • непереносимость лактозы, сахаров, глютена; • эпизодическое постпрандиальное вздутие после жирных блюд, алкоголя и т.д.; • перименструальное вздутие; • недавнее увеличение веса Усугубляющие психологические факторы, такие как: • повторные тревожные/стрессовые события, вызывающие вздутие живота (связанные с работой, социальные); • долгосрочные депрессия/ипохондрия/особенности психики; • явные черты соматизации с симптомами вне ЖКТ	• Фармакотерапия • Увеличение потребления пищевых волокон • Применение метода биологической обратной связи • Модификация диеты • Избегать приема • Ингибиторы синтеза простагландинов • Гипокалорийная диета • Поведенческая терапия, психофармакология • То же • То же
4	Лабораторная оценка патогенеза • Водородные дыхательные тесты на мальабсорбцию углеводов • Диагностика целиакии • Диагностика СИБР • Выявление кишечного дисбиоза	• Модификация диеты • Аглютеновая диета • Антибиотики • Антибиотики, пре- и пробиотики (?)
5	Если абдоминальное растяжение является основным клиническим признаком (диагностика с помощью КТ и МРТ-электромиографии)	• Применение методики биологической обратной связи
6	Затяжные, рефрактерные, тяжелые случаи, ассоциированные с синдромом хронической абдоминальной боли	• Направление в специализированные нейро-гастроэнтерологические центры

H_2 у добровольцев, что, вероятно, может свидетельствовать об их неселективном действии на кишечную микрофлору.

С другой стороны, рифаксимин (Альфа Нормикс), являющийся селективным кишечным невсасывающимся антибиотиком широкого спектра действия в отношении грамнегативных и грам-положительных микроорганизмов, анаэробных и аэробных бактерий, доказал свою эффективность при лечении СИБР и вздутия у больных СРК [28]. Препарат имеет сравнимый с плацебо высокий профиль безопасности, обусловленный низкой абсорбцией, и не оказывает системных побочных эффектов. Рифаксимин работает только в ЖКТ и выводится в основном с калом. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его применении система цитохрома Р450 не задействована и каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не обнаруживается. Его действие на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения и он не вызывает развития резистентности. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. В этой связи в последнее время рифаксимин (Альфа Нормикс) рассматривается даже не как селективный кишечный антибиотик, а как кишечный эубиотик [28]. Связаны ли благоприятные эффекты рифаксимина в отношении вздутия с уменьшением СИБР или модификацией ферментирующей кишечной микробиоты, пока остается неясным.

Пробиотики, в частности бифидобактерии, считаются эффективным средством для лечения вздутия живота из-за их предполагаемого позитивного влияния на внутрипросветную ферментацию, воспаление слизистой оболочки и висцеральную чувствительность [3]. Однако объективные доказательства клинической эффективности пробиотиков остаются весьма скудными.

Диета также вызывает существенные изменения в составе КМ. В недавнем исследовании применение высокофлатулогенной диеты сопровождалось заметными изменениями КМ, в частности способствовало появлению *Methanobrevibacter smithii* [20]. Некоторые специфические неабсорбируемые ферментируемые субстраты, такие как пребиотики, индуцируют пролиферацию полезных микроорганизмов. Первоначально эти субстраты увеличивают продукцию газа, что реально беспокоит пациентов с функциональной кишечной патологией, однако после второго периода адаптации продукция газа снижается и отмечается уменьшение выраженности симптомов [5]. Кроме того, существуют значительные различия в составе КМ у здоровых людей и пациентов с СРК, которые могут определять различный ответ на диеты, применение антибиотиков и пробиотиков. Кишечная моторика, особенно пропульсивная двигательная активность кишки, также влияет на активность КМ и продукцию газа путем модуляции времени и степени воздействия субстратов на продукцию газа или газопотребляющие бактерии. В свою очередь, кишечные нутриенты также могут влиять на пропульсивную активность и выделение газа из кишечника [1, 2]. Таким образом, сложные взаимодействия между нутриентами, кишечным транзитом и КМ еще до конца не поняты, что, в свою очередь, усложняет диетические подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота.

Улучшение эвакуации газа из кишечника. Облегчение запора, если он имеет место, является действенным начальным шагом при ведении больных со вздутием и растяжением живота. При этом лучше избегать приема объемных и осмотических слабительных, потенциальным недостатком которых является увеличение растяжения кишки. В отличие от продвижения жидких и твердых масс, перемещение газа внутри кишечника обеспечивается тоническими сокращениями кишки. Эвакуация накопленного газа может быть ускорена физическими упражнениями или быстродействующими холиномиметическими агентами, такими как неостигмин [11, 34].

Прукалоприд, агонист $5HT_4$-рецепторов, стимулирующий пропульсивную перистальтику, уменьшает вздутие живота у пациентов с хроническим запором, хотя пока неясно, связан ли его положительный эффект с улучшением дефекации. Линаклотид и любипростон индуцируют секрецию кишечной жидкости и уменьшают вздутие живота у пациентов с СРК с запором [29, 32]. Линаклотид, в отличие от любипростона, обладает антиноцицептивными свойствами и ослабляет висцеральную гиперчувствительность [13]. В итоге считается, что ослабление запора вызывает благотворные эффекты при вздутии и растяжении живота, но, учитывая относительно небольшие количества газа, самопроизвольно удерживаемые пациентами, фармакологическое стимулирование транзита и эвакуации газа в лучшем случае оказывает умеренный терапевтический эффект. Если затруднение отхождения газов связано с функциональными расстройствами, например с диссинергией мышц тазового дна, то терапия методом биологической обратной связи в таких случаях помогает больше всего.

Безрецептурные и «натуральные» средства. Очень часто при ведении больных с функциональным вздутием живота применяются многочисленные безрецептурные и «натуральные» средства, такие как активированный уголь, симетикон, экстракт киви, STWS (иберогаст), соли магния и многие другие. Объективные доказательства их эффективности, как правило, весьма слабы, а их популярность, вероятно, связана с сильными плацебо-эффектами, сочетающимися в некоторых случаях со слабительным действием.

Ослабление висцеральной перцепции. Напряжение кишечной стенки является основным стимулом для появления кишечного дискомфорта, величина воспринимаемых ощущений усиливается феноменом висцеральной гиперчувствительности, который имеет место у значительной части пациентов с функциональной абдоминальной болью. Изменение висцерального восприятия, вероятно, представляют собой ключевой механизм в развитии дискомфорта, испытываемого пациентами со вздутием и растяжением живота, нередко требующего применения специальных средств для симптоматического облегчения.

Спазмолитики уже давно применяются на практике для уменьшения абдоминального дискомфорта, однако убедительных доказательств их специфического влияния на вздутие живота пока не хватает. Более подходящей терапевтической целью для воздействия на симптоматику является висцеральная гипералгезия, что, вероятно, связано с множественными нарушениями вдоль оси «головной мозг – кишечник». Хотя некоторые молекулы, такие как линаклотид, обладают антиноцицептивной кишечной активностью, на сегодняшний день апробированные и утвержденные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) средства для снижения висцеральной гиперчувствительности отсутствуют.

В качестве висцеральных антиноцицептивных агентов у больных с СРК с некоторым успехом применяются антидепрессанты, хотя их специфическая активность в отношении вздутия живота остается неопределенной [33]. Кроме того, неясно, на каком уровне нейрорегуляции они оказывают терапевтическое действие, поскольку эти агенты также улучшают настроение и снижают тревогу, которые часто выступают в качестве модулирующих факторов. Антидепрессанты, ингибирующие обратный захват норадреналина и серотонина, считаются более эффективными для снижения висцеральной гиперчувствительности, чем специфические ингибиторы обратного захвата только серотонина. Классические «старые» трициклические антидепрессанты также снижают висцеральную гиперчувствительность, но их широкое применение ограничено нежелательными побочными эффектами. Анксиолитические средства, такие как бензодиазепины, могут облегчать вздутие живота, возможно, действуя центрально и снижая выраженность хронического стресса, однако тахифилаксия и потенциальные фармакологические взаимодействия также ограничивают их долгосрочное использование. Психотерапевтические методы оказывают хороший терапевтический эффект у больных с СРК, однако такие наиболее эффективные способы, как гипнотерапия и поведенческая терапия, требуют времени и специальной подготовки врачей, что зачастую недоступно в обычных клинических условиях [36, 37].

Метод биологической обратной связи. Принимая во внимание то, что ощущение вздутия связано с множественными механизмами, которые требуют различных терапевтических подходов, функциональное абдоминальное растяжение, сопровождающееся или не сопровождающееся вздутием, может быть результатом нарушения комбинированной деятельности мышц передней грудной и брюшной стенки, которая изменяет форму живота и заставляет его выступать кпереди. При этом внутриабдоминальный объем не увеличивается, а остается постоянным или почти постоянным. Аномальный висцеро-соматический мышечный ответ, который способствует выпячиванию живота, будь он результатом измененной висцеро-соматической рефлекторной активности или поведенческим, потенциально поддается терапии методом биологической обратной связи.

Обучение биологической обратной связи достигается с помощью записи абдоминальной электромиографии, которая позволяет визуально контролировать мышечную активность пациента во время сеансов лечения. При этом пациент пытается уменьшить активность межреберных мышц и диафрагмы при одновременном увеличении активности передних мышц живота [8, 9, 35]. По аналогии с методом аноректальной биологической обратной связи проводятся обучающие занятия, до 3 раз в отдельные дни, в течение 1-2 недель. С помощью данного метода можно уменьшать диафрагмальную и межреберную мышечную активность на 20% и добиваться уменьшения субъективного ощущения вздутия живота на 40%, а также уменьшения окружности талии на 2,5 см [8]. Пациенты с эпизодическими симптомами обычно более успешно поддаются терапии методом биологической обратной связи, чем пациенты с постоянным растяжением живота или теми, у кого вздутие живота является одним из симптомов сложной клинической картины, включающей боль, изменения функции кишечника и другие дополнительные симптомы.

Таким образом, следует еще раз отметить, что такой симптом, как вздутие живота, и такой клинический признак, как абдоминальное растяжение, являются типичными жалобами функционального типа, которые во многих случаях требуют специального лечения. У разных пациентов вздутие и растяжение живота по-разному влияет на их общее состояние и качество жизни. Жалобы пациентов могут варьировать от хронической тяжелой боли до кишечного дискомфорта или простого, но раздражающего выпячивания живота. Во избежание врачебных ошибок в первую очередь следует думать об органических причинах вздутия и растяжения живота и проводить соответствующее дообследование. Функциональное вздутие и растяжение живота часто является составной частью СРК или ФД, нередко выступают на первый план, в связи с чем многие пациенты склонны считать их тревожными проявлениями. Терапевтические подходы к ведению больных, основанные на воздействии на подлежащие причинные механизмы вздутия и растяжения живота, являются идеальными, но не всегда возможными. Терапевтические ресурсы, ориентированные на предполагаемые или установленные патогенетические механизмы, включают в себя модификацию диеты, модуляцию кишечного микробиома, стимулирование эвакуации газов, ослабление висцерального восприятия и контроль активности мышц брюшной стенки методом биологической обратной связи.

Список литературы, включающий 37 источников, находится в редакции.

ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

Європейський пантопразол за українською ціною![1]

Для лікування

- рефлюксної хвороби[2]
- рефлюкс-езофагіту[2, 3, 4]
- виразки дванадцятипалої кишки та шлунку[3, 4]
- ерадикації Helicobacter pylori (H. pylori)[3]
- профілактики пептичних виразок, ускладнених шлунково-кишковими кровотечами[2]
- профілактики НПЗЗ гастропатій[2]

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Р.П. № UA/13512/01/01, UA/13512/01/02, UA/14142/01/01

1. Середньозважена роздрібна вартість лікарських засобів в Україні станом на лютий 2018, http://compendium.com.ua/prices
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАНГАСТРО, таблетки гастрорезистентні, 20 мг.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАНГАСТРО, таблетки гастрорезистентні, 40 мг.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАНГАСТРО, порошок для розчину для ін'єкцій по 40мг.

3-01-ПАН-РЕЦ-0318

SANDOZ A Novartis Division

Эффективная терапия кислотозависимых заболеваний: в фокусе – пантопразол

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) сегодня лидируют по распространенности среди нарушений со стороны органов пищеварения и являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В патогенезе КЗЗ важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективную патогенетическую терапию этих заболеваний следует начинать с установления контроля над желудочной секрецией.

КЗЗ существенно снижают качество жизни пациентов и наносят значительный социально-экономический ущерб, сопоставимый с таковым при сердечно-сосудистой и онкологической патологии (И.В. Маев, Д.В. Андреев и соавт., 2013).

К кислотозависимым заболеваниям относят:

- гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ);
- функциональную диспепсию, хронический гастрит и дуоденит;
- язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром Золлингера – Эллисона и др.

Распространенность этих заболеваний крайне высока, причем значительная доля пациентов не знает о своем диагнозе. Так, симптомы ГЭРБ отмечаются у 40-50% населения, но 78% респондентов с изжогой никогда не обращались к врачу. Проявления желудочной диспепсии возникают у 30-35% взрослых, а язвенная болезнь выявляется у 5-14% взрослой популяции.

Золотым стандартом лечения КЗЗ в настоящее время считается применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые обеспечивают оптимальный уровень снижения секреции (pH >4,0), длительное сохранение эффекта (более 18 ч) и вызывают наименьшее количество побочных явлений. Механизм действия ИПП заключается в блокаде H^+/K^+-АТФазы – фермента, ответственного за основной этап образования соляной кислоты (HCl). Необратимой (или длительной) блокадой энзима объясняется большая продолжительность основного фармакодинамического эффекта ИПП, значительно превышающая время нахождения этих препаратов в крови. ИПП являются производными бензимидазола и представляют собой пролекарства, т.е. в идеале они образуют активную форму только в секреторных канальцах париетальных клеток, в просвет которых выступают участки молекул H^+/K^+-АТФазы (С.Ю. Сереброва, 2013; А.Н. Казюлин, И.Е. Калягин, 2012). **Однако, несмотря на общность механизма действия, молекулы ИПП различаются по скорости наступления эффекта, продолжительности антисекреторного действия и особенностям метаболизма.**

Одной из самых эффективных и безопасных молекул в классе ИПП является пантопразол. Он обладает высокой (77%) биодоступностью, благодаря чему оказывает выраженное антисекреторное действие уже после первого приема (О.М. Антоненко, 2009). Препарату свойственна прогнозируемая линейная фармакокинетика: при удвоении дозы пантопразола концентрация в сыворотке крови не выходит за рамки ожидаемой. Согласно фармакокинетическим исследованиям, при пероральном приеме (10-80 мг) пантопразола и его внутривенном введении (240 мг) содержание препарата в сыворотке крови имело линейный характер.

Среди ИПП только пантопразол специфически связывается с участком, включающим пятый и шестой трансмембранные сегменты α-субъединицы протонной помпы, а также с цистеином 822, который располагается глубоко в ее транспортном домене (Э.П. Яковенко, 2012). Это обеспечивает более продолжительное действие молекулы по сравнению с таковым других ИПП. При этом период полувыведения препарата не коррелирует с длительностью антисекреторного эффекта: после прекращения приема пантопразола желудочная секреция в полной мере восстанавливается только спустя 46 ч (Ю.О. Шульпекова, 2011). В экспериментальных моделях у животных, которым вводили различные ИПП, прекращение действия препаратов определяли по восстановлению активности протонной помпы после инкубации в течение 1 ч с такими восстановителями, как дитиотреитол или глутатион. Полная реактивация АТФазной активности после ее угнетения *in vivo* омепразолом, эзомепразолом и рабепразолом происходила через 1 ч, на 60-70% восстанавливалась активность после ее угнетения лансопразолом. Однако после введения пантопразола за это врямя реактивация не отмечалась. Исследователи объясняют это связыванием пантопразола с цистеином 822. Другим эффектом, обеспечивающим продолжительное антисекреторное действие пантопразола, является достоверно ($p<0,05$) наибольшая величина площади под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в крови от времени (AUC), по сравнению с другими ИПП. Так, для пантопразола данный показатель составил 12,0 ± 3,5 моль/(л×ч), для рабепразола – 2,0 ± 0,8, для лансопразола – 5,0 ± 1,7, для омепразола – 1,3 ± 0,3, для эзомепразола – 5,2 ± 1,4 моль/(л×ч). **Благодаря высоким значениям AUC пантопразол длительно ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке (А.Н. Казюлин, И.Е. Калягин, 2012).**

! В отличие от омепразола, эзомепразола и лансопразола пантопразол демонстрирует существенно более низкий потенциал лекарственного взаимодействия в этом отношении.

ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом они в разной степени угнетают окислительную активность ферментов CYP. Наибольшее значение имеет их взаимодействие с CYP2C19 и CYP3A4. Пантопразол также метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но по сравнению с другими ИПП обладает значительно меньшей аффинностью к этим ферментам. В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола (4-гидроксипантопразол), возникающий в результате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эта реакция конъюгации и обеспечивает более низкую по сравнению с другими ИПП способность пантопразола вступать в лекарственные взаимодействия (Ю.О. Шульпекова, 2011).

Благоприятный профиль фармакокинетики препарата обеспечивает его высокую клиническую эффективность, доказанную в ряде исследований с участием разных категорий пациентов с КЗЗ.

✔ В работе Scholten и соавт. применение пантопразола в дозе 20 мг или эзомепразола в дозе 20 мг в режиме по требованию оказалось равноэффективным в качестве длительного поддерживающего лечения неэрозивной ГЭРБ и эзофагита степеней А-В по Лос-Анджелесской классификации. Однако на фоне приема пантопразола выраженность изжоги была меньше.

✔ В другом исследовании у пациентов с ГЭРБ и расстройствами сна (симптомы рефлюкса в положении на спине и в утренние часы, трудность засыпания, прерывистый сон) на фоне лечения пантопразолом в 75% случаев существенно улучшалось качество сна; у большинства участников исчезли симптомы рефлюкса, в том числе изжога в ночное время (Ю.О. Шульпекова, 2011). В работе Е.И. Ткаченко и соавт. (2008) уменьшение выраженности изжоги отмечалось уже на 3-й день у 64,7% пациентов с ГЭРБ, получавших пантопразол в качестве антисекреторной терапии. К 5-му дню лечения изжога была купирована у 88,2% больных, через 2 недели терапии данный симптом не регистрировался ни у одного из участников исследуемой группы.

✔ Введение пантопразола (40 мг 2 р/сут) в 6-14-дневную схему эрадикации *Helicobacter pylori* в комбинации с двумя антибактериальными препаратами (метронидазолом, кларитромицином или амоксициллином) позволяет повысить ее эффективность до 71-93,8% (S.M. Cheer et al., 2003). Доказана эффективность пантопразола и в профилактике гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (S.M. Cheer et al., 2003; G. Holtmann, C. van Rensburg et al., 2011).

✔ Результативность пантопразола в профилактике возникновения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у больных с острым коронарным синдромом изучали H. Wu и соавт. (2011). В этом исследовании приняли участие пациенты из группы высокого риска развития гастроинтестинальных событий: лица старше 75 лет с язвенной болезнью, ранее перенесшие эпизод ЖКК или имеющие хроническую почечную дисфункцию (креатинин сыворотки крови >2 мг/дл). На протяжении 12 дней (средней длительности стационарного лечения) эпизод ЖКК фиксировали у 3,6% пациентов, принимавших плацебо, и у 1,2% больных, получавших пантопразол ($p=0,046$). Профузное ЖКК было диагностировано у 1,5% пациентов, принимавших плацебо, и только у 0,3% больных основной группы ($p=0,12$). При этом нежелательных явлений от совместного приема пантопразола с другими препаратами отмечено не было. Не выявлено также отрицательное влияние пантопразола на метаболизм антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследованиях D. N. Juurlink и соавт. (2009), R. Fontes-Carvalho и соавт. (2010), D. G. Angiolillo и соавт. (2011), B. Lai и соавт. (2012).

При назначении антисекреторного препарата важно учитывать не только фармакокинетические свойства молекулы. Препарат выбора должен характеризоваться высоким качеством, иметь удобную лекарственную форму и широкий спектр дозировок, а также доступную цену. На украинском рынке представлен препарат пантопразола ПанГастро («Сандоз Фармасьютикалз д.д., Словения»), который отвечает всем предъявляемым требованиям.

ПанГастро выпускается в форме гастрорезистентных таблеток по 20 и 40 мг № 14 и 28, а также порошка для приготовления раствора для инъекций. Препарат изготавливается в соответствии с европейскими стандартами, при этом цена лекарственного средства доступна для украинского потребителя.

ООО «Сандоз Украина» – социально ответственная компания, поэтому ценовые предложения ее продуктов сопоставимы со стоимостью отечественных препаратов. Это особенно важно при подборе лечения для пациентов с коморбидной патологией, которые вынуждены ежемесячно приобретать несколько упаковок различных лекарств.

Таким образом, пантопразол отличается от других антисекреторных препаратов более длительным подавлением желудочной секреции, минимальным риском лекарственных взаимодействий и прогнозируемой линейной фармакокинетикой. Пантопразол является наиболее безопасным в отношении межлекарственных взаимодействий ИПП, который может быть рекомендован для назначения пациентам с сопутствующей патологией. Препарат ПанГастро обладает высокой клинической эффективностью и надежным профилем безопасности. ПанГастро – это современный пантопразол с украинской ценой, который соответствует европейским требованиям, предъявляемым к качеству препаратов.

Подготовила ***Мария Марчук***

Информация для специалистов сферы охраны здоровья.

3-03-ПАН-РЕЦ-0318

ЛІВОЛІН
Форте

Наказ МОЗ України UA/5581/01/01 №921
від 28.04.2017р.,
відпускається без рецепту

MEGA

Потрійний захист печінки!

EASL | FIRST NAFLD SUMMIT
The Home of Hepatology

О.М. Бака, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»;
Н.В. Динник, **Е.Г. Манжалій**, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;
Д.І. Гавриленко, ДУ «Республіканський науково-практичний центр радіаційної медицини та екології людини», м. Гомель, Білорусь

Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою

За матеріалами першого саміту EASL, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки

9-11 листопада 2017 р. у м. Рим (Італія) відбувся перший саміт Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) «Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою». У роботі цього масштабного заходу, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП), взяли участь делегати з багатьох країн світу, у тому числі з України. Провідні фахівці з країн Європи та Америки доповіли про сучасні досягнення в дослідженні етіопатогенезу НАЖХП (зокрема, неалкогольного стеатогепатиту – НАСГ), сучасні можливості неінвазивної оцінки фіброзу печінки та апоптозу гепатоцитів, а також про новітні напрями в лікуванні цієї поширеної патології. Крім того, учасники саміту отримали унікальну можливість обговорити інновації у веденні пацієнтів з НАСГ з авторитетними світовими вченими-гепатологами, гастроентерологами, мікробіологами та представниками фармацевтичної індустрії. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд цього надзвичайно цікавого заходу.

У вступній промові на церемонії відкриття саміту **голова організаційного комітету, професор Віденського медичного університету (Австрія) Майкл Траунер (Michael Trauner)** наголосив, що НАЖХП сьогодні посідає провідне місце в структурі хронічних захворювань печінки в країнах не тільки Заходу, а й Далекого Сходу, Південної Азії, Близького Сходу та Латинської Америки. У США та Європі близько 40% населення мають НАЖХП, і приблизно у 20% цих людей спостерігається прогресуюче запальне захворювання печінки – НАСГ, що призводить до розвитку фіброзу та цирозу печінки. Ще одним небезпечним ускладненням, яке може розвиватися в пацієнтів з НАЖХП та потребує особливої уваги з боку лікарів, є гепатоцелюлярна карцинома, яка все частіше виникає в термінальній стадії захворювання. Незважаючи на те що значна кількість нових лікарських засобів для фармакотерапії НАЖХП уже перебувають у процесі розробки, жодний з них поки що не схвалений міжнародними регуляторними органами. Таким чином, існує нагальна потреба в ідентифікації та розробці нових методів лікування НАЖХП. Саме тому, підкреслив Майкл Траунер, до участі в роботі цього саміту була залучена значна кількість партнерів з фармацевтичної галузі, які поряд із дослідниками отримали можливість зробити свої презентації.

Один із провідних світових гепатологів – **доктор медицини з Інституту кардіометаболізму та харчування (ICAN, Париж) Влад Ратциу (Vlad Ratziu)** – у своїй доповіді підкреслив необхідність розуміння фундаментальних механізмів етіопатогенезу НАЖХП та докладно висвітлив сучасну тактику ведення пацієнтів з НАЖХП та НАСГ. Оскільки НАЖХП є прогресуючим патологічним процесом і посідає перше місце серед усіх захворювань печінки за ступенем ризику розвитку цирозу, дуже важливо діагностувати точну стадію хвороби у конкретного пацієнта, оскільки саме від цього залежить подальша лікувальна стратегія.

На сесії, присвяченій метаболізму ліпідів та ліпотоксичності, **професор Лілльського університету та Інституту Пастера (м. Лілль, Франція) Барт Стаелс (Bart Staels)** навів сучасні дані про патофізіологічну роль у лікуванні НАЖХП ядерних рецепторів, що активуються проліферaторами пероксисом (PPAR), та їх ізоформ – PPAR-альфа та PPAR-дельта. На сьогодні встановлено, що вони регулюють метаболізм ліпідів і глюкози, а також процеси запалення на різних етапах розвитку НАЖХП – від стеатозу до НАСГ та фіброзу печінки. Отже, вони здатні виступати терапевтичними мішенями при НАСГ, що уможливлює потенціальне терапевтичне застосування PPAR, доклінічні та клінічні докази на користь якого докладно розглянув доповідач.

Професор з Університетського госпіталю м. Севілья (Іспанія) Мануель Ромеро-Гомез (Manuel Romero-Gomez) у своєму виступі наголосив, що проведення кількісної оцінки жирової інфільтрації печінки та аналіз складу ліпідів є обов'язковими для правильного ведення пацієнта та контролю перебігу НАЖХП. Як відомо, жирова інфільтрація дуже часто виявляється при різній патології печінки – від вірусного гепатиту до аутоімунного гепатиту або гемохроматозу, але в пацієнтів з НАЖХП саме вона є провідним діагностичним критерієм цього захворювання. Вміст ліпідів у гепатоцитах та їх якісний склад мають вирішальне значення для визначення їх патогенетичної ролі в розвитку захворювання. Наприклад, встановлено, що кількісний вміст фосфоліпідів, триацилгліцеридів та неестерифікованих жирних кислот значно кількісно відрізняється в пацієнтів з простою НАЖХП порівняно з пацієнтами з НАЖХП та фіброзом печінки. Крім того, склад печінкових ліпідів при НАЖХП характеризується низьким вмістом фосфатидилхоліну на тлі високого вмісту лізофосфатидилхоліну та вільного холестерину (Alonso et al., 2017).

Доповідач навів дані дослідження, які продемонстрували зв'язок між прогресуванням фіброзу (включаючи підвищення ризику розвитку цирозу печінки та раку печінки) та кількістю жиру в печінці. Жирова інфільтрація печінки може бути виявлена за допомогою ультрасонографії, транзієнтної еластографії (визначається так званий контрольований параметр загасання – controlled attenuated parameter, CAP) або при магнітно-резонансному дослідженні (переважно шляхом спектроскопії та вимірювання фракції жиру з протонною щільністю – proton density fat fraction, PDFF). Ультрасонографія є зручним та простим у виконанні дослідженням, яке виявляє гіперехогенність печінки, котра свідчить про стеатоз органа. Проте основним обмеженням ультразвукового дослідження є неточність у ситуації, коли жирова інфільтрація відзначається лише в <30% гепатоцитів, що, на жаль, є дуже поширеним явищем.

Визначення CAP базується на поширенні ультразвукових хвиль у печінці та використовується в поєднанні зі стандартною методикою транзієнтної еластографії. Акустичний імпеданс (опір хвилі, яка поширюється) відображає в'язко-пружні характеристики печінки. Ступінь загасання ультразвукового сигналу корелює з жировою інфільтрацією печінки, тобто з накопиченням у цитоплазмі гепатоцитів крапель жиру, яке й впливає на в'язко-пружні характеристики органа. У своєму виступі Мануель Ромеро-Гомез навів об'єднані результати нового аналізу 19 досліджень (Karlas et al., 2017), що включав інформацію про 2735 випадків НАЖХП, у тому числі дані гістологічного дослідження біоптатів печінки та дані про CAP. Цей розгорнутий статистичний аналіз продемонстрував доцільність визначення CAP як показника, за яким можна кількісно оцінити ступінь стеатозу печінки.

Що ж до застосування в діагностиці НАЖХП методик, які ґрунтуються на феномені магнітного резонансу, то сьогодні найбільш точним методом для кількісного визначення ступеню жирової інфільтрації печінки є магнітно-резонансна спектроскопія. Проте це дослідження потребує багато часу для обробки інформації та високої кваліфікації експертів, що оцінюють отримані результати. Тому найпоширенішим методом кількісного визначення вмісту жиру в печінці залишається вимірювання фракції жиру з протонною щільністю – PDFF. Ця методика надає можливість кількісно оцінити накопичення жиру у всьому тілі, вісцеральну жирову тканину, підшкірну жирову тканину черевної порожнини і наявність жиру в печінці без ризику опромінення та не потребує спеціальної обробки даних.

Наступна сесія була присвячена інсулінорезистентності та її значенню при НАЖХП. У своєму академічному огляді **професор відділу медицини Гельсінського університету (Фінляндія) Ханнелє Ікі-Ярвінен (Hannele Yki-Jaervinen)** продемонструвала гетерогенність механізмів розвитку стеатозу печінки в пацієнтів з НАЖХП. Хоча стеатоз печінки часто є маркером інсулінорезистентності, печінкові тригліцериди (ТГ) самі по собі є інертними й не спричиняють цей феномен. НАЖХП, пов'язана з характерними ознаками інсулінорезистентності (метаболічна НАЖХП), характеризується гіперглікемією, гіперінсулінемією, гіпертригліцеридемією, гіпоадипонектинемією та резистентністю до інсуліну жирової тканини, тоді як НАЖХП, зумовлена варіантом I148M гена *PNPLA3* (*PNPLA3* НАЖХП) або варіантом E167K гена *TM6SF2* (*TM6SF2* НАЖХП), цих ознак не має. Ці 3 типи НАЖХП являють собою чудові людські моделі для вивчення патогенетичних механізмів, які відрізняються при стеатозі печінки та при інсулінорезистентності. Доповідач представила результати власного дослідження за участі 125 пацієнтів з НАЖХП, яким була виконана біопсія печінки з подальшим дослідженням кількісного та якісного складу жиру в гепатоцитах. Залежно від медіани значення індексу інсулінорезистентності (HOMA) його учасники були розділені на дві рівні групи: пацієнти з метаболічною НАЖХП та пацієнти з неметаболічною НАЖХП. Крім того, на основі даних генетичного аналізу були виділені групи пацієнтів з *PNPLA3* НАЖХП (носії генного варіанта I148M) та пацієнти з не-*PNPLA3* НАЖХП (за відсутності генного варіанта I148M). Як показав аналіз отриманих результатів, рівень печінкових ТГ був аналогічно підвищеним при метаболічній НАЖХП та при *PNPLA3* НАЖХП порівняно з відповідними контрольними групами. При цьому НАСГ однаково часто зустрічався в групі пацієнтів з метаболічною НАЖХП (29% порівняно з 11% у контрольній групі) та в групі пацієнтів з PNPLA3 НАЖХП (28% порівняно з 12%). Печінкові ТГ при метаболічній НАЖХП були збагачені насиченими та мононенасиченими ТГ, тоді як при *PNPLA3* НАЖХП – поліненасиченими ТГ. Вміст у гепатоцитах церамідів (клас сфінголіпідів), які викликають інсулінорезистентність та утворюються з насичених жирних кислот, був помітно підвищеним у пацієнтів з метаболічною НАЖХП, але не в пацієнтів з *PNPLA3* НАЖХП. Таке підвищення рівня церамідів було зумовлено їх синтезом *de novo*, про що свідчило підвищення вмісту дегідроцерамідів, але не інших синтетичних прекурсорів. Ці дані показують, що склад печінкових ТГ у людини залежить від етіології НАЖХП. При метаболічній НАЖХП печінка збагачена

Продовження на стор. 32.

О.М. Бака, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»;
Н.В. Динник, **Е.Г. Манжалій**, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;
Д.І. Гавриленко, ДУ «Республіканський науково-практичний центр радіаційної медицини та екології людини», м. Гомель, Білорусь

Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою

За матеріалами першого саміту EASL, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки

Продовження. Початок на стор. 31.

насиченими ТГ і церамідами, що містять ацильні бічні ланцюги насичених жирних кислот. Ці дані разом з даними 5 останніх проспективних досліджень, що ідентифікували цераміди як незалежні предиктори розвитку серцево-судинних захворювань, дозволяють припустити, що вони також можуть відповідати за схильність пацієнтів з метаболічною НАЖХП не тільки до інсулінорезистентності, але й до спричинених нею проблем із серцево-судинною системою.

У своєму виступі **Лотте Б. Кнудсен (Lotte B. Knudsen),** відома фармаколог з Данії, яка спеціалізується на вивченні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), продемонструвала великий потенціал цієї групи препаратів не тільки в лікуванні цукрового діабету (ЦД), але і в терапії ожиріння та НАСГ. Як відомо, GLP-1 спочатку був описаний як інкретиновий гормон. Агоністи рецепторів GLP-1 були розроблені для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу, при цьому механізм дії цих препаратів включає підвищення секреції інсуліну та зниження секреції глюкагону.

Рецептори GLP-1 відіграють фізіологічну роль як в гомеостазі глюкози, так і в регулюванні апетиту. Клас агоністів рецепторів GLP-1 на сьогодні включає шість різних препаратів, які можна розділити на підкласи засобів короткої та довготривалої дії. Різниця в ефективності та механізмі дії між ними полягає в тому, що короткодіючі препарати характеризуються меншою загальною ефективністю щодо впливу на рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), але чинять більш специфічну дію у відповідь на поступове постпрандіальне навантаження глюкозою. Проведені масштабні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження показали ефективність агоніста рецепторів GLP-1 довготривалої дії – ліраглутиду – у лікуванні ожиріння. При прийомі цього препарату відзначалося більш істотне зниження маси тіла, ніж при прийомі інших агоністів рецепторів GLP-1, що характеризуються довготривалою дією. Механізм зниження маси тіла на тлі прийому ліраглутиду опосередкований його впливом на рецептори GLP-1 у головному мозку і полягає у зменшенні споживання енергії через зміну харчових вподобань.

Доповідач також представила інший інноваційний препарат класу агоністів GLP-1, щодо якого щойно завершилися клінічні випробування III фази за участі пацієнтів з ЦД – семаглутид. Він був розроблений за такою ж базовою технологією, як і ліраглутид, але характеризується більш міцним та специфічним зв'язуванням з альбуміном, більш високою активністю та кращим захопленням у головному мозку, що підвищує його клінічну ефективність, про яку зараз повідомляють за результатами кількох великих рандомізованих контрольованих клінічних випробувань. Крім лікування ЦД 2 типу, зараз у клінічних дослідженнях вивчається ефективність семаглутиду в лікуванні ожиріння та НАСГ, і він уже продемонстрував свій позитивний ефект при цих захворюваннях. Як ліраглутид, так і семаглутид показали здатність знижувати серцево-судинний ризик у хворих на ЦД 2 типу в ході двох рандомізованих контрольованих досліджень, що включали 9340 і 3297 пацієнтів відповідно. Вважається, що механізм зниження серцево-судинного ризику на тлі застосування цих препаратів зумовлений антиатеросклеротичним ефектом, який опосередкований зниженням рівнів ліпідів плазми, особливо в постпрандіальному періоді, коли було зафіксовано значне зниження рівня ТГ та ApoB48 у поєднанні зі зниженням рівнів маркерів оксидативного стресу й запалення.

Дослідження, проведені на тваринах, показали зменшення вираженості атеросклерозу, а також позитивний вплив вказаних агоністів рецепторів GLP-1 на перебіг НАСГ – зменшення запалення відзначалося як у тканині аортальної атеросклеротичної бляшки, так і в печінці. При цьому рецептори GLP-1 не експресуються ні в атеросклеротичних бляшках, ні в стінці судин, ні в печінці, тому зменшення запалення могло бути опосередковано через рецептори GLP-1 в кишечнику та поліпшення функції інтестинального бар'єру. Отже, запропонований механізм ефективності агоністів рецепторів GLP-1 при НАСГ включає зменшення запалення, зниження маси тіла та рівня ліпідів крові, а також потенційне зниження рівня глюкози в пацієнтів із ЦД. Таким чином, препарати цієї групи мають великий потенціал у лікуванні НАЖХП.

Наступний доповідач – **професор Ярон Ілан (Yaron Ilan) з Медичного центру Єрусалимського університету (Ізраїль)** – зазначив, що, незважаючи на значний прогрес у розумінні патофізіології, діагностики та природного перебігу НАСГ, на шляху розробки лікарських засобів для лікування цього захворювання виникли численні перешкоди: зокрема, досі не існує лікарських засобів, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні механізми розвитку НАСГ, а також специфічних препаратів з високими профілями безпеки для забезпечення довготривалої терапії і препаратів, націлених на весь спектр проявів захворювання – від простого стеатозу до цирозу печінки. У своєму виступі професор Ярон Ілан представив нову концепцію пероральної імунотерапії НАСГ, яка чинить вплив на імунну систему кишечнику. Він підкреслив, що, згідно з сучасними уявленнями, системна імунна відповідь відіграє важливу роль у процесах запалення та фіброгенезу, які асоційовані з НАСГ, і саме тому стала потенційною мішенню для розробки нових лікарських засобів. Зокрема, метаболічний запальний стан, що отримав назву «метазапалення» (metaflammation), визначається як хронічне запалення з низьким ступенем активності, яке вражає печінку, жирову тканину, підшлункову залозу та м'язи. При цьому воно пов'язано з порушенням метаболічного гомеостазу. Подальшому прогресуванню НАСГ також сприяють такі фактори, як дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами, зміни відповіді на інсулін, β-окислення, зберігання і транспортування ліпідів, процесів аутофагії та передачі сигналів з ядерних рецепторів.

У порушенні гомеостазу ліпідів і глюкози за наявності стеатогенезу, ініціювання запалення та фіброгенезу при НАСГ значна роль належить печінково-кишковому гомеостазу. Активація системи вродженого імунного захисту в кишечнику, що супроводжується стимуляцією системної адаптивної ланки імунної системи, може призвести до стеатозу, запалення печінки й фіброзу. Концепція пероральної імунотерапії НАЖХП ґрунтується на припущенні, що цілеспрямований вплив на різні компоненти кишкового бар'єру може бути засобом для зміни імунного сигналу, що надходить з кишечнику до загальної імунної системи, таким чином впливаючи на імуноопосередковане ураження органів-мішеней. Місцем, де генеруються ці імунні сигнали, є мезентеріальні лімфатичні вузли. Речовини, що використовуються для проведення пероральної імунотерапії, чинять цілеспрямований вплив на систему вродженого імунного захисту в кишечнику та/або на мікробіом і генерують імунний сигнал, який індукує активацію регуляторних Т-клітин (Tregs).

Останнім часом досліджуються декілька методів цільового впливу на імунну систему кишечнику, спрямованих на генерацію протизапальних сигналів, які «переорієнтовують» системну імунну відповідь. Деякі з них продемонстрували свою ефективність у доклінічних дослідженнях, а деякі – і в клінічних випробуваннях I та II фази за участі пацієнтів з НАСГ. Ці методи включають пероральне введення білків, виділених з ураженої стеатозом печінки (fatty-liver-derived proteins), анти-CD3-антитіл, гібридного білка з антитіл до фактора некрозу пухлини, антитіл до ліпополісахариду, бета-глюкозилцераміду, меркаптопурину зі сповільненим вивільненням та соєвих екстрактів. Усі ці сполуки чинять вплив на імунну систему кишечнику.

Можливість пероральнoго застосування та відсутність всмоктування роблять ці сполуки легкими у використанні та зумовлюють їх добру переносимість. Пероральне введення цих сполук дає можливість імунної модуляції без імуносупресії, а їх додатковою перевагою є незалежність від якогось єдиного молекулярного/запального шляху. Сполуки для пероральної імунотерапії демонструють високий терапевтичний потенціал для застосування в пацієнтів з усіма ступенями тяжкості НАСГ. Цілком імовірно, що вони можуть бути використані для індукції ремісії та її тривалого підтримання. Вони також забезпечують підґрунтя для лікування супутніх захворювань у пацієнтів з НАСГ, включаючи ЦД та гіперліпідемію. Оскільки при їх застосуванні не потрібна абсорбція, для досягнення клінічно значущого ефекту достатньо відносно низьких доз, очікується, що засоби пероральної імунотерапії будуть доступними для довгострокового використання. Очевидно, що накопичення великої кількості клінічних даних протягом наступних кількох років дозволить використовувати цей новий клас ліків для терапії НАСГ.

Терапевтичне та прогностичне значення жовчних кислот (ЖК) та їх сигнальних систем при НАСГ докладно висвітлив у своєму виступі **професор Віденського медичного університету (Австрія) Майкл Траунер (Michael Trauner).** Він наголосив, що, окрім їх доведеної ролі як детергентів для перетравлення/всмоктування ліпідів і регуляції гомеостазу холестерину, ЖК також діють як метаболічно активні сигнальні молекули. Потік реабсорбованих ЖК, що піддається ентерогепатичній циркуляції, надходить у печінку з абсорбованими нутрієнтами (наприклад, глюкозою, ліпідами). Вони забезпечують формування сигналу, що координує рівень печінкових ТГ, глюкози та регулює енергетичний гомеостаз. Крім того, ЖК взаємодіють з кишковою мікробіотою та є важливими «захисниками» цілісності кишкового бар'єру. Більш того, ЖК мають протизапальну та імуномодулювальну дію, контролюють цілісність/проникність стінки кишечнику та модулюють кишкову мікробіоту, що має велике значення для функціонування осі «кишечник – печінка» та при захворюваннях печінки. Активація або модуляція рецепторів ЖК, таких як фарнезоїдний Х-рецептор (FXR) і TGR5, а також їх транспортерів, таких як ілеальний апікальний натрійзалежний транспортер ЖК (ASBT), можуть впливати на патогенез НАЖХП/НАСГ на декількох рівнях. Таким чином, зазначені ядерні рецептори та сигнальні шляхи, пов'язані з транспортом ЖК, є перспективними мішенями для терапевтичного впливу при НАЖХП/НАСГ.

FXR – це рецептор ядерної мембрани, переважно виражений у клітинах печінки, кишечнику та нирок, що розпізнає ендогенні ЖК. Залежна від ліганду активація FXR регулює метаболізм ЖК, ліпідів та глюкози. Крім того, активація FXR захищає печінку від холестатичного та фіброзного пошкодження, сприяє її регенерації, контролює ріст бактерій у кишечнику та гальмує запальні процеси. FXR також залучається на кількох етапах сигнальних шляхів інсуліну, що вказує на його потенціал при лікуванні як захворювань печінки, так і порушень обміну речовин. Дисрегуляція транспорту ЖК та порушення передачі сигналів від рецепторів ЖК беруть участь у патогенезі НАЖХП, тому ці процеси й сигнальні шляхи зараз розглядаються як перспективні терапевтичні мішені для розробки засобів лікування НАЖХП/НАСГ. Ліганди FXR та/або TGR5 продемонстрували вагомі результати в моделях на тваринах та в пілотних клінічних дослідженнях. Перший у своєму класі стероїдний ліганд FXR – обетихолева кислота (ОХК) – показав здатність знижувати рівень печінкових ферментів у крові та поліпшувати гістологічну картину НАСГ, проте її довготривалі переваги та безпека потребують вивчення у подальших дослідженнях. У пілотному дослідженні нестероїдний агоніст FXR – PX-104 – підвищував чутливість до інсуліну та знижував рівень печінкових ферментів у крові пацієнтів з НАЖХП без ЦД. На цей час у клінічних дослідженнях II фази вивчається ефективність при НАЖХП/НАСГ декількох нестероїдних лігандів FXR та міметиків FGF-19. Модуляція транспорту ЖК у межах ентерогепатичної циркуляції (зокрема, шляхом впливу на ASBT) також може модифікувати передачу сигналів у осі «кишечник – печінка». Інгібітори ASBT продемонстрували досить цікаві результати в доклінічних моделях, опосередковані зміною гомеостазу холестерину та зсуву складу ЖК і передачі сигналів від їх рецепторів у напрямі агоністичної взаємодії з FXR. Попри те що урсодезоксихолева кислота (УДХК) не може розглядатися як ліганд FXR та TGR5, було продемонстровано, що в пацієнтів з НАЖХП вона підвищує чутливість до інсуліну. Загалом наведені дані свідчать про те, що застосування ЖК і засобів, що впливають

на їх рецептори та сигнальні шляхи, може являти собою перспективний підхід до лікування НАЖХП/НАСГ і тісно пов'язаних із цією патологією розладів та захворювань, таких як ожиріння, ЦД, дисліпідемія та атеросклероз.

Тему про роль стероїдних агоністів FXR у лікуванні захворювань печінки й метаболічних розладів продовжив фармаколог з Італії **Лучано Адоріні (Luciano Adorini).** Він відзначив, що з метою пошуку активного терапевтичного агента, який виконував би роль «ідеального агоніста» FXR, досліджуються різні підходи до оптимізації їхньої безпеки та ефективності. Як відомо, агоністи FXR можна класифікувати як стероїдні або нестероїдні сполуки. ОХК (6α-етилхенодезоксихолева кислота) являє собою прототипний стероїдний агоніст FXR, який є напівсинтетичною похідною первинної ЖК людини – хенодезоксихолевої кислоти (ХДХК). Як агоніст FXR ОХК приблизно в 100 разів більш потужна, ніж ХДХК (EC_{50} ~ 100 нмоль). Ефекти ОХК оцінювали в різних моделях гострого та хронічного пошкодження печінки, і було продемонстровано, що вона здатна стимулювати потік жовчі та зменшувати холестаз, пригнічувати запалення в печінці й зумовлювати зворотний розвиток фіброзу, цирозу та портальної гіпертензії. ОХК також виявилася ефективною при застосуванні з метою поліпшення перебігу різних хронічних запальних і метаболічних патологічних процесів в інших органах, що експресують FXR (включаючи кишечник, нирки та легені). У кишечнику ОХК відновлює кишковий бар'єр, пригнічує бактеріальну транслокацію та модулює мікробіоту.

Дослідження I фази показали, що перорально введена ОХК швидко всмоктується, надходить у систему ентерогепатичної циркуляції і не спричиняє небажаних реакцій при застосуванні в дозах до 100 мг на добу. На підставі цих результатів згодом були виконані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження II та III фази за участю пацієнтів з первинним біліарним холангітом, успішні результати яких привели до схвалення призначення ОХК за цим показанням. Додаткові клінічні дослідження також продемонстрували здатність ОХК підвищувати чутливість до інсуліну у хворих на ЦД з НАЖХП та зумовлювати зворотний розвиток процесу запалення в печінці та фіброзу в пацієнтів з НАСГ, повністю підтвердивши раніше отримані доклінічні дані. Таким чином, стероїдний агоніст FXR – ОХК – продемонстрував очевидну клінічну ефективність поряд із широким «терапевтичним вікном» дозування та керованим профілем побічних ефектів. Це стимулювало розробку низки інших похідних ЖК – специфічних не тільки щодо FXR, а й щодо TGR5.

Великий інтерес в аудиторії викликала наукова сесія, присвячена ролі кишкової мікробіоти при НАЖХП. **Професор Каліфорнійського університету (Сан-Дієго, США) Бернд Шнабль (Bernd Schnabl)** нагадав, що НАЖХП має дуже високу поширеність у всьому світі. І хоча харчування відіграє центральну роль у розвитку та прогресуванні цього захворювання, його патогенез є багатофакторним і включає генетичні й екологічні чинники. Крім того, у прогресуванні НАЖХП свою надзвичайно важливу і складну роль відіграє кишкова мікробіота. На сьогодні визнано, що хронічне захворювання печінки тісно пов'язане зі змінами з боку мікробіому кишечника та кишкового бар'єру. Зміни кишкової мікробіоти можуть бути як кількісними (надлишковий ріст бактерій), так і композиційними (дисбіотичними). Синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці є загальною ознакою в пацієнтів з цирозом печінки, але він також відзначається на ранніх стадіях захворювання в пацієнтів з НАЖХП. Якісні зміни мікробіому кишечнику людини досліджуються за допомогою методу глибокого генетичного секвенування. У декількох дослідженнях було описано мікробну таксономію в пацієнтів з ранньою і термінальною стадією захворювання печінки.

Яким же чином дисбіоз кишечнику сприяє прогресуванню НАЖХП до НАСГ? Встановлено, що дисфункція бар'єру слизової оболонки тонкої кишки та мікробні метаболіти відіграють важливу роль у прогресуванні захворювання. У проведених доклінічних дослідженнях вивчався вплив антибіотиків, пробіотиків та пребіотиків на перебіг захворювання печінки. У цілому їх дані є досить вражаючими, проте сьогодні вкрай необхідним є проведення довгострокових клінічних випробувань для визначення точних і персоналізованих терапевтичних підходів до корекції мікробіоти кишечнику, котрі можуть бути використані для лікування НАЖХП.

Роботу сесії продовжила **професор відділу молекулярної та клінічної медицини Університету м. Гетеборг (Швеція) Анніка Вальстрем (Annika Wahlström)**. Вона зазначила, що мікробіота кишечнику впливає на розвиток і прогресування метаболічних захворювань, таких як ожиріння та ЦД 2 типу, зокрема, шляхом дії на метаболізм ЖК і модифікації передачі сигналів через FXR. НАЖХП фактично являє собою печінковий прояв метаболічного синдрому й наслідок порушення обміну ліпідів та глюкози. Це захворювання включає різні патологічні стани – від простого стеатозу печінки до НАСГ, який характеризується стеатозом з балонною дистрофією гепатоцитів та різним ступенем фіброзу, здатного прогресувати до цирозу (а в термінальній стадії – і до гепатоцелюлярної карциноми). Професор ознайомила учасників саміту з результатами досліджень, проведених на мишах, де вивчалась взаємодія між мікробіотою кишечнику та ЖК та її вплив на сигналізацію через FXR. Незважаючи на те що дослідження ролі FXR при метаболічних захворюваннях іноді давало протилежні результати, було показано, що специфічна для кишечнику активація FXR з допомогою фексараміну захищала тварин від розвитку ожиріння та була асоційована з підсиленим термогенезом. Разом з тим поки що не до кінця зрозуміло, коли більш корисною буде активація FXR, а коли – його інгібування. Тому Анніка Вальстрем підкреслила необхідність подальших досліджень, особливо за участю людей.

Цікаві доповіді, присвячені можливостям застосування пробіотиків при НАЖХП та НАСГ, на саміті представили **професор відділу гастроентерології та гепатології Медичного університету м. Грац (Австрія) Ванесса Стадлбаурер-Келлнер (Vanessa Stadlbauer-Köllner).** Вона наголосила, що саме мікробіта кишечнику відіграє важливу роль у патогенезі НАЖХП та НАСГ, і через це сьогодні дуже активно досліджуються підходи, пов'язані з цілеспрямованим впливом на її склад та функції, зокрема застосування пробіотиків. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотиками вважаються живі мікроорганізми, які при застосуванні в адекватній кількості чинять сприятливий вплив на стан здоров'я організму-хазяїна. Більшість пробіотиків були виділені з кишечнику людини або традиційно використовуються в харчовій промисловості. У цілому пробіотики вважаються безпечними. Оцінку їх безпеки здійснює Європейське агентство з безпеки харчових продуктів. Потенційними ризиками при застосуванні пробіотиків є гастроінтестинальний дискомфорт, інфекції та метаболічні побічні ефекти. При НАЖХП та НАСГ потенційними мішенями для пробіотичного втручання є дисбіоз, метаболізм вільних жирних кислот, проникність стінки кишечнику й запалення в ньому, бактеріальна транслокація та енергетичний гомеостаз. Також перспективним підходом вважається вплив на вісь «кишечник – печінка», особливо корекція метаболічної ендотоксемії та підвищеної проникності кишечного бар'єру.

Як відомо, перші дослідження терапії пробіотиками при НАЖХП та НАСГ були проведені на тваринах ще у 2003 р. Вони показали зниження рівня печінкових амінотрансфераз і зменшення вмісту жиру в гепатоцитах. Більшість досліджень за участі людей також продемонстрували корисний вплив різних пробіотичних препаратів на рівні печінкових ферментів, на сурогатні параметри метаболізму глюкози й ліпідів, а також на оксидативний стрес. При цьому лише нещодавно були завершені невеликі пілотні дослідження, які засвідчили позитивний вплив пробіотиків на такі «жорсткі» кінцеві точки, як гістологічна картина печінки або результати неінвазивних методів оцінки ступеня фіброзу або вмісту жиру в гепатоцитах. Водночас на питання про те, чи є корисною комбінація пробіотиків з іншими стратегіями лікування, зараз відповісти неможливо. Завершуючи виступ, доповідач підкреслила, що терапія пробіотиками при НАЖХП/НАСГ є дуже перспективною й безпечною

стратегією, але необхідно продовжити дослідження основних механізмів дії пробіотиків при цих захворюваннях та пошук корисних комбінацій пробіотиків з іншими стратегіями лікування.

Професор Університету м. Лінчепінг (Швеція) Маттіас Екстедт (Mattias Ekstedt) у своїй доповіді звернув увагу на гістопатологічні предиктори смертності, розвитку ускладнень з боку печінки та прогресування фіброзів у пацієнтів з НАЖХП. Дослідження, проведені протягом останнього десятиліття, переконливо довели, що НАЖХП є потенційно прогресуючим захворюванням, проте закономірності його природного перебігу все ще не до кінця зрозумілі.

Досить складно спрогнозувати прогресування фіброзу за допомогою базових біохімічних, клінічних або гістологічних параметрів. У попередніх дослідженнях наявність НАСГ або вираженого стеатозу печінки самі по собі не були асоційовані з прогресуванням фіброзу, хоча, з іншого боку, ознаки цих форм НАЖХП частіше зустрічалися в біоптатах печінки, взятих у пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Найбільш потужними клінічними предикторами прогресування НАЖХП на сьогодні вважаються вік пацієнта та наявність ЦД. Стадія фіброзу печінки є найважливішим гістологічним показником для прогнозування смертності й ускладнень з боку печінки. Отримані переконливі докази того, що запалення печінкової паренхіми, клітинна смерть, ліпотоксичність та інсулінорезистентність є факторами, що стимулюють фіброгенез при НАЖХП. Тому відсутність зв'язку між вихідною наявністю НАСГ та прогресуванням фіброзу, констатована в дослідженнях попередніх років, зараз викликає подив та піддається певним сумнівам, зазначив доповідач.

У доповіді, присвяченій неінвазивним методикам оцінки фіброзу печінки, **керівник відділення допомоги пацієнтам із захворюваннями печінки Госпіталя м. Кліши (Франція) Лоран Кастера (Laurent Castera)** підкреслив, що, незважаючи на те що біопсія печінки є золотим стандартом для встановлення стадії фіброзу при хронічному захворюванні печінки, протягом останніх десяти років невпинно підвищується роль визначення неінвазивних показників фіброзу. Ці методи базуються на двох різних, але взаємодоповнюваних підходах: біологічному, заснованому на кількісному визначенні біомаркерів фіброзу в сироватці, і фізичному, що полягає у вимірюванні жорсткості печінки з використанням еластографічних технологій, зокрема транзієнтної еластографії – FibroScan (Echosens, Париж, Франція) – або магнітно-резонансної еластографії (МРЕ). Переваги визначення сироваткових біомаркерів включають їх високу чутливість (>95%) і хорошу відтворюваність результатів. Однак, оскільки жоден з них не є специфічним для печінки, на їх показники можуть впливати супутні захворювання та рівень аланінамінотрансферази (АЛТ). Транзієнтна еластографія є дуже зручною для лікаря та пацієнта – ця процедура може бути виконана безпосередньо біля ліжка хворого в стаціонарі або амбулаторно, при цьому вона з високою ймовірністю визначає наявність цирозу. Проте можливості її застосування обмежуються, якщо пацієнт має асцит чи ожиріння та за недостатнього досвіду лікаря. Крім того, при різкому підвищенні рівня АЛТ у сироватці крові пацієнта існує ризик отримання хибнопозитивних результатів. Тим не менш транзієнтна еластографія сьогодні є найбільш доступною та перевіреною неінвазивною методикою визначення стадії фіброзу печінки в усьому світі. МРЕ, імовірно, є найбільш точною неінвазивною методикою оцінки стадії фіброзу, але, зважаючи на високу вартість та обмежену доступність цього дослідження, воно поки що застосовується переважно в ході клінічних випробувань. Враховуючи високу поширеність НАЖХП

Продовження на стор. 34.

О.М. Бака, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»;
Н.В. Динник, **Е.Г. Манжалій**, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;
Д.І. Гавриленко, ДУ «Республіканський науково-практичний центр радіаційної медицини та екології людини», м. Гомель, Білорусь

Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою

За матеріалами першого саміту EASL, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки

Продовження. Початок на стор. 31.

в усьому світі, неінвазивні методи оцінки стадії фіброзу печінки все частіше застосовуються з метою виділення тієї групи пацієнтів, які в першу чергу потребують проведення біопсії печінки.

***

Активну участь у роботі саміту взяла й українська делегація. 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, презентували постерну доповідь «Клінічна ефективність комбінованої терапії в лікуванні ожиріння». Ця робота була виконана на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (рис. 1). На саміті було підкреслено, що лікування ожиріння є складним процесом і необхідно враховувати багато чинників, що спричиняють ожиріння.

Мета зазначеного дослідження полягала в оцінці зниження маси тіла на тлі комбінованої терапії із застосуванням пробіотика штаму *E. coli Nissle 1917* (*EcN*), спеціальної дієти з низьким вмістом вуглеводів та комплексу фізичних вправ для прискорення метаболізму («МетКон»). У дослідженні взяли участь 57 пацієнтів з ожирінням, які були розділені на 2 групи: контрольну групу (КГ) – 30 пацієнтів, які дотримувалися збалансованого харчування, але зі зменшенням процентного вмісту вуглеводів у раціоні лише на 3 міс і виконували комплекс метаболічних вправ під назвою «МетКон», та експериментальну групу (ЕГ) – 27 пацієнтів, які додатково отримували *EcN* двічі на день впродовж 3 міс. НАСГ було виявлено у 96% пацієнтів: у 35 жінок і 22 чоловіків віком 23-53 років (середній вік – 41±3,1 року). Середній індекс маси тіла (ІМТ) у 69% пацієнтів був 31,2±2,1 (І ступінь ожиріння), 31% пацієнтів мали ІІ ступінь ожиріння – у них значення ІМТ дорівнювало 36,4±3,1. Вміст лептину в сироватці крові пацієнтів до лікування становив 39,7±2,5 нг/мл. Динаміку ефективності лікування було оцінено шляхом визначення трансаміназ, гамма-глутамілтрансамінази, рівня холестерину в сироватці крові, а також виявлення змін жорсткості печінки за допомогою ультразвукової еластографії зсувної хвилі. Дослідження мікрофлори калу проводили за допомогою стандартних методик.

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, після лікування в ЕГ ІМТ у хворих із І ступенем ожиріння був 27,1±2,7, із ІІ ступенем – 31,8±2,9. Середній показник зменшення маси тіла в ЕГ становив 8,5±1,16 кг, тоді як у КГ – у середньому 4,5±2,2 кг. Усі пацієнти, включені в дослідження, мали НАСГ без відмінностей між випадково вибраними хворими в КГ та ЕГ. Короткотривале тримісячне лікування хворих на НАСГ в ЕГ супроводжувалося зниженням рівня трансаміназ до 20%. Жорсткість печінки була зменшена в ЕГ із середнім значенням 0,7 кПа, порівняно з відсутністю таких змін у КГ. У пацієнтів з ЕГ також було констатоване зниження рівня холестерину. Рівень лептину достовірно зменшився в обох групах. Мікрофлора калу в пацієнтів в ЕГ та КГ змінилася для всіх досліджених бактерій у бік норми, за винятком наявності патологічних ентеробактерій у КГ.

Таким чином, результати дослідження продемонстрували, що короткотривале лікування пробіотиком *EcN*, спеціальна низьковуглеводна дієта та фізичні вправи «МетКон» у комплексі зменшують запалення та дозволяють знизити масу тіла в пацієнтів з ожирінням та НАСГ. Однак механізм впливу *EcN* на фіброгенез при НАСГ потребує подальших досліджень.

Також на саміті були представлені результати ще одного науково-клінічного дослідження колективу українських авторів (Н.В. Динник, О.М. Бака, Е.Г. Манжалій), яке було присвячено пошуку оптимального шляху досягнення комплаєнсу пацієнтів з НАЖХП у зниженні маси тіла під час застосування контрольованої комплексної програми модифікації способу життя протягом 6 міс (рис. 2).

Загалом у цьому дослідженні взяли участь 58 пацієнтів, яким, згідно з чинними вітчизняними та міжнародними протоколами, було встановлено діагноз НАЖХП. Усіх пацієнтів поділили на 2 групи. Перша група стала учасником комплексної мотиваційно-контрольованої програми корекції способу життя, що полягала у 6-місячному спостереженні за пацієнтами у процесі схуднення. Усі пацієнти пройшли антропометричні обміри, а також лабораторне й інструментальне обстеження на початку дослідження. Пацієнтам першої групи були надані рекомендації щодо дотримання принципів низькокалорійного дієтичного харчування, розписане меню з вибором продуктів на кожен день, а також запропоноване ведення тижневого щоденника харчування. Інтенсифікація фізичної активності відбувалася завдяки застосуванню крокомірів з досягненням показника 12 000 кроків на добу. Кожен учасник першої групи мав 6 персоналізованих сеансів (один раз на місяць) з дієтологом та 2 індивідуальні консультації з психологом протягом 6 міс. Під час кожного візиту до дієтолога пацієнту вимірювали масу тіла, обсяг талії та відсоток жиру за допомогою біоелектричної імпедансометрії. Пацієнтам, розподіленим у контрольну групу, було надано рекомендації щодо загальної дієти та фізичної активності без контрольних сеансів з дієтологом і психологом протягом 6 міс.

У результаті дослідження спостерігалося статистично значуще зниження маси тіла, рівня фрагментів цитокератину 18 М30, індексу накопичення жиру в печінці (FLI), індексу вісцерального ожиріння та вмісту жиру, виміряного за допомогою біоелектричної імпедансометрії в пацієнтів першої групи, які перебували під контролем дієтолога і психолога протягом 6 міс. Отримані результати дозволили зробити висновок про те, що контрольована програма модифікації способу життя, яка складається з 6 консультацій дієтолога та 2 сеансів у психолога протягом 6 міс, призводить до більш вираженого зниження маси тіла в пацієнтів з НАЖХП та патогенетично позитивно впливає на зниження рівня неінвазивного маркера запалення печінки й апоптозу – цитокератину 18.

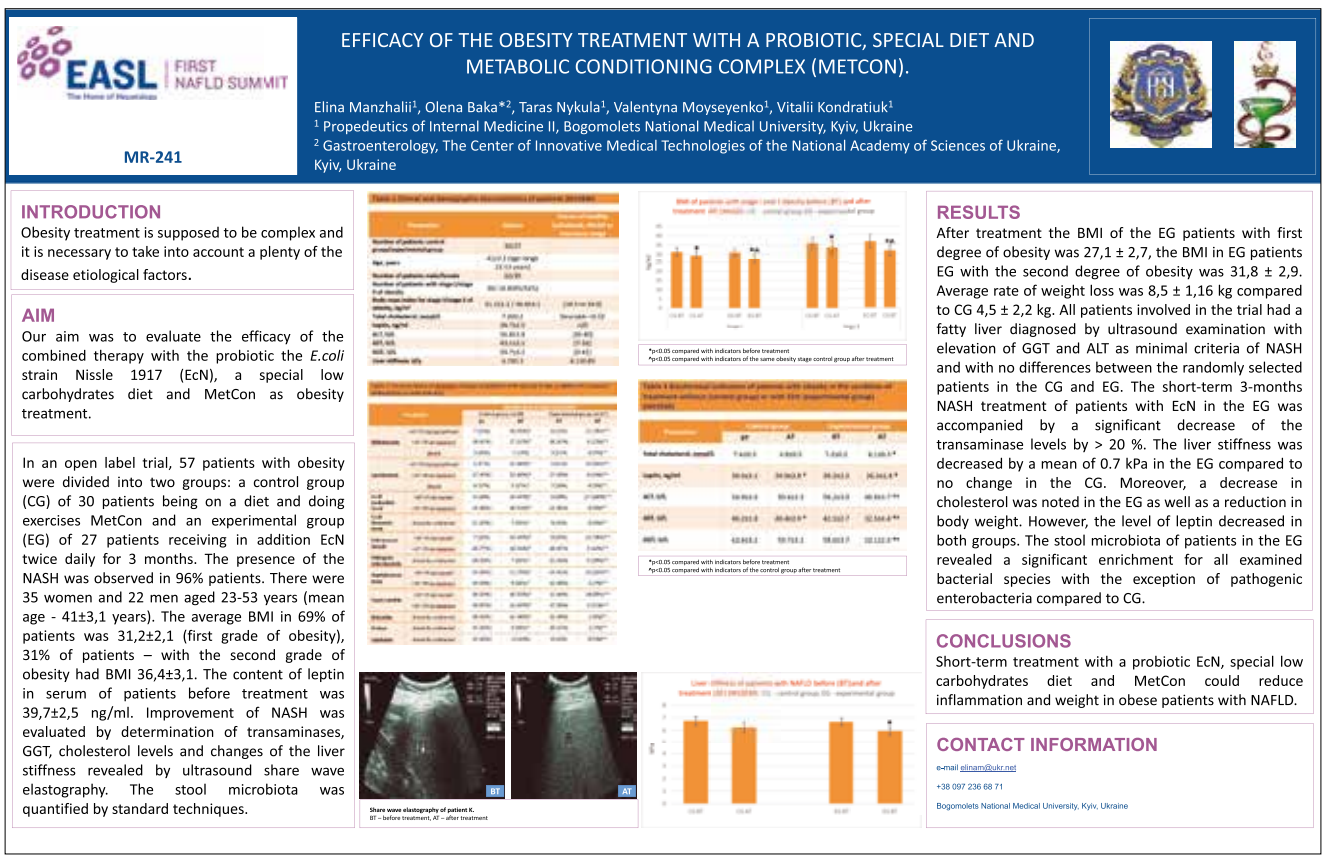


Рис. 1. Постерна доповідь Е.Г. Манжалій, О.М. Бака, Т.Д. Никули, В.О. Мойсеєнко, В.Є. Кондратюка «Клінічна ефективність комбінованої терапії в лікуванні ожиріння», презентована на саміті

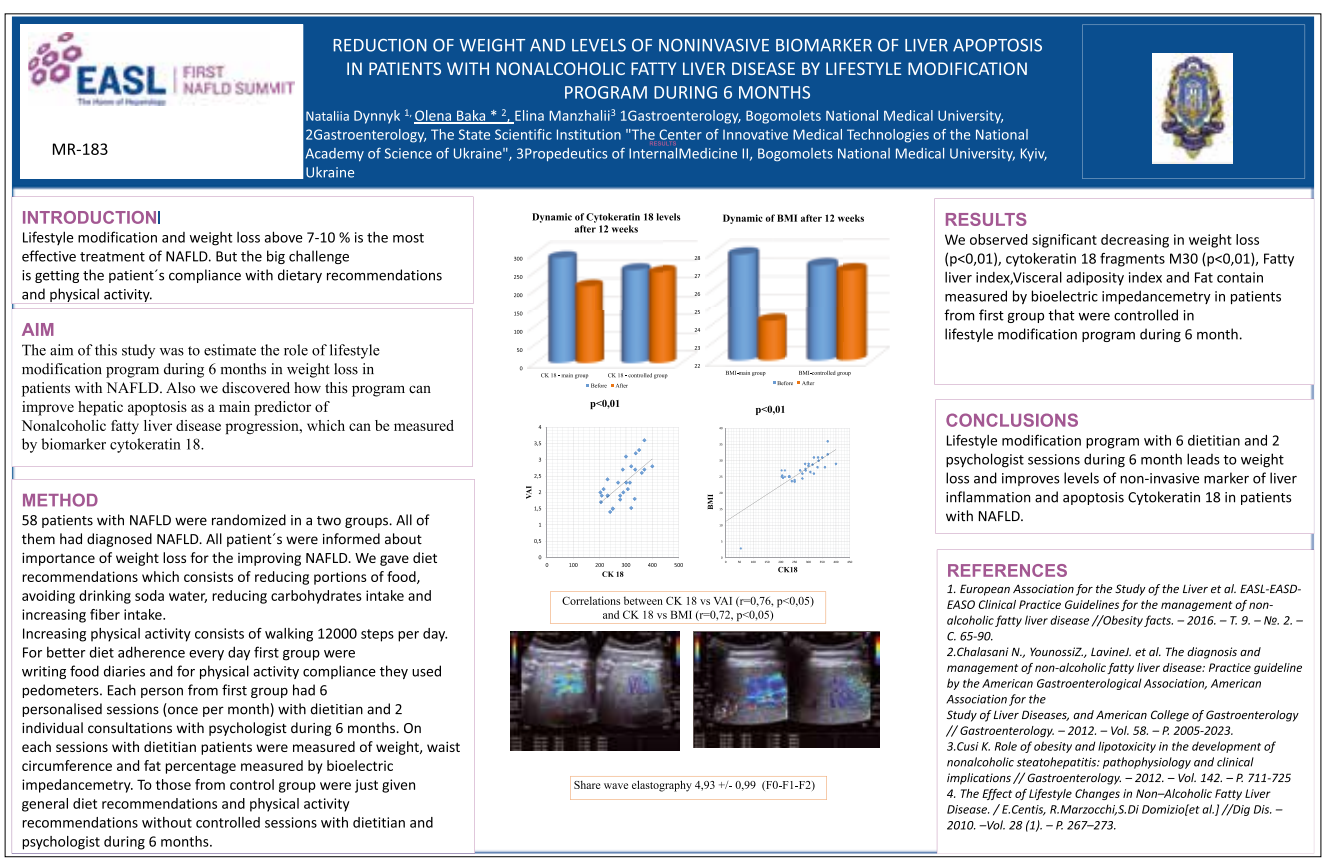


Рис. 2. Результати науково-клінічного дослідження Н.В. Динник, О.М. Бака, Е.Г. Манжалій

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини,
У.М. Захарчук, здобувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз у патогенезі хронічного панкреатиту в коморбідності з цукровим діабетом

Л.С. Бабінець

Хронічний панкреатит (ХП) через значну поширеність та стрімке зростання захворюваності на сьогодні є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлює пошук нових підходів у його діагностиці та лікуванні. Незважаючи на велику кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених, поки що не до кінця з'ясовані питання щодо складного патогенезу у хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Зокрема, потребує вивчення стан калікреїн-кінінової системи (ККС) у хворих із поєднаною патологією підшлункової залози (ПЗ), тому що оцінка змін кініногенезу об'єктивно відображає активність запальної реакції, стан мікроциркуляції, дає змогу спрогнозувати перебіг захворювання.

ККС – центральна ланка в комплексі гуморальних систем, які регулюють гомеостаз і здійснюють адаптивно-захисні реакції. Кініни крові та міжтканинної рідини виконують роль медіаторів усіх життєво важливих фізіологічних і біохімічних процесів. Це зумовлено тим, що ККС тісно пов'язана з іншими гуморальними системами – згортальною, імунною, фібринолітичною, ренін-ангіотензиновою. Біохімічним посередником цих систем є калікреїн (КК). Теоретичний та практичний інтерес викликає взаємозв'язок між функціональним станом ККС та функціонуванням ПЗ, в якій виявляють активні компоненти ККС [1, 5].

Кініни у концентраціях у крові в кількасот разів менших, ніж інших біологічно активних речовин (серотоніну і гістаміну) визначають стан мікроциркуляції, моторної та секреторної функції органів, зокрема ПЗ.

Клінічне значення мають фаза зміни кініногенезу – активація (посилення) або послаблення – та якісні зміни співвідношення компонентів ККС [3, 7, 8]. У невеликих концентраціях кініни регулюють робочу гіперемію органів, що забезпечує їх нормальне функціонування. Високі концентрації КК і зниження кініногенезу в крові свідчать про початок деструктивного процесу. У хворих на ХП співвідношення компонентів ККС змінюється – і адаптація ККС стає фактором ураження.

Ендогенна інтоксикація (ЕІ) є ще однією ланкою у патогенезі ХП. Розвиток синдрому ЕІ – від первинного ураження тканин і до генералізації патологічного процесу – не є специфічним для ХП. Однак надмірна кількість середньомолекулярних пептидів (СМП) призводить до змін фізико-хімічних властивостей клітинних мембран, що підвищує їх проникність для різних пошкоджуючих агентів, що своєю чергою обтяжує перебіг ХП та чинить патогенетично несприятливий ефект [2]. Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові – маркер порушень захисної реакції імунної системи, який є економічно вигідним. Рецидиви панкреатиту можуть сприяти розвитку імунологічних реакцій, які спричиняють ураження ПЗ і фіброзні зміни.

Патогенез ХП пов'язаний з порушенням обміну кінінів і наростанням ендотоксикозу. Особливий науковий інтерес становить питання стану і ролі ККС та ендогенної інтоксикації при ХП у поєднанні з ЦД, яке є практично не вивченим, що визначає актуальність дослідження.

Метою дослідження було вивчити зміни параметрів ККС та ендотоксикозу у хворих на ХП із супутнім ЦД.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 112 пацієнтів із ХП, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя та у гастроентерологічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу були «Медична карта амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медична карта стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів із ХП, а саме дані за 2013-2017 рр. Усіх 112 пацієнтів розподілили на 2 групи: І група – 35 хворих на ХП без ЦД; ІІ група – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД. Група контролю – 20 практично здорових осіб, які не мали жодних скарг з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Вік пацієнтів – від 20 до 65 років. Середній вік хворих на ХП становив 46,31±1,71 років, а хворих на ХП із ЦД – 52,86±0,83 років. Середня тривалість захворювання у групі хворих на ХП становила 7,03±0,64 років, у групі хворих на ХП із ЦД – 10,96±0,39 років.

Діагноз ХП верифікували на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, зовнішньосекреторної та внутрішньосекреторної недостатності; діагноз ЦД – на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, гіперглікемічного синдрому, результатів лабораторних досліджень [4, 6]. Основне завдання виконано шляхом визначення параметрів загального і специфічного протеолізу з використанням сучасних методів. Визначення загальної протеолітичної активності (ПРА) плазми крові здійснювали за допомогою гідролізу протамін сульфату, концентрацій КК – за допомогою хромогенного пептидного субстрату хромозиму, прекалікреїну (ПКК), α_1-інгібітора протеїназ (α_1-ІП), α_2-макроглобуліну (α_2-МГ) за методом К.М. Веремеєнко.

Визначення маркерів ЕІ здійснювали згідно з рекомендаціями Л.Л. Громашевської (1997). Оцінку ЕІ проводили за рівнями СМП у плазмі крові в модифікації Н.І. Габріелян і В.І. Ліпатової (1985). Рівень СМП визначали при фотоколориметруванні на довжині хвилі 254 і 280 нм ($СМП_{254нм}$, $СМП_{280нм}$) у реакції з трихлороцтовою кислотою; кількість ЦІК – за методом С.М. Хашкової та співавт. (1986) [2].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 6.0. Обчислювалися середні арифметичні величини (М) з середньою квадратичною похибкою (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (р) виконували за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p<0,05$.

Результати та обговорення

Результати дослідження загального та специфічного протеолізу наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. **Показники загального та специфічного протеолізу у хворих на ХП**

Показник протеолізу	Група контролю (n=20)	І група (n=35)	ІІ група (n=77)
ПРА, ммоль/(год×л)	30,95±0,92	36,24±1,10* $p_{2-3}<0,05$	41,78±1,55**
КК, мкмоль/(хв×л)	53,22±2,42	117,62±5,73* $p_{2-3}<0,05$	175,72±6,90**
ПКК, мкмоль/(хв×л)	75,30±1,31	64,89±0,73* p2-3<0,05	52,70±0,99**
α_1-ІП, г/л	1,49±0,01	1,64±0,02* $p_{2-3}<0,05$	1,81±0,04**
α_2-МГ, г/л	1,44±0,04	1,13±0,02* $p_{2-3}<0,05$	1,51±0,04
Активність кінінази-ІІ, мкмоль/(хв×л)	258,37±5,88	199,76±4,41* $p_{2-3}<0,05$	173,78±3,14**

** – $p_{1-2}<0,05$; ** – $p_{1-3}<0,05$.*

Було встановлено статистично достовірний вищий рівень активації загального протеолізу за рівнем ПРА у хворих на ХП із ЦД порівняно з групою хворих на ХП без ЦД і групою контролю. Зареєстровано посилення специфічного протеолізу, або кініногенезу, за рівнем ферменту протеолізу КК, щодо якого спостерігалася аналогічна ПРА тенденція у хворих на ХП із ЦД. Виявлено знижений рівень неактивного попередника КК – ПКК – у хворих ІІ групи порівняно з І групою та групою контролю. Активність протеолізу регулює α_1-ІП, зв'язуючи трипсин та протеолітичні ферменти ендо- та екзогенного походження, рівень якого був підвищений у хворих на ХП із ЦД порівняно з групою хворих на ХП і групою контролю. Рівень α_2-МГ у хворих на ХП був знижений порівняно з групою контролю, а у хворих на ХП із ЦД – підвищений. Встановлено зниження активності кінінази-ІІ у хворих на ХП та ХП із ЦД порівняно з групою контролю, що вказує на послаблення захисних реакцій організму внаслідок надмірної продукції кінінів.

Важливе значення мала оцінка показників ЕІ та ЦІК залежно від наявності ЦД у хворих на ХП. Результати дослідження наведено у таблиці 2. Отримані дані про рівень СМП у крові хворих на ХП показали, що кількість цього основного біохімічного маркера ЕІ була статистично вищою порівняно з групою контролю. Показники як $СМП_{254}$, так і $СМП_{280}$ були статистично значимо підвищеними у хворих на ХП із супутнім ЦД порівняно із групою хворих на ХП без інкреторної недостатності ($p<0,05$).

Таблиця 2. **Маркери ЕІ та рівень ЦІК у хворих на ХП**

Показник	Група контролю (n=20)	І група (n=35)	ІІ група (n=77)
$СМП_{254}$, ум. од.	320,01±3,75	411,26±2,88* p2-3<0,05	561,05±6,63**
$СМП_{280}$, ум. од.	149,58±2,48	222,93±2,25* p2-3<0,05	277,01±1,12**
ЦІК, ум. од.	64,19±1,65	103,26±1,35* p2-3<0,05	125,41±1,45**

** – p1-2<0,05; ** – p1-3<0,05.*

Встановлено статистично значиме підвищення фактору імунного генезу у хворих на ХП із ЦД порівняно із хворими на ХП та групою контролю ($p<0,05$). Зростання рівня ЦІК вказує на наявність латентного запального процесу, навіть у фазі ремісії захворювання.

Висновки

У дослідженні було встановлено статистично значиму активацію ПРА, підвищення рівня протеолітичного ферменту КК, зниження рівня ПКК, підвищення рівня α_1-ІП та α_2-МГ та зниження активності кінінази-ІІ, наростання ендотоксикозу у хворих на ХП із супутнім ЦД ($p<0,05$) порівняно з хворими на ХП без ЦД. Ґрунтуючись на результатах дослідження, можна констатувати: наявність у пацієнтів із ХП супутнього ЦД поглиблює дисбаланс калікреїн-кінінової системи та ендогенну інтоксикацію, що необхідно враховувати при визначенні тактики лікування таких хворих.

У перспективі подальших досліджень плануємо вивчити динаміку показників ККС та ендогенної інтоксикації у результаті застосування різних запропонованих програм комплексного лікування хворих із коморбідністю ХП і ЦД.

Література

1. Бабінець Л.С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – № 7 (2/1). – 2003. – С. 444-445.
2. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей метаболической интоксикации в организме // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
3. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.М. Христич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2013. – С. 236.
4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю.М. Мостового. – 16-те вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2017. – 722 с.
5. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin / Ch. Golias, A. Charalabopoulos, D. Stagikas [et al.] // Hippokratia. – 2007. – Vol. 11, 3. – P. 124-128.
6. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czakó, P. Hegyi, Z. Jr. Rakonczay [et al.] // Pancreatology. – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 351-359.
7. Meier J.J. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans / J.J Meier, B.A. Menge, T.G. Breuer [et al.] // Diabetes, 2009. – P. 595-603.
8. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. / H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter [et al.] // Diabetologia, 2010. – P. 43-47.

Т.М. Фалалєєва, д. біол. н., професор, завідувач кафедри біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Переваги комбінованого пробіотика Опефера у профілактиці та лікуванні ожиріння (експериментальне обґрунтування)

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння належить до найбільш актуальних проблем людства через значну поширеність у світі та істотний внесок у високі показники супутньої захворюваності та смертності (МОЗ, 2009; ВООЗ, 2011). На сьогодні цей патологічний стан набуває характеру епідемії: близько 1,7 млрд осіб на планеті мають надмірну масу тіла.
ВООЗ визнала ожиріння глобальною епідемією і взяла цю проблему під свій контроль (ВООЗ, 2011). Метаболічні порушення при ожирінні можуть спричиняти розвиток низки хвороб, а саме: захворювань серцево-судинної системи (артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця), інсульту, цукрового діабету 2 типу, захворювань опорно-рухового апарату (остеохондрозу хребта та обмінно-дистрофічного поліартриту), хвороб гепатобіліарної системи (дискінезії жовчного міхура, хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби), пухлин різної локалізації, зокрема легенів, молочної залози, тіла матки та яєчників, а також передчасну смерть. Тривалість життя осіб із цією патологією на 3-5 років, а при тяжких формах ожиріння на 15 років менша порівняно з особами з нормальною масою тіла (М.М. Гинзбург, 2000; Yang, 2007).

Р.С. № 05.03.02-03/68940 від 12.11.2014 до 12.11.2019

Ожиріння – хронічне захворювання обміну речовин, що характеризується надмірним розростанням жирової тканини. До розвитку цієї патології призводить енергетичний дисбаланс між надлишком енергії, що надходить в організм з їжею, та витратами цієї енергії. У такому випадку надлишок енергії акумулюється у вигляді накопичення адипозної тканини. Розвиток ожиріння є індивідуальним та залежить від стадії перебігу, віку, раціону, фізичної активності та генетичних факторів. Надмірне вживання жирів хоча і є важливою причиною ожиріння, проте останнім часом вчені довели, що безконтрольне використання харчових добавок, а саме підсилювача смаку глутамату натрію (Е 621), теж є причиною надмірної маси тіла (Т.М. Фалалєєва, 2010).

Глутамат натрію (підсилювач смаку) внесено до переліку дозволених в Україні харчових добавок тільки у 2000 році згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 342 від 17.02.2000. Глутамат натрію ($C_5H_8NO_4Na$, Е 621) широко використовується у виробництві різних продуктів харчування (бульйонних кубиків, консервів, заморожених продуктів, чіпсів, соусів, супів, фаст-фуду тощо). Складно знайти консерви, напівфабрикати або готові продукти, вироблені промисловим шляхом, які не містили б цю харчову добавку. При цьому вміст глутамату натрію може значно перевищувати допустимі норми, що може призводити до розвитку захворювань травного тракту.

Вивчення здатності глутамату натрію спричиняти ожиріння триває вже кілька десятиліть. Показано, що у щурів із ожирінням, індукованим глутаматом натрію, розвивається інсулінорезистентність до периферичного засвоєння глюкози, зокрема у 3-місячних щурів спостерігали гіперінсулінемію (K. Oida, 1984). При цьому підвищувалася чутливість адипоцитів до інсуліну, що збільшувало їх ємність для транспорту глюкози та синтезу ліпідів (T. Nakagawa, 2000).

Характер харчування населення у наші дні викликає серйозну стурбованість: зростаюче споживання фаст-фуду, що супроводжується зменшенням частки овочів, фруктів, молочних і кисломолочних продуктів у раціоні, вкрай негативно позначається на стані здоров'я. Дійсно, за останні 10 років частота захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) серед дітей та дорослих зросла. У 2011 році в Україні зареєстровано 7089010 хворих на гастроентерологічну патологію, 18956,3 на 100 тис. дорослого населення. Станом на кінець 2011 року на диспансерному обліку перебувало 5028034 пацієнтів із захворюваннями органів травлення, тобто 70,9% від загальної кількості зареєстрованих осіб. Починаючи з 2006 року поширеність гастроентерологічних захворювань зросла на 11,2% (Ю.М. Степанов, 2013). Значна частина лікарів пов'язують це насамперед із порушенням характеру харчування. На тлі порушення режиму та якості дієти розвиваються не лише гастроентерологічні порушення та метаболічні розлади, зокрема ожиріння, а й дисбіотичні розлади.

У зв'язку з викладеним вище пошук нових нетоксичних засобів профілактики розвитку ожиріння є одним із найважливіших завдань сучасної медицини. У науковій літературі зараз активно дискутується питання впливу пробіотиків на жировий обмін та ожиріння (S.W. Kim, 2013; E. Angelakis, 2012; R. Luoto, 2010; 2012). F. Backhed та співавт., провівши дослідження у 2004 році, були піонерами у вивченні ролі мікрофлори товстої кишки в регуляції обміну речовин. Показано, що мікрофлора кишечнику змінюється в осіб із надмірною масою тіла та що мікробіоценоз кишки можна вважати екологічним чинником, який модулює розвиток ожиріння.

Встановлено, що внаслідок тривалого перебування на дієті з високим вмістом жирів істотно змінювався склад мікрофлори товстої кишки у мишей, зокрема знижувалася кількість *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які, як відомо, мають багато фізіологічно позитивних ефектів, у тому числі поліпшують бар'єрну функцію слизової оболонки кишки, та збільшувалася кількість *Firmicutes* і *Proteobacteria*, продуктами метаболізму у яких є багато токсичних речовин (M. Hildebrandt, 2009; P. Turnbaugh, 2008). Автори виявили, що додавання пребіотика олігофруктози до дієти з високим вмістом жирів забезпечувало відновлення кількості біфідобактерій, усувало ендотоксемію та сповільнювало розвиток ожиріння. Отримані результати дозволяють припустити, що підвищення кількості біфідобактерій може зменшити проникність кишечнику та знизити рівень циркулюючого ендотоксину. Крім того, при зростанні кількості біфідобактерій підвищується чутливість до глюкози, посилюється секреція інсуліну, знижується приріст маси тіла і продукція прозапальних медіаторів (P.D. Cani, 2007; F. Fak, 2012; Y. Kadooka, 2010). У роботах останніх років також були встановлені позитивні ефекти пробіотичних бактерій стосовно розвитку ожиріння. Так, застосування *Lactobacillus gasseri* SBT_{2055} та *Lactobacillus paracasei* SSP paracasei F19 (F19) запобігає розвитку індукованого дієтою ожиріння (R. Luoto, 2010; F. Fak, 2012).

З огляду на важливу роль мікробіоти в порушенні обміну речовин перспективним є використання для профілактики та лікування хворих з ожирінням природних та безпечних біологічних засобів на основі коменсальної мікробіоти слизових оболонок людини – пробіотиків, для яких є доведеною: здатність нормалізувати кишкову мікрофлору; впливати на обмін білків, ліпідів, вуглеводів; збалансовувати запальну реакцію організму за рахунок впливу на продукцію про- та протизапальних цитокінів; змінювати мікроекологічне оточення різних органів та систем організму. Обґрунтуванням використання пробіотиків є також характер порушення мікробіоти ШКТ при метаболічних розладах, що проявляється в істотному зниженні кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* на тлі підвищення кількості *Firmicutes* і *Proteobacteria* (M. Hildebrandt, 2009; P. Turnbaugh, 2008).

На сьогодні на фармацевтичному ринку розвинених країн світу представлено кількасот пробіотичних засобів із задекларованим досить високим рівнем імунологічних властивостей, спрямованих на посилення індукції прозапальних цитокінів. Водночас лише декілька пробіотичних штамів із науково-дослідних лабораторій та одиниці готових форм пробіотичних засобів, які можуть впливати на метаболізм окремих речовин та продукцію протизапальних цитокінів, рекомендовано використовувати для корекції порушення обміну речовин. На фармацевтичному ринку України представлено понад 50 пробіотичних засобів.

Серед цих засобів, які використовують для оптимізації кишкового мікробіоценозу, виділяють пребіотики, пробіотики, синбіотики (N.A. Nagalingam, 2012). Термін «пребіотик» у науковий обіг увели Гібсон і Роберфройд. Поняття «пребіотик» визначають як «вибірково ферментований інгредієнт, що приводить до конкретних змін у складі та/або активності шлунково-кишкової мікрофлори, тим самим приносячи користь здоров'ю організму хазяїна» (A.S. Neish, 2009). На сьогодні лише вуглеводневі сполуки є предметом досліджень пребіотичної активності. У більшості досліджень вивчали фруктани (інулін або фруктоолігосахариди, отримані з різних культур або сахарози) та галактоолігосахариди. Для цих інгредієнтів селективна ферментація і відповідні зміни мікробіоти, пов'язані з потенційною користю для здоров'я, були підтверджені в дослідженнях на людях. Пребіотик є субстратом, який піддається селективній ферментації, стимулюючи ріст і активність конкретного мікроорганізму або групи мікроорганізмів, що становлять інтерес, та забезпечує бажаний ефект для здоров'я. Не виключено також, що пребіотики безпосередньо впливають на здоров'я, наприклад, через імунну систему (H.J. Flint, 2012).

Загалом результати більшості досліджень на людях (переважно з використанням фруктанів) підтверджують ефект щоденного вживання пребіотиків відносно зниження апетиту, зменшення маси тіла або маси жирової тканини шляхом зміни концентрації біологічно активних пептидів ШКТ у крові та підвищення толерантності до глюкози (H.J. Flint, 2012).

Існує доказова база клінічного застосування пребіотиків у дітей для лікування та профілактики захворювань. Накопичено дані щодо ефективності пребіотиків при різних захворюваннях у дітей. Так, R. Orel і L.V. Reberšak (2016) провели пошук досліджень, присвячених використанню пребіотиків у дітей, у базах MEDLINE, PubMed, UpToDate, Cochrane Database of Systemic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register. Аналіз результатів досліджень, які

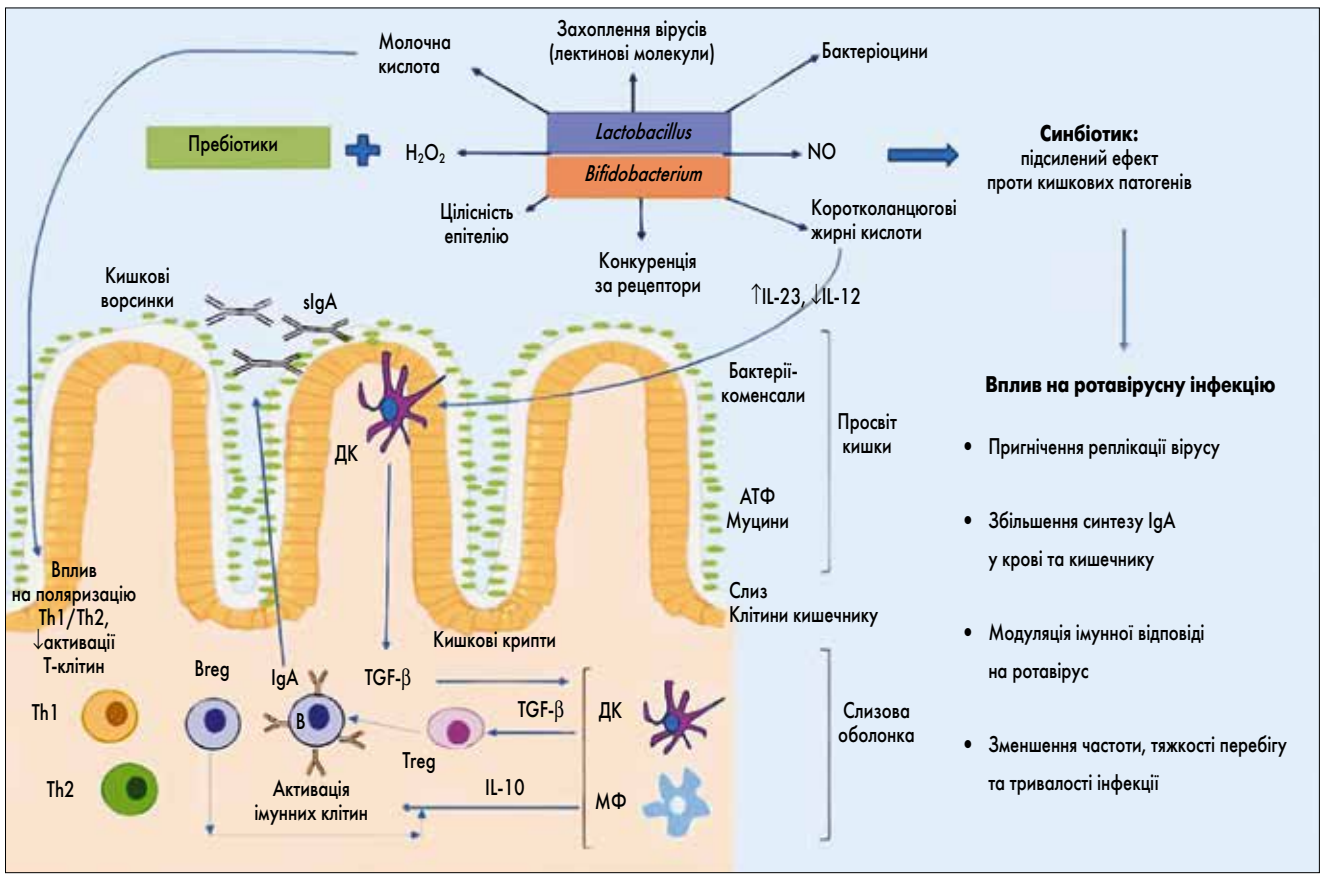


Рис. 1. Механізм синергічної дії про- і пребіотиків (G. Gonzalez-Ochoa et al., 2017)

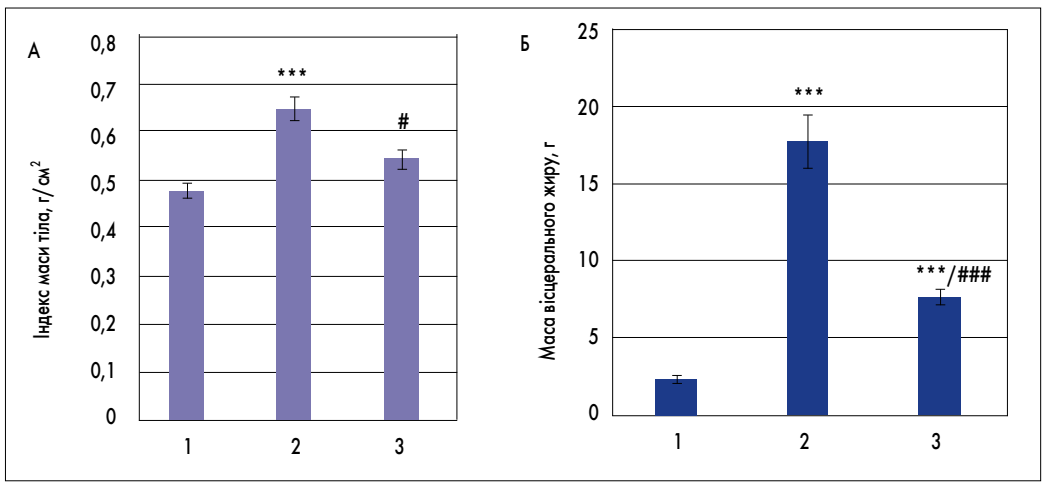


Рис. 2. Індекс маси тіла (А) та маса вісцерального жиру (Б) у щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння та корекції синбіотиком Опефера

Примітки: 1-ша група – інтактні щури; 2-га – глутамат натрію; 3-тя – глутамат натрію + Опефера (n=10, M ± SD);
**** – p<0,05 порівняно з інтактними щурами; # – p<0,05, ### – p<0,001 порівняно з групою глутамату натрію.*

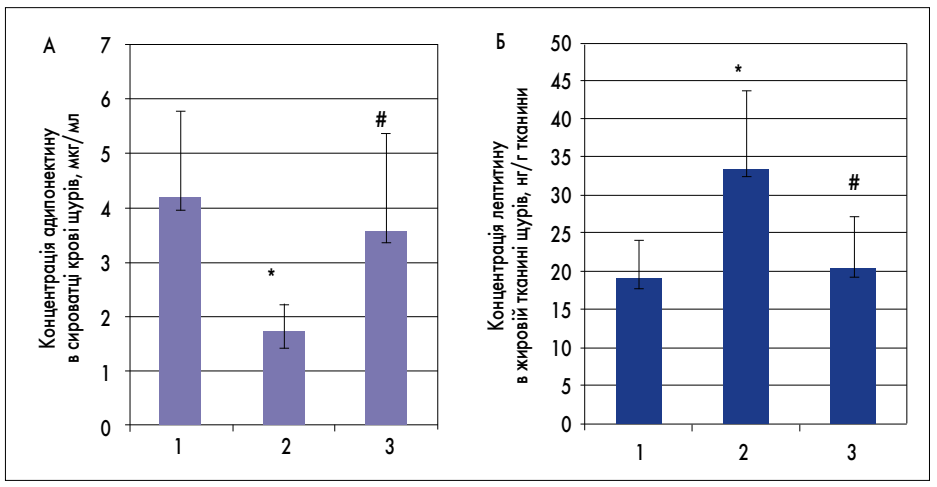


Рис. 3. Концентрація адипоцитарних гормонів (А – адипонектин у сироватці крові, Б – лептин у жировій тканині щурів) за умов глутамат-індукованого ожиріння та корекції синбіотиком Опефера

Примітки: 1-ша група – інтактні щури; 2-га – глутамат натрію; 3-тя – глутамат натрію + Опефера (n=10, M ± SD);
** – p<0,05 порівняно з інтактними щурами; # – p<0,05 порівняно з групою глутамату натрію.*

мали належну методологічну якість, показав, що **пребіотики мають такі позитивні ефекти:**

- зменшують біль при **кольках** у немовлят, що проявляється у зниженні кількості епізодів плачу;
- збільшують частоту дефекації та/або пом'якшують консистенцію випорожнень при **закрепах** у немовлят і дітей переддошкільного віку, зменшують частоту закрепів загалом і поліпшують травлення;
- сприяють кращому **всмоктуванню мінералів** (кальцію, заліза) у кишечнику;
- сприяють набору маси тіла у немовлят;
- знижують частоту **гастроінтестинальних інфекцій** та призначення антибіотиків;
- зменшують частоту **респіраторних інфекцій**;
- знижують ризик розвитку **алергічних захворювань**.

Значний інтерес становить використання синбіотиків з метою оздоровлення мікробіому. Синбіотики представлені комбінованими засобами, які отримані шляхом оптимального поєднання пробіотиків і пребіотиків і мають властивості двох складових. Результатом їх взаємодії є покращення властивостей засобу щодо нормалізації складу мікрофлори, підвищення її захисних функцій, у тому числі імунітету, знешкодження патогенних мікроорганізмів (K.R. Pandey, 2015).

Увагу клініцистів привертає комбіноване застосування про- і пребіотиків, оскільки завдяки цьому досягається синергічний і, відповідно, кращий терапевтичний ефект. Механізм синергічної дії про- і пребіотиків схематично зображено на рисунку 1 на прикладі їх впливу на імунну систему при ротавірусному гастроентериті (G. Gonzalez-Ochoa et al., 2017).

Ефективність застосування синбіотиків показано при **гострій діареї** у дітей віком від 2 місяців до 5 років. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: I група (n=79) отримувала синбіотик (*Bifidobacterium lactis* + інулін), а II група (n=77) – плацебо 1 раз/добу протягом 5 днів. До призначення лікування випорожнення дітей тестували на наявність *Rotavirus, Adenovirus, Entamoeba histolytica, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Cryptosporidium* і паразитів. У дітей, які приймали синбіотик, відзначено меншу тривалість діареї (3,9±1,2 дні vs 5,2±1,3 дні, p<0,001), нижчу частоту епізодів випорожнень на 3-й день захворювання (5,5±2,9 vs 8,3±3,01, p<0,001), меншу кількість дітей із діареєю на 5-й день лікування (17,7 vs 38,9%, p=0,002). Найменша тривалість діареї на тлі прийому синбіотика була у дітей із ротавірусною інфекцією (p=0,001). Крім того, тривалість діареї була меншою у тих пацієнтів, які розпочали лікування синбіотиками протягом перших 24 год захворювання, ніж у тих, які зробили це пізніше (A. İşlek et al., 2014).

Результати наших та інших досліджень підтверджують, що комбіновані мультиштамові пробіотики мають більш виражений ефект, ніж пробіотики, що містять монокультуру пробіотичних бактерій, для лікування та профілактики ожиріння (О.А. Савченюк, 2014; N. Kobyliak, 2016, 2017; H.M. Timmerman, 2004). Тому доцільно використовувати комбіновані пробіотики, які містять у своєму складі біфідо- та лактофлору і пребіотики. Одним із таких синбіотиків є Опефера (компанія World Medicine).

Опефера – комбінований пробіотик, який містить живі ліофілізовані бактерії (*Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarum, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium spp. Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis*), *Saccharomyces boulardii*: сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla L.*), інулін.

Лакто- та біфідобактерії у складі Опефери мають високу антагоністичну активність проти широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують життєдіяльність стафілококів, шигел, ротавірусів, протея, ентеропатогенної кишкової палички, деяких дріжджоподібних грибів, запобігають їх адгезії до слизової оболонки кишечнику. Лакто- та біфідобактерії створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечнику, підтримують і регулюють фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори, сприяють нормалізації мікробіоценозу ШКТ, а також підвищують неспецифічну резистентність організму, мають імуномодулювальні властивості, синтезують амінокислоти, вітаміни (K, групи B, у тому числі пантотенову кислоту), які сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D. Лакто- і біфідобактерії активізують пристінкове травлення, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів та процесах метаболізму жовчних кислот і холестерину. Кисле середовище, яке створюють лактобактерії, сприяє розвитку біфідобактерій, що становлять 85-95% кишкової мікрофлори організму.

Streptococcus thermophilus володіє максимальною лактазною активністю і синтезує полісахариди, які є необхідним компонентом для росту лактобактерій. Таким чином ці види бактерій проявляють симбіоз, компенсують метаболізм і стимулюють ріст один одного.

Saccharomyces boulardii при проходженні через ШКТ чинять біологічну захисну дію щодо нормальної кишкової мікрофлори. Генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до дії антибіотиків дозволяє застосовувати їх одночасно з антибіотиками для захисту нормального мікробіоценозу кишечнику.

Екстракт квіток ромашки аптечної *(Matricaria chamomilla L.)* містить ефірну олію, до складу якої входить хамазулен, прохамазулен, інші терпени та сесквітерпени, а також флавоноїди, полісахариди, макро- та мікроелементи, каротин, аскорбінову кислоту, β-ситостерин, холін, органічні кислоти. Цей комплекс біологічно активних речовин має спазмолітичні, протизапальні, антимікробні, в'яжучі, потогінні, жовчогінні та седативні властивості, підвищує секрецію травних залоз, покращує апетит, усуває спазми кишечнику, пригнічує процеси бродіння, поліпшує функціональний стан ШКТ.

Інулін – рослинний полісахарид, полімер D-фруктози, який позитивно впливає на функціональний стан мікрофлори ШКТ та як пребіотик стимулює ріст сахаролітичної мікрофлори.

Дія інуліну на людський організм:

- підвищує імунітет, запускає захисні механізми;
- має гепатопротекторні властивості, відновлює клітини печінки;
- виводить з організму радіонукліди і важкі метали;
- бере участь у ліпідному обміні, сприяє схудненню;
- прискорює процес травлення і виведення калових мас, запобігаючи запорам і процесам гниття;
- бере участь в обміні вуглеводів;
- зменшує інтоксикацію: виводить токсини, патогенні мікроорганізми, гриби, шлаки;
- знижує ризик утворення різного роду пухлин;
- регулює рівень фосфоліпідів, тригліцеридів і холестерину у крові;
- покращує засвоєння вітамінів і мінералів.

Серед сучасних комбінованих пробіотиків Опефера вирізняється завдяки своєму унікальному складу, який не має аналогів на українському ринку.

У зв'язку з викладеним вище метою дослідження було вивчити вплив синбіотика Опефера на розвиток експериментального ожиріння у щурів, спричиненого глутаматом натрію. Введення глутамату натрію (4 мг/г) на 2, 4, 6, 8, 10-й день життя призводило до розвитку ожиріння у 4-місячних щурів, що підтверджують також інші автори (K. Oida, 1984; N. Kobyliak, 2016, 2017). Синбіотик Опефера вводили 1-місячним тваринам, що отримували глутамат натрію в неонатальному періоді. Терапію пробіотиком Опефера проводили 3 курсами, один курс – 2 тижні, 1 раз на місяць. Підтвердженням зменшення ожиріння було значуще зниження індексу маси тіла та маси вісцерального жиру (рис. 2). Окрім цього, введення синбіотика Опефера забезпечувало нормалізацію ліпідного обміну в сироватці крові щурів. Найбільш виражений ефект синбіотика стосувався рівня холестерину в сироватці крові, який був статистично значущо відновлений до рівня в інтактних щурів. У тварин, яким вводили синбіотик Опефера, концентрація ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) зменшувалася на 32,3% (p<0,05), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – на 30,6% (p<0,05), а ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) підвищувалася на 25,7% (p<0,05) порівняно з групою плацебо (табл.). Введення комбінованого пробіотика Опефера сприяло відновленню гормональної активності жирової тканини. Так, концентрація адипонектину в сироватці крові та лептину в жировій тканині при введенні пробіотика не відрізнялася від їх рівнів у інтактних щурів (рис. 3).

Таким чином, курсове введення синбіотика Опефера (впродовж 2 тижнів 1 раз на місяць) зумовлювало підвищення рівня адипонектину в крові, зниження концентрації лептину в жировій тканині та нормалізацію ліпідного обміну в тварин, яким у неонатальному періоді вводили глутамат натрію. Отримані результати свідчать про ефективність синбіотика Опефера у запобіганні ожирінню.

Висновки. Отримані у дослідженні дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності застосування синбіотика Опефера для лікування та профілактики ожиріння. Таким чином, в арсеналі лікаря-практика є ефективний та безпечний продукт, який можна призначати дітям віком від 1 року. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: *дітям раннього віку (від 1 року до 3 років)*: по 1 капсулі 2 р/добу; *дітям віком від 3 до 12 років*: по 1 капсулі 3 р/добу; *дорослим та дітям віком від 12 років*: по 1-2 капсули 3 р/добу.

Таблиця. **Біохімічні показники ліпідного обміну в сироватці крові щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння та корекції синбіотиком Опефера**

	Інтактні щури (n=15)	З глутамат-індукованим ожирінням		p_1	p_2	p_3
		Плацебо (n=15)	Опефера (n=15)			
Тригліцериди, ммоль/л	1,15±0,27	3,53±0,57	2,91±0,72	<0,001	<0,05	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	4,53±0,34	7,04±0,26	4,72±0,37	<0,001	>0,05	<0,001
Ліпопротеїди дуже низької щільності, ммоль/л	0,51±0,12	1,58±0,26	1,07±0,41	<0,001	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,63±0,14	1,09±0,19	1,37±0,11	<0,001	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,37±0,22	4,35±0,29	3,02±0,49	<0,001	<0,05	<0,05

Примітки: Дані представлені як M ± SD;
p_1 – інтактні щури vs група плацебо з глутамат-індукованим ожирінням;
p_2 – інтактні щури vs група з глутамат-індукованим ожирінням, що отримувала синбіотик;
p_3 – група плацебо з глутамат-індукованим ожирінням vs група з глутамат-індукованим ожирінням, що отримувала синбіотик.

Список літератури знаходиться в редакції.

Препараты компании КРКА пользуются доверием врачей более чем в 70 странах мира[1]

ЦЕНА СНИЖЕНА*

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 А02ВС02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация H. pylori в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. *Редко и очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия, депрессия, дезориентации, галлюцинации: спутанность сознания (особенно у склонных к этому пациентов, а также ухудшение этих симптомов в случае их присутствия), сухость во рту, повышение уровня билирубина, гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелл, полиморфная эритема, фоточувствительность, артралгия, миалгия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, астения, утомление и дискомфорт. **Фармакологические свойства.** Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое воздействие на протонную помпу париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где он блокирует фермент H+/K+-АТФазу, а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. **Отпуск препарата из аптеки.** По рецепту.

Регистрационные свидетельства:
Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018,
40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;
Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 28.09.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.
2. Инструкция по применению препарата.

Unigift, 01/2013, Ukraine, 2013-0018355

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

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

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

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.

О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого;
А.Н. Агибалов, многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье

Маастрихтский консенсус V: персонифицированный подход к эрадикационной терапии с учетом региональных особенностей Украины

О.А. Бондаренко

А.Н. Агибалов

Открытие *Helicobacter pylori* показало,
что мы не должны слепо следовать принятым представлениям.
Др. Френсис Мегро (Francis Megroud)

Более тридцати лет прошло с тех пор, как была открыта *Helicobacter pylori (Hp)* и обоснована ее этиопатогенетическая роль этого микроорганизма в формировании ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Открытие, которое первоначально вызывало скепсис и недоверие, спустя четверть века получило наивысшее международное признание. В 2005 г. J.R. Warren и B.J. Marshall получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие *Hp* и изучение ее роли в возникновении гастрита и пептической гастродуоденальной язвы.

Установлено, что, помимо бессимптомного носительства, патология, вызываемая хеликобактером, варьирует в очень широком диапазоне: кроме хронического гастрита и язвенной болезни доказана роль *Hp* в патогенезе гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка. Вид поражения зависит не только от штамма *Hp*, но и от особенностей генотипа пациента, условий окружающей среды, профессиональных вредностей, сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и других до конца неизвестных нам факторов. В Украине средний уровень инфицированности *Hp* взрослого населения составляет 70-80%.

За последние 20-30 лет благодаря целенаправленным действиям по своевременной диагностике и лечению хеликобактерной инфекции достигнуты существенные результаты. Более чем втрое удалось снизить заболеваемость пептической язвой (в первую очередь – дуоденальной) и почти вдвое – частоту ассоциированных с ней кровотечений и перфораций. Доказана взаимосвязь *Hp*-инфекции с раком желудка (РЖ) как интестинального, так и диффузного типа – *Hp* считается канцерогеном первой группы. Успешная эрадикация *Hp* способна снизить риск развития РЖ, что доказано в больших международных исследованиях. По средним оценкам, риск развития этой онкопатологии после успешной эрадикации *Hp* уменьшается на 34%.

Не менее важна роль эрадикации *Hp* в предупреждении повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина в низких дозах. У пациентов, принимающих такие лекарственные препараты, устранение инфекции снижает частоту кровотечений более чем на 60%. Несколько менее значима эрадикация для уменьшения выраженности симптоматики при функциональной диспепсии.

Наиболее авторитетным документом, регламентирующим вопросы диагностики и лечения *Hp*-ассоциированной патологии, является Маастрихтский консенсус. Его последняя, пятая, версия была опубликована в октябре 2016 г. в журнале Gut (Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report). Вопросы лечения хеликобактерной инфекции рассмотрены в третьем, самом большом разделе Маастрихтского консенсуса.

Однако сегодня можно сказать, что опыт практического применения эрадикационной терапии и результаты сотен клинических исследований однозначно свидетельствуют об отсутствии гарантированного 100% успеха независимо от выбранной схемы лечения, и чрезвычайно привлекательная задача этиологического лечения *Hp*-ассоциированных заболеваний, несмотря на почти 30-летнюю историю, не решена. Эффективность эрадикации варьирует в различных регионах мира от 30 до 90%.

На эффективность эрадикации *Hp* влияют разные факторы: комплайенс пациента, повышенная кислотность в желудке, высокая обсемененность *Hp* слизистой оболочки, характеристика штаммов *Hp*, его резистентность к антибиотикам.

Безусловно, самым важным фактором является резистентность *Hp* к антибиотикам. Постепенный рост резистентности *Hp* к ключевым антибиотикам, используемым в схемах противохеликобактерной терапии, является общей тенденцией, наблюдаемой сейчас в большинстве стран. В ряде исследований выявлена четкая корреляционная связь между снижением эффективности классической эрадикационной тройной терапии и ростом резистентности *Hp* к основным антибактериальным препаратам первой линии, особенно к кларитромицину. Эта негативная тенденция прослеживается в странах Европы, где общая резистентность микроорганизмов к этому антибиотику повысилась с 9 (1998) до 17,6% (2008-2009).

При анализе данных 20 европейских исследований, в которых оценивали результаты стандартной тройной терапии первой линии у 2751 пациента, F. Megraud (2004) подчеркивает, что в случае чувствительности штаммов *Hp* к кларитромицину эрадикация достигалась в среднем у 88%, а при устойчивости – только у 18% пациентов.

Для оценки прогноза эрадикационной терапии существенное значение имеет индивидуальный «антибактериальный анамнез» пациента. Так, согласно данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в США, увеличение количества курсов лечения макролидными антибиотиками неизбежно влечет за собой рост резистентности *Hp* к кларитромицину (B. McMahon, 2003). Данные украинских и европейских исследователей в целом совпадают. С одной стороны, наблюдается рост резистентности *Hp* к кларитромицину, а с другой – существенные различия в антибиотикорезистентности по регионам Украины с максимальными показателями в центральных мегаполисах. При этом большинство авторов считают, что критический порог кларитромициновой резистентности в 20% не преодолен (В.Г. Передерий и соавт. 2001, 2004).

Вторичная (приобретенная) резистентность *Hp* к применяемым антибиотикам, как правило, обусловлена неадекватным лечением: сниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения, несоблюдением сроков лечения и кратности приема, а также этническими особенностями пациентов.

Наиболее высокая резистентность *Hp* отмечена к производным нитроимидазола – метронидазолу и тинидазолу. В развитых странах первичная резистентность *Hp* к нитроимидазолам составляет 30-35%, что связано с их частым применением в гинекологии и венерологии, в развивающихся странах – 50-60%, где его также применяют при часто возникающих амебиазе, лямблиозе, трихомониазе.

При анализе основных положений согласительного совещания Маастрихт V можно выделить ряд изменений по сравнению с предыдущим. Во-первых, изменен порог частоты устойчивости *Hp* к антибиотикам. Если в прежнем согласительном документе не рекомендовалось эмпирическое (без предварительного определения чувствительности) назначение стандартной тройной терапии при показателях резистентности штаммов *Hp* к кларитромицину >10%, то в настоящем согласительном документе эти цифры повышены до 15%. Во-вторых (что очень важно при определении рекомендаций назначения той или иной схемы), стала учитываться устойчивость инфекции не только к кларитромицину, но и к метронидазолу. В связи с устойчивостью к метронидазолу подверглись ревизии схемы эрадикации, включающие данный препарат (за исключением висмутсодержащих). В результате утратила свое значение схема последовательной терапии, а квадротерапия без препаратов висмута рекомендуется только для регионов с низкой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу. В-третьих, бóльшую распространенность приобрели схемы, содержащие препараты висмута.

Предлагаем обсудить приемлемые для клинициста варианты повышения эффективности эрадикации, опираясь на рекомендации Маастрихтского консенсуса V.

Вероятно, самым простым способом повышения эффективности лечения является продление курса эрадикационной терапии. Однако попытка увеличить эффективность тройной терапии посредством продления курса до 10-14 дней не дает большой результативности, как ожидалось. В настоящее время, по данным некоторых метаанализов, этот шаг обеспечивает не более 3-5% преимущества при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения). Помимо этого, продление курса лечения способствует росту частоты побочных эффектов и ухудшает комплайенс.

Одним из перспективных направлений преодоления резистентности *Hp* к кларитромицину является использование при эрадикационной терапии адекватной желудочной кислотосупрессии. M. Sugimoto и соавт. (2008) установили, что эрадикация оказывается эффективной независимо от чувствительности *Hp* к кларитромицину, если внутрижелудочный pH 6,0 фиксируется на протяжении, как минимум, 18-20 ч в сутки. На успешность эрадикации *Hp* влияет внутренняя среда желудка. Так, повышение pH выше 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину. При таких же значениях pH отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина, и эрадикация *Hp* отмечается практически обязательно, независимо от наличия резистентности к антибактериальным препаратам. Кроме того, 100% эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых уровень pH в теле желудка составлял выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток, даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *Hp*. В настоящее время актуально рассмотрение целесообразности использования удвоенных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП), которая подтверждена серьезной доказательной базой. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт., двойные дозы ИПП обеспечивают в среднем 8% преимущества по сравнению со стандартными.

Одним из мощных, высокоэффективных ИПП, представленных в Украине, является пантопразол (Нольпаза, KRKA), обладающий уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Пантопразол, как и другие ИПП из группы замещенных бензимидазолов, обладает тканевой селективностью в отношении париетальных клеток желудка. Действующее вещество после всасывания в тонкой кишке накапливается в зонах с наиболее низкими значениями pH – в области секреторных париетальных клеток, где pH составляет около 1-2. В этих условиях происходит протонирование ИПП, превращение в активную форму – сульфенамид, который необратимо связывается с цистеиновым остатком H^+/K^+-АТФазы и необратимо блокирует ее функцию. Диапазон pH, при котором происходит активация ИПП, обусловлен особенностями их молекулы. Скорость активации пантопразола при повышении pH до 3 снижается вдвое и практически прекращается при pH 4. Активация других ИПП продолжается и при более высоких pH: так, скорость образования сульфенамида омепразола, эзомепразола и лансопразола снижается в 2 раза при pH 4, рабепразола – при pH 4,9. Эта особенность позволяет рассматривать пантопразол как препарат, наиболее селективный для париетальных клеток желудка. Фармакодинамика пантопразола не предполагает возможности блокады H^+/K^+-АТФазы и H^+/Na^+-АТФазы клеток других структур: билиарного или кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, а также влияния на органеллы с кислой средой (лизосомы, нейросекреторные клетки, эндосомы). Избирательность действия предполагает меньшую вероятность нежелательных явлений, особенно при длительном применении. Пантопразол обладает наименьшим потенциалом взаимодействия с лекарственными препаратами,

Продолжение на стр. 40.

О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; **А.Н. Агибалов**, многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье

Маастрихтский консенсус V: персонифицированный подход к эрадикационной терапии с учетом региональных особенностей Украины

Продолжение. Начало на стр. 39.

метаболизм которых протекает с участием CYP2C19. Помимо узкого диапазона pH, при котором наблюдается активация препарата, пантопразол отличается от других ИПП более длительным соединением с протонной помпой вследствие образования ковалентной связи с дополнительным цистеиновым остатком (Цис 822). В результате период полувыведения препарата не коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта, и после прекращения приема пантопразола желудочная секреция восстанавливается спустя 46 ч.

Данные литературы позволяют говорить, что наиболее результативным на сегодняшний день является 14-дневный курс квадротерапии с препаратами висмута, который независимо от показателей резистентности к метронидазолу позволяет достичь частоты эрадикации 95% (D.Y. Graham и соавт., 2014).

По даным В.И. Вдовиченко и соавт., у жителей Львовской области, пролеченных по поводу пептической язвы, с 1996 по 2005 г. наблюдался рост числа резистентных к антибиотикам штамов *Hp:* к метронидазолу – с 12 до 48,57%, кларитромицину и фурадонину – до 8,57%, амоксициллину – до 17,14%, эритромицину – до 14,29%. Авторы полагают, что нецелесообразно использовать метронидазол, тинидазол, а, возможно, и кларитромицин в схемах антихеликобактерной терапии в западных областях Украины в связи со значительным распространением резистентности к этим препаратам. В качестве альтернативы метронидазолсодержащей схеме в терапии первой линии предлагается квадротерапия с препаратами висмута, которая сегодня успешно используется во Львове и Львовской области. В последние годы возрастает резистентность и к кларитромицину, поэтому на западе и в центре Украины может потребоваться продление применения трехкомпонентной кларитромицинсодержащей схемы с 10 до 14 дней или использование альтернативных четырехкомпонентных схем.

В то же время на востоке страны за последнее десятилетие эффективность семидневного лечения снизилась менее чем на 5%, что позволяет продолжать использование этой схемы. Нижеприведенные клинические примеры демонстрируют персонифицированный подход к эрадикационной терапии, учитывающий региональные особенности Украины и базирующийся на основных рекомендациях Маастрихтского консенсуса V.

Выводы. Учитывая региональные особенности резистентности хеликобактера, в настоящее время в Украине целесообразно использовать разные варианты стартовой терапии. В ряде регионов применение кларитромицина в составе первой линии эрадикационной терапии остается клинически оправданным. Убедительных исследований, свидетельствующих о преодолении в большинстве регионов нашей страны критического порога резистентности *Hp* к кларитромицину, на данный момент нет. В восточных областях Украины достаточно назначение семи- или десятидневной трехкомпонентной терапии.

В тоже время, с начала XXI в. в Киеве уровень эрадикации при применении семидневной схемы снизился с 93 до 78%. Поэтому в течение последних 5 лет авторы назначают продленное до 14 суток лечение, что позволило получить вполне приемлемый результат – 85%. В случае недостаточной эффективности стандартной терапии к ней все чаще добавляют препараты висмута, что повышает частоту эрадикации до 93-100%. В центральных районах Украины возможно как продление трехкомпонентной терапии до 14 дней, так и использование висмутсодержащей четырехкомпонентной схемы. В западном регионе нецелесообразно применять стартовую трехкомпонентную терапию, а следует начинать с альтернативных вариантов, в первую очередь – висмутсодержащих. В качестве терапии второй линии рационально применять четырехкомпонентную терапию с включением коллоидного висмута субцитрата.

В качестве терапии второй линии в Украине чаще всего используют висмутсодержащие схемы с применением коллоидного висмута субцитрата. Значительно реже назначают последовательную, сопутствующую четырехкомпонентную и гибридную терапию. Очевидно, что ввиду актуальности и сложности проблема систематического мониторинга антибиотикорезистентности в разных регионах Украины должна быть не инициативой отдельных исследователей, а важной составляющей системы отечественного здравоохранения.

Список литературы находится в редакции.

Клинический случай 1

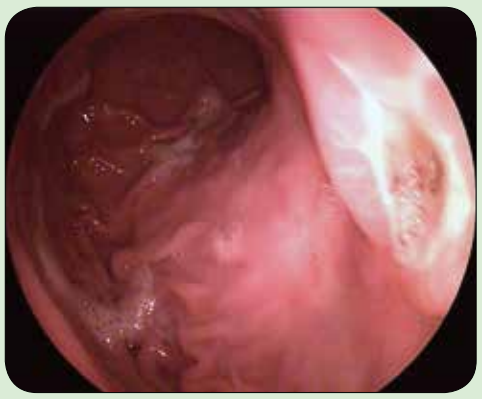


Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия: язва средней трети тела желудка

В приемное отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Львова по скорой помощи был доставлен больной 49 лет с жалобами на интенсивную боль в эпигастральной области, иррадиирущую в правое подреберье, возникающую, как правило, ночью или через 30-40 мин после еды, выраженность которой уменьшалась после приема пищи. После осмотра хирурга и исключения острой патологии госпитализирован в терапевтическое отделение с предварительным диагнозом «пептическая язва желудка».

Из анамнеза заболевания установлено, что болевой и диспептический синдромы возникали в весенне-осенний период с 2000 г. К врачу не обращался. Лечился самостоятельно (принимал алмагель, ранитидин). Весной 2015 г. боль начала возникать через 30-40 мин после приема пищи, сопровождалась отрыжкой воздухом. На этом фоне сохранялись голодная и ночная боль, изжога. По этому поводу обратился к терапевту по месту жительства. Были проведены общеклиническое обследование, фиброгастроскопия, рентгенологическое исследование желудка. Установлен диагноз язвенной болезни желудка. Тестирование на выявление *Hp*-инфекции и биопсия при фиброгастроскопии не проводились. Было назначено лечение блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов, антацидами, репарантами с положительным клиническим эффектом. В течение последующих 2 лет во время обострений, повторяющихся 1 раз в год, принимал рекомендованные препараты (ранитидин, алмагель).

В стационаре выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Результаты: пищевод – без особенностей, кардия смыкается. В средней трети тела желудка по малой кривизне, ближе к задней стенке, имеется кратерообразный язвенный дефект неправильной овальной формы размером 1,5 × 2,0 см, покрытый фибрином с примесью гемосидерина, окруженный воспалительным валиком (рис. 1). Выполнена биопсия.

Заключение: язва средней трети тела желудка.

Во время гастроскопии выполнен быстрый уреазный тест с использованием панели BIOHIT, результат – положительный, что впоследствии подтвердилось гистологически.

Пациенту установлен клинический диагноз: пептическая язва желудка, ассоциированная с *Hp*.

Лечение больного проводилось в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса V, а также с учетом региональных особенностей эффективности схем эрадикационной терапии. Назначена терапия первой линии (квадротерапия) на протяжении 10 дней, которая включала: амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин (Фромилид, KRKA) по 500 мг 2 раза в день + пантопразол (Нольпаза, KRKA) по 40 мг 2 раза в день + коллоидный висмут по 240 мг 2 раза в день. Болевой и диспептический синдромы купированы на 8-й день лечения. По завершению приема антибиотиков рекомендовано принимать препарат Нольпаза в дозе 40 мг 1 раз в день и коллоидный висмут по 240 мг 2 раза в течение 3 недель.

Рис. 2. Контрольная эндоскопия: свежий рубец на месте язвы

При контрольном эндоскопическом исследовании через 6 недель на месте язвы выявлен свежий рубец с умеренной конвергенцией складок к нему (рис. 2).

Уреазный дыхательный тест с С13-мочевиной, выполненный через 4 недели после лечения, показал отсутствие хеликобактерной инфекции.

Клинический случай 2

Рис. 3. Эндоскопическое исследование: пептические язвы луковицы двенадцатиперстной кишки

Пациент С., 35 лет, обратился на консультативный прием в поликлинику «ВитаЦентр» г. Запорожья с жалобами на боль «сосущего», ноющего характера в эпигастральной области натощак, через 2-3 ч после еды, а также ночью, выраженность которой уменьшалась или которая проходила после приема пищи.

Из анамнеза заболевания установлено, что считает себя больным в течение 2 лет, когда впервые появилась боль в эпигастрии натощак, периодически начала возникать ночная боль, проходящая после приема пищи. Обострения в этот период чаще наступали весной или осенью. Их появление пациент связывал с нерегулярным питанием, стрессовыми факторами. К врачу не обращался. Самостоятельно принимал кратковременными курсами антациды и ИПП (чаще омепразол). После купирования симптомов прием препаратов прекращал. Настоящее обострение в течение месяца: выраженность боли увеличилась, периодически появлялась изжога. Прием в течение недели маалокса и омепразола не купировал болевой синдром.

Во время эндоскопического исследования выявлено наличие эрозий и 2 язв неправильной формы, покрытых фибрином, на верхней стенке и более глубокой язвы – на нижней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки (рис. 3). Результат быстрого уреазного теста положительный. Заключение: пептические язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Hp*-инфекцией.

С учетом особенностей клинического случая (наличия 3 язв луковицы двенадцатиперстной кишки) и региональной резистентности хеликобактерной инфекции пациенту была назначена 10-дневная трехкомпонентная терапия первой линии: амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин (Фромилид, KRKA) по 500 мг 2 раза в день + пантопразол (Нольпаза, KRKA) по 40 мг 2 раза в день. После окончания применения антибиотиков больному рекомендован прием препарата Нольпаза в дозе 40 мг 2 раза в день в течение 2 недель, а затем по 40 мг 1 раз в день за 30 мин до еды еще на протяжении 2 недель. После курса лечения при контрольном эндоскопическом исследовании отмечено заживление язв и эрозий луковицы двенадцатиперстной кишки (рис. 4).

Рис. 4. Контрольное эндоскопическое исследование: заживление язв и эрозий луковицы двенадцатиперстной кишки

Выполненный через 4 недели уреазный дыхательный тест с С13-мочевиной показал отсутствие хеликобактерной инфекции.

Диетологические подходы к снижению массы тела у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр патологических состояний, варьирующих от простого стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который характеризуется липотоксичностью, баллонной дистрофией гепатоцитов и воспалением и может прогрессировать в цирроз печени. Как известно, снижение массы тела является «краеугольным камнем» в лечении НАЖБП и НАСГ. Различные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что снижение массы тела ≥5-10% сопровождается значимым улучшением гистологической картины при стеатозе печени.

В одном из последних номеров международного журнала Advances in Nutrition американские специалисты в области диетологии опубликовали интересный обзор, посвященный анализу наиболее эффективных диетологических подходов к снижению массы тела у пациентов с НАЖБП. В частности, в этой публикации они обращают внимание на роль в патогенезе НАЖБП употребления пищи с высоким содержанием натрия и фруктозы. Хотя некоторые клинические исследования показали, что изокалорийная диета с высоким содержанием фруктозы не усугубляла клиническое течение НАЖБП, они часто были краткосрочными. Совсем недавно было показано, что диета с ограничением натрия, обычно рекомендуемая пациентам с артериальной гипертензией, ассоциирована со снижением распространенности НАЖБП и улучшением ее клинического течения. Кроме того, многообещающим подходом к диетотерапии НАЖБП является соблюдение средиземноморской диеты, в настоящее время продолжается набор пациентов для участия в крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке ее эффективности. Показано, что у пациентов, которым не удалось снизить массу тела посредством соблюдения диетологических рекомендаций, добиться этой цели и улучшить течение стеатоза печени и НАСГ позволяет выполнение бариатрических операций. Также была продемонстрирована вариабельная эффективность бариатрической хирургии в улучшении течения фиброза печени. В заключение авторы обзора подчеркивают, что пациентам с НАЖБП необходимо пробовать соблюдать различные диеты, которые способны обеспечить снижение массы тела.

Hsu C.C. et al., Adv Nutr. 2017 Mar 15; 8 (2): 253-265.

Алкогольная болезнь печени ассоциирована с повышенным риском развития рака желудка

Корейские гастроэнтерологи в ходе недавно проведенного исследования оценили взаимосвязь между наличием алкогольной болезни печени (АБП) и развитием новообразований желудка. С этой целью они проанализировали медицинские карты 541 пациента с подтвержденным диагнозом АБП, которые находились на стационарном лечении в одном из госпиталей Сеула. Контрольную группу составили специально подобранные по возрасту, полу и массе тела лица из общей популяции, которым проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с целью скрининга рака желудка. Было проведено сравнение частоты обнаружения рака желудка между двумя группами и оценены те факторы риска, которые способствовали его развитию у пациентов с АБП, а также сравнение частоты рака желудка у пациентов с АБП и НАСГ.

Как показал анализ полученных результатов, из 514 пациентов с АБП у 16 (3,1%) пациентов имелись новообразования желудка, включая 14 случаев выявления рака желудка (2,7%). Вероятность обнаружения рака желудка у пациентов с АБП была примерно в 4,77 раз выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (относительный риск – ОР – 4,77; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,36-16,69; p=0,007). Методом мультивариантного логистического анализа было установлено, что АБП (ОР 5,32; 95% ДИ 1,51-18,68, p=0,009) представляет собой независимый фактор риска развития новообразований желудка. Вместе с тем интересно, что в данном исследовании не было обнаружено значимых различий в распространенности аденом желудка и рака желудка между пациентами с АБП и пациентами с НАСГ. Авторы исследования подчеркивают, что полученные ими результаты указывают на необходимость тщательного эндоскопического мониторинга с целью своевременной диагностики опухолей желудка у пациентов с АБП.

Ha T.H. et al., Dig Dis Sci. 2017 Jan; 62 (1): 273-279. Epub 2016 Oct 26.

Возможности прогнозирования неэффективности оральной регидратации у детей с гастроэнтеритом

В большинстве современных клинических руководств по лечению острого гастроэнтерита (ОГЭ) у детей раннего возраста указано, что стандартом терапии при данном заболевании является оральная регидратация. При этом неэффективная оральная регидратация может способствовать осложненному течению заболевания, которое, в свою очередь, сопровождается риском развития тяжелой дегидратации. Ученые-педиатры из Нидерландов выполнили проспективное обсервационное исследование, в ходе которого попытались идентифицировать прогностические факторы неэффективности оральной регидратации у детей с ОГЭ. В него было включено 802 ребенка в возрасте от 1 мес до 5 лет, которые были госпитализированы в отделение неотложной помощи Медицинского центра Эразма Роттердамского с диагнозом ОГЭ. В данном исследовании неэффективность оральной регидратации определялась как необходимость в проведении повторной регидратации через назогастральный зонд или госпитализация / повторное обращение в отделение неотложной помощи по поводу дегидратации в течение 72 ч после первого визита. В целом в исследуемой популяции детей с ОГЭ было отмечено 167 (21%) случаев неэффективности оральной регидратации. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами неэффективности оральной регидратации являлись более высокая исходная балльная оценка по Манчестерской системе потребности в неотложной помощи (Manchester Triage Urgency System), отклонение от нормы показателя времени наполнения капилляров и значительная клиническая выраженность дегидратации. Таким образом, учитывая достаточно высокую частоту неэффективности оральной регидратации у педиатрических пациентов с ОГЭ (в исследуемой популяции она имела место у каждого 5-го ребенка), раннее выявление данной группы высокого риска представляется крайне важным.

Geurts D. et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Feb 28 [Epub ahead of print]

Подготовила ***Елена Терещенко***

Анкета читателя

Здоров'я України — медична газета

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 ООО «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? .....
.....

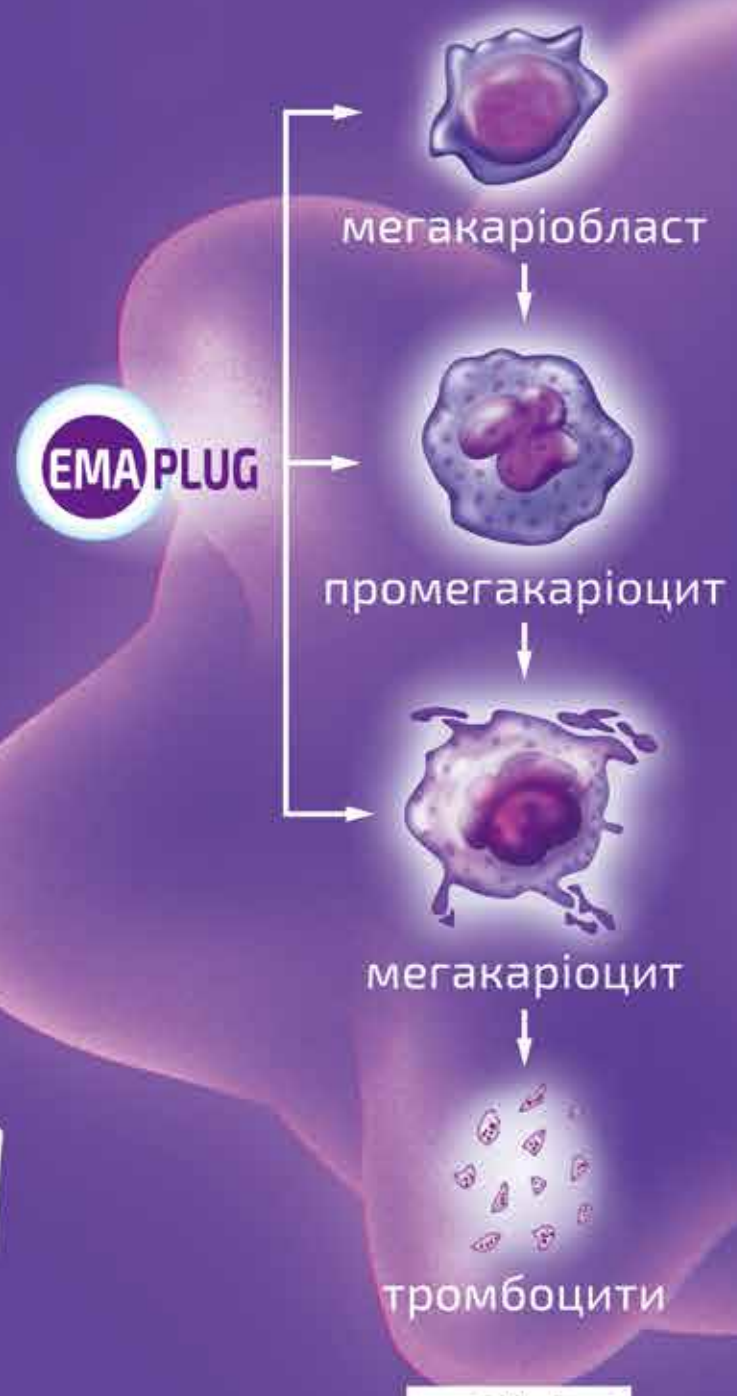
Является ли наше издание эффективным для повышения вашей врачебной квалификации? .....
.....

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів шляхом стимуляції дозрівання мегакаріоцитів

ЕМАПЛАГ забезпечує ріст кількості тромбоцитів у крові на 4-5 день після першого введення із досягненням їх піку на 12-13 день[1,2,3]

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкційно 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше на сайті emaplug.com.ua

ЕМАПЛАГ®: скорочена інструкція для медичного застосування
Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", http://www.drlz.com.ua/

Література:
1. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245931
2. Kuter D. J. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies: http://www.bloodjournal.org/content/100/10/3457?sso-checked=true
3. Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332

ЮРІЯ·ФАРМ

Л.В. Мороз, д. мед. н., профессор, кафедра инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова

Опыт применения рекомбинантного тромбопоэтина человека (rh-TPO) для коррекции тромбоцитопении у больных циррозом печени, ассоциированным с HCV-инфекцией

Тромбоцитопения (ТП) – патологическое состояние, которое характеризуется снижением количества тромбоцитов в периферической крови менее 150×10⁹/л и может быть как самостоятельным заболеванием крови, так и симптомом при различных патологиях других органов и систем [1, 2]. Исследования *in vitro* показали, что, в отличие от большого количества цитокинов, участвующих в регуляции кроветворения, тромбопоэтин оказывает влияние на все стадии дифференцировки мегакариоцитов и синтеза тромбоцитов [3].

Физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени [4]. Паренхиматозные клетки печени вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем крови, а также тромбопоэтин. Хронические или острые заболевания печени часто сопровождаются серьезными расстройствами системы гемостаза.

ТП диагностируется у 6% больных хроническим гепатитом с легким и умеренным фиброзом и у 64-76% больных с прогресирующим циррозом печени (ЦП) [5, 6]. По существующим данным, степень тяжести и частота развития ТП выше у больных ЦП вирусной этиологии. При ЦП вследствие снижения числа нормально функционирующих гепатоцитов возникает недостаточность тромбопоэтина, а также уменьшается его активность [7].

Клиническая значимость ТП заключается в развитии ряда осложнений у больных хроническим гепатитом С (ХГС), основным из которых является повышенный риск кровотечений [8, 9]. Еще один аспект заключается в возможности использования тяжести ТП для прогнозирования эффективности лечения пациентов с ХГС. Последние данные указывают на то, что уровень тромбоцитов у больных ХГС перед началом противовирусной терапии (ПВТ) является предиктором формирования устойчивого вирусологического ответа на лечение [10].

Основными причинами развития ТП у больных ХГС являются: гиперспленизм, уменьшение продукции тромбопоэтина, иммуноопосредованный клиренс тромбоцитов, влияние вируса на клетки-предшественники тромбоцитопоэза (мегакариоциты), лечение интерферонами [8, 9].

На сегодняшний день существует несколько методов, которые используются для коррекции ТП. К ним относятся трансфузия тромбоцитов, спленэктомия и применение рекомбинантного тромбопоэтина [11].

Трансфузия тромбоцитарной массы длительное время считается золотым стандартом для коррекции ТП, особенно в случае развития неотложных состояний. Это наиболее быстрый метод увеличения содержания тромбоцитов (на 10-20×10⁹/л за одно переливание) и снижения риска кровотечений. Однако высокий риск развития инфекционных и иммунных осложнений (около 30%), а также технические проблемы (необходимость переливания тромбоцитарной массы в течение 3 дней после заготовки) уменьшают эффективность этого метода и ограничивают его применение для лечения ТП [12, 13].

Спленэктомия – хирургический метод лечения, выполняется больным (по жизненным показаниям), у которых не удается достичь желаемого эффекта от применения других методов коррекции ТП, или тем пациентам, у которых их применение обеспечило временный положительный эффект и ТП часто рецидивирует. Спленэктомия имеет ряд тяжелых осложнений: изменения состава крови, которые сохраняются в течение всей жизни больного, гиперкоагуляция и повышенное содержание тромбоцитов, которые могут провоцировать тромбоэмболию сосудов мозга и легочной артерии [14]. Наиболее тяжелыми считаются нарушения со стороны иммунной системы с повышенной склонностью к гнойно-инфекционным заболеваниям.

Учитывая достаточно высокий риск развития различных осложнений при применении оперативных методов лечения, фармакотерапия может рассматриваться как наиболее перспективный вариант лечения ТП.

В последнее время активно обсуждается возможность применения при ТП препаратов рекомбинантного тромбопоэтина человека (rhTPO). В исследованиях изучалась целесообразность его использования в лечении ТП различной этиологии, например при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, ТП на фоне химиотерапии при онкологических заболеваниях [15, 16]. После введения rhTPO уровень тромбоцитов повышается на 5-7-й день с пиком на 10-14-й день, однако клиническое улучшение наступает раньше. Отсроченное повышение уровня тромбоцитов объясняется тем, что rhTPO предотвращает апоптоз преимущественно поздних предшественников мегакариоцитов, созревание которых происходит в течение 5-7 дней [17].

В настоящее время в Украине доступен препарат rhTPO Эмаплаг («Юрия-Фарм»).

Под нашим наблюдением находились 3 пациента с диагнозом «Цирроз печени HCV-этиологии, субкомпенсированный, класс В по Чайлду – Пью». Все пациенты были мужского пола, средний возраст – 45±8 лет.

Всем пациентам были проведены лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови) на базе клинико-диагностической лаборатории Винницкой городской клинической больницы (ВГКБ) № 1. Диагноз подтвержден определением в сыворотке крови пациентов суммарных антител к вирусу гепатита С (анти-HCV), антител к структурным и неструктурным белкам HCV: анти-HCVcor, анти-HCVNS3, анти-HCVNS4, анти-HCVNS5; позитивной полимеразной цепной реакцией с качественным и количественным определением наличия РНК HCV, генотипированием HCV. Оценка степени фиброза проводилась с помощью эластометрии.

Клинический случай 1

В апреле 2017 г. в инфекционное отделение ВГКБ № 1 поступил пациент 53 лет для прохождения планового лечения цирроза печени HCV-этиологии. В анамнезе был достигнут ответ на ПВТ. После полного обследования пациента на основании полученных данных был поставлен диагноз «Цирроз печени HCV-этиологии (анти-HCV+, РНК HCV-), субкомпенсированный, класс В по Чайлду – Пью». Общий анализ крови: лейкоциты – 2,8×10⁹/л, эритроциты – 4,9×10¹²/л, гемоглобин – 134 г/л, тромбоциты – 55×10⁹/л. Учитывая низкое содержание тромбоцитов, в дополнение к патогенетической терапии была проведена симптоматическая терапия ТП препаратом Эмаплаг в дозе 15 000 ЕД/сут в течение 5 дней. Терапевтический эффект отмечался уже на следующие сутки после введения препарата. После завершения 5-дневного курса уровень тромбоцитов составил 123×10⁹/л. Через 7 дней после выписки уровень тромбоцитов незначительно снизился (88×10⁹/л). При последующем наблюдении пациента уровень тромбоцитов составил 132×10⁹/л и оставался стабильным.

Клинический случай 2

Пациент, 40 лет, с циррозом печени HCV-этиологии (анти-HCV+, РНК HCV+), субкомпенсированным, класс В по Чайлду – Пью, был направлен на лечение в инфекционное отделение ВГКБ № 1. Количество тромбоцитов при госпитализации было в пределах 21×10⁹/л. В анамнезе – отсутствие ответа на ПВТ. Пациенту была назначена патогенетическая терапия, а также Эмаплаг в дозе 15 000 ЕД/сут в течение 5 дней для коррекции ТП. На протяжении всего курса введения препарата уровень тромбоцитов увеличился незначительно – до 34×10⁹/л. Одновременно был назначен курс безинтерфероновой ПВТ. Через 1 неделю после завершения терапии Эмаплагом количество тромбоцитов определялось на уровне 28×10⁹/л. Спустя 1 месяц уровень тромбоцитов повысился до 112×10⁹/л.

Клинический случай 3

Пациент, 39 лет, проходил лечение в инфекционном отделении ВГКБ № 1 в связи с циррозом печени HCV-этиологии, субкомпенсированным, класс В по Чайлду – Пью. При полном обследовании по данным общего анализа крови определялась панцитопения (эритроциты – 3,18×10¹²/л, гемоглобин – 102 г/л, лейкоциты – 2,4×10⁹/л, тромбоциты – 27×10⁹/л). Для коррекции ТП был назначен препарат Эмаплаг в дозе 15 000 ЕД/сут в течение 5 дней. С первых суток терапии препаратом отмечалось постепенное увеличение количества тромбоцитов до 128×10⁹/л на 5-й день. При последующем наблюдении пациента уровень тромбоцитов снизился до исходного уровня (28×10⁹/л) в течение 2 мес. Позже были назначены иммуноцитохимические исследования костного мозга (с подсчетом миелограммы), которые подтвердили наличие апластической анемии.

Выводы

- Степень выраженности ТП у больных ХГС-ассоциированным циррозом печени определяется рядом факторов, связанных как с непосредственным действием HCV, так и с индивидуальными особенностями пациента.
- Тенденция к повышению уровня тромбоцитов имеет обратную связь с тяжестью течения цирроза печени, наличием вируса в крови, а также сопутствующей патологией, что, вероятно, определяется степенью угнетения тромбоцитарного ростка кроветворения и поддается коррекции путем увеличения курсовой дозы рекомбинантного тромбопоэтина (Эмаплаг).
- Применение рекомбинантного тромбопоэтина у пациентов с ХГС-ассоциированным циррозом печени и сопутствующей гемолитической анемией качественно стимулирует тромбоцитарный росток кроветворения, о чем свидетельствует значимое повышение количества тромбоцитов.
- Для получения достоверных результатов необходимо продолжить исследования препарата Эмаплаг при участии большего количества пациентов, а также изучить возможность назначения курсов рекомбинантного тромбопоэтина с целью насыщения крови зрелыми формами мегакариоцитов и повышения уровня тромбоцитов.

Литература

1. Platelet count: MedlinePlus Medical Encyclopedia. www.nlm.nih.gov.
2. What Is Thrombocytopenia? – NHLBI, NIH. www.nhlbi.nih.gov.
3. Alexander W.S., Begley C.G. Thrombopoietin in vitro and in vivo. Cytokines Cell Mol Ther. 1998 Mar; 4 (1): 25-34.
4. Ng V.L. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. Clin Lab Med. 2009 Jun; 29 (2): 265-82.
5. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2000; 95 (10): 2936-9.
6. Giannini E.G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23 (8): 1055-65.
7. Mitchell O. et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med. 2016; 8: 39-50.
8. Dahal S. et al. Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017; 9 (1): e2017019.
9. Weksler B.B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov; 26 Suppl 1: 13-9.11.
10. Suwantarat N. et al. Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment. Int J Med Sci. 2010; 7 (1): 36-42.
11. Izak M., Bussel1 J.B. Management of thrombocytopenia F1000Prime Rep. 2014; 6: 45.
12. Kiefel V. Reactions Induced by Platelet Transfusions. Transfus Med Hemother. 2008 Oct; 35 (5): 354-358.
13. Aubron C. et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients? Crit Care. 2017; 21: 2.
14. Cadili A., de Gara C. Complications of splenectomy. Am J Med. 2008 May; 121 (5): 371-5.
15. Vadhan-Raj S. Clinical experience with recombinant human thrombopoietin in chemotherapy-induced thrombocytopenia. Semin Hematol. 2000 Apr; 37 (2 Suppl 4): 28-34.
16. Zhao Y.Q. et al. A multi-center clinical trial of recombinant human thrombopoietin in chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2004 Aug; 43 (8): 608-10.
17. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol. 2013 Jul; 98 (1): 10-23.

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, **А.И. Чернобай**, к. мед. н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Кишечная микробиота и висцеральная боль: возможности модуляции боли при функциональных гастроинтестинальных расстройствах

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, боль – «это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [13].
До 20% взрослого населения в мире отмечают хроническую боль разного генеза. В пяти крупнейших странах Европы около 49 миллионов человек страдают от боли и 11,2 млн – от боли высокой интенсивности, что составляет примерно 19% всего населения. Частота абдоминальной боли по типу спазма составляет 10-46% без зависимости от возраста, чаще она возникает у женщин. При этом наличие боли всегда сопряжено со снижением качества жизни, существенным снижением трудоспособности, значительными затратами общества на диагностику и лечение больных [14, 23].

Т.Д. Звягинцева

Различают острую (длящуюся до 90 дней) и хроническую (более 3 мес) боль. Механизмы ее развития принципиально различаются: если в основе острой боли чаще лежит реальное повреждение тканей организма (травма, воспаление, инфекционный процесс), то в генезе хронической боли на первый план выходят изменения центральной нервной системы (ЦНС), вызванные длительным непрекращающимся потоком болевой импульсации от поврежденного органа [13].

В последние годы изучаются генетические факторы, влияющие на восприятие боли.

Классически выделяют коликообразную боль (колики), проявляющуюся ощущениями спазма, давления, как правило, приступообразно усиливающуюся. Боль воспалительного генеза носит острый, постоянный, отчетливо локализованный характер. Боль ишемического типа постоянная, нарастающая по интенсивности.

По механизму формирования выделяют 4 основных вида абдоминальной боли: висцеральную, париетальную, иррадиирующую и психогенную.

Наиболее частым видом абдоминальной боли является висцеральная боль, которая вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и может быть результатом как органических, так и функциональных заболеваний. Боль обычно носит характер тупой, спастической, жгучей, не имеет четкой локализации. Нередко она сопровождается разнообразными вегетативными проявлениями – потливостью, беспокойством, тошнотой, рвотой, бледностью.

В соответствии с Римскими критериями IV, выделяют центрально-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли (вместо функциональной абдоминальной боли согласно Римским критериям III). Эта боль не связана с конкретными физиологическими факторами (прием пищи, акт дефекации, менструальный цикл), сопровождается снижением физической активности, характеризуется отсутствием симптомов тревоги и признаков, которые позволяли бы отнести эту боль к другим функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Большинство больных с центрально-опосредованными расстройствами гастроинтестинальной боли (85%) обращаются к психиатрам, однако предпочитают все же лечиться у гастроэнтерологов. Возникновение боли у таких пациентов обусловливается амплификацией (т.е. усилением) ее восприятия в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации (в меньшей степени) и ее недостаточного нисходящего подавления (в большей степени). Полагают, что к появлению данного синдрома приводит не стимуляция ноцицепторов, а активация «памяти о боли» под действием аффективных и когнитивных влияний. Процессу амплификации болевых ощущений в данном случае способствует ряд факторов, к которым относят прежде всего нервно-психические стрессы [5, 17, 30].

Ведущую роль в структуре абдоминального болевого синдрома при функциональных гастроинтестинальных расстройствах – ФГИР (синдром раздраженного кишечника – СРК, дисфункция сфинктера Одди – ДСО) наиболее часто играет спастическая висцеральная боль. Из-за вовлечения вегетативной нервной системы и наличия отраженной боли клиника висцеральной боли часто изменчива.

В основе висцеральной боли лежит непроизвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Частота встречаемости болевого абдоминального синдрома при СРК достаточно велика и составляет 96%. Боль может быть разной интенсивности, локализуется, как правило, внизу живота, хотя может отмечаться и в других его отделах. Она часто усиливается после нарушения диеты, при всплеске эмоций, на фоне нервного и физического переутомления, уменьшается обычно после дефекации или отхождения газов и, что очень важно, не беспокоит в ночное время. Висцеральная боль возникает при возбуждении ноцицепторов пищевода, органов брюшной полости, малого таза, иннервируемых вегетативной нервной системой.

Существует два класса ноцицепторов, иннервирующих внутренние органы. Первый класс рецепторов имеет высокий порог к естественным стимулам (преимущественно механическим), такие рецепторы идентифицированы в пищеводе, желчевыводящих путях, тонком и толстом кишечнике. Эти рецепторы возбуждаются только при действии повреждающих стимулов. Второй класс рецепторов имеет низкий порог к естественным стимулам (опять преимущественно механическим), они возбуждаются при действии как неповреждающих, так и повреждающих стимулов (пищевод, толстый кишечник).

Существуют также рецепторы, которые возбуждаются только при наличии воспаления, так называемые «молчащие» ноцицепторы. Функционально они отличаются от других висцеральных афферентных рецепторов тем, что возбуждаются только при повреждении ткани, воспалении, механическом напряжении. Предполагается, что этот новый класс сенсорных рецепторов участвует в образовании хронической висцеральной боли с центральной сенситизацией и нарушенной вегетативной иннервацией внутренних органов.

Висцеральная боль передается по спинномозговым афферентным путям. В большинстве случаев висцеральная боль в животе проводится тонкими С-немиелинизированными волокнами.

Существует два класса немиелинизированных афферентных волокон, иннервирующих соматические и висцеральные ткани. Первый класс включает нейроны, экспрессирующие субстанцию Р и кальцитонин-ген-связанный пептид. Второй класс не экспрессирует эти виды нейропептидов, поэтому висцеральная боль воспринимается как продолжительная, тупая, жгучая, нечетко локализованная.

Нервная система кишечника связана с ЦНС и вегетативной нервной системой. Она состоит из сети нейронов в межмышечном и подслизистом сплетении и представляет собой локальный «мини-мозг» с рефлексами и архивом информации для различных паттернов деятельности кишечника.

Парасимпатическая, симпатическая нервная система может модулировать работу энтеральной нервной системы через нейрональные синапсы и контролировать сенсорные рецепторы. Часто перистальтика изменяется при тревоге и стрессе.

Взаимосвязь между эмоциональным статусом и нервной системой кишечника может проявляться в виде висцеральной

Таблица 1. **Характеристика висцеральной абдоминальной боли (Э.П. Яковенко и др., 2009)**

Показатель	Висцеральная боль, обусловленная:		
	гипертонической (спастической) и гиперкинетической дискинезией полого органа	гипотонической дискинезией полого органа	растяжением капсулы, брыжейки органа
Характер	Острая или тупая, приступообразная, жгучая	Давящая, тупая, монотонная	Острая, колющая, тянущая, сверлящая, режущая, кинжальная
Локализация	Разлитая, неопределенная, чаще по срединной линии	Разлитая, неопределенная, по срединной линии	Разлитая, но может соответствовать проекции пораженного органа
Длительность	От минуты до месяцев	Длительная (от недели до месяцев)	Длительная (от недели до месяцев)
Ритмичность (связь с приемом пищи, временем суток, актом дефекации и др.)	Характерна (ритм может быть правильным и неправильным)	Неотчетлива	Усиливается при физических нагрузках, в определенных положениях тела, в ночные часы
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере и соответствует проекции пораженного органа	Отсутствует	Характерна и соответствует проекции пораженного органа
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте локализации боли	В месте локализации больного органа
Лекарственная терапия	Эффективны спазмолитические препараты	Эффективны прокинетики	Эффективны аналгетики (возможно сочетание с миотропными спазмолитиками)
Клинические примеры	Неосложненная язвенная болезнь, хронический обструктивный панкреатит, СРК, желчная колика, ДСО, спастическая дискинезия толстой кишки, ассоциированная с любым заболеванием органов пищеварения (дивертикулярная болезнь, язвенный колит и др.), тенезмы при патологии прямой кишки	Гастродуоденостаз, гипомоторная дискинезия кишечника, функциональное расстройство желчных протоков гипомоторного типа	Острый панкреатит, хронический кальцифицирующий панкреатит, поражение лимфатических узлов, острый гепатит, опухоли органов брюшной полости

боли, тошноты и нарушенной секреции и абсорбции.

В связи с мультисегментарной иннервацией внутренних органов и небольшим количеством в них нервных окончаний (в сравнении с кожей и мышцами) висцеральная боль отличается диффузным характером, отсутствием четкой локализации. Зоны восприятия висцеральной боли размыты и ограничиваются эпигастральной (пищевод, желудок, желчный пузырь, билиарные протоки, поджелудочная железа), мезогастральной (тонкий кишечник, слепая кишка) и гипогастральной (толстый кишечник, органы малого таза) областями. Характерны сопутствующие вегетативные реакции: слабость, бледность, потливость, одышка, тошнота, рвота, особенно выраженные при острой висцеральной боли.

У пациентов с висцеральной болью обнаружена гипералгезия и трофические изменения глубоких соматических тканей в зоне отраженной боли. Гипералгезия является результатом процесса центральной сенситизации в ЦНС ввиду массивного афферентного висцерального потока стимулов [6].

Висцеральная боль имеет пять клинических особенностей:

- висцеральная боль вызывается не от всех внутренних органов: печень, почки, яичники, матка и паренхима легких нечувствительны к боли, так как не все внутренние органы иннервированы «сенсорными рецепторами»;
- в основе висцеральной боли не всегда лежит повреждение внутренних органов, она может быть обусловлена переполнением и растяжением полых органов;
- висцеральная боль диффузна и нечетко локализована;
- характерны типичные зоны иррадиации: при желчнокаменной болезни – в лопатку, при панкреатите – в спину, при СРК – в спину, челюсть;
- висцеральная боль сочетается с напряжением поперечно-полосатой мускулатуры и вегетативными симптомами (тошнота, рвота, напряжение мышц поясницы при СРК) [1, 5, 6, 8, 10].

Спазм гладкой мускулатуры определяет практически всю симптоматику ФГИР. Это и боль, и запор, и метеоризм (синдром левого подреберья, или синдром селезеночного угла, когда газы, скопившиеся в этом месте, вызывают болевые ощущения вследствие спазма сигмовидной кишки). Устранение спазма гладкой мускулатуры является одним из основных положений в лечении ФГИР.

Висцеральная гиперчувствительность – это снижение болевой чувствительности, обусловленной нарушением продукции эндорфинов. Кроме того, у этих пациентов повышена чувствительность к действию гастроинтестинальных гормонов и нейромедиаторов, особенно к холецистокинину. Патогенетическое значение имеет повреждение внутренней энтеральной нервной системы в результате воздействия инфекции (например, было показано, что *Escherichia coli* продуцирует гамма-аминомасляную кислоту и глутамат. Эти биологически активные вещества участвуют в развитии тревожно-фобических и депрессивных расстройств. Отмечено, что коррекция концентрации *E. coli* в кишечнике нормализует психический статус).

Основные отличительные характеристики висцеральной боли:

- отсутствие отчетливой локализации, разлитой характер, при этом места болезненности определяются ближе к средней линии тела;
- сопровождающие боль двигательные рефлексы (например, вынужденное положение тела) и вегетативные расстройства (изменение цвета кожи, частоты дыхания, пульса, артериального давления, тошнота, рвота, потливость);
- нередкое развитие гипералгезии кожи и мышц в зонах, соответствующих проекции пораженных внутренних органов в спинном или головном мозге;
- отсутствие признаков острого живота при осмотре больного (табл. 1).

При функциональных заболеваниях механизмы формирования боли различны и могут носит изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается с иррадиирующим и/или психогенным механизмами. Преимущественно боль возникает днем, редко – во время сна.

Среди причин хронической функциональной боли чаще всего выявляют СРК, ДСО.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства в настоящее время рассматриваются как наиболее распространенная патология ЖКТ, в свете Римских критериев IV (2016) они определяются как «расстройства взаимодействия ЖКТ – энтеральная нервная система – ЦНС». ФГИР встречаются у 40-60% лиц, обращающихся за медицинской помощью [16, 19].

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг – кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции, ведущим синдромом которого является абдоминальная висцеральная боль [2, 11, 18, 29].

Актуальность активного процесса изучения ФГИР (СРК, ДСО, функциональной диспепсии – ФД и других) обусловлена не только значительным снижением качества жизни пациентов, но и существенным экономическим ущербом системе здравоохранения за счет прямых и косвенных расходов на их лечение.

К патогенетическим факторам ФГИР, которые можно считать доказанными в настоящее время, относятся нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность.

Продолжение на стр. 46.

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, **А.И. Чернобай**, к. мед. н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Кишечная микробиота и висцеральная боль: возможности модуляции боли при функциональных гастроинтестинальных расстройствах

Продолжение. Начало на стр. 44.

В Римских критериях IV официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome) – возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание СРК и ДСО.

Принимая во внимание многообразие клинической картины функциональных нарушений, практикующему врачу приходится часто корректировать лечение по причине меняющейся клинической картины, в том числе при сочетанных функциональных нарушениях, например ФД + билиарная дисфункция, ФД + СРК, СРК + билиарная дисфункция, а также при изменении клинического варианта СРК. Все это требует пересмотра подхода к терапии и заставляет врача часто изменять тактику лечения [11].

Понимание механизмов, лежащих в основе формирования боли, будет способствовать установлению причины ее возникновения и выбору оптимальной терапевтической тактики купирования болевых синдромов.

Актуальной является оптимизация терапии ФГИР, подразумевающая в лечебной тактике приоритет применения средств, обладающих мультитаргетным (многоцелевым) эффектом, т.е. влияющих одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или же оказывающих благоприятное действие при наличии коморбидной патологии.

Лечение больных с ФГИР зачастую остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев коморбидности за счет сопутствующих заболеваний и синдрома перекреста, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов.

Лечение пациентов с ФГИР может включать в себя ряд агентов, способных модулировать микробиоту кишечника (например, диетические модификации, пребиотики, пробиотики, синбиотики и несистемные антибиотики).

Диетические предпочтения пациентов индивидуальны, они часто самостоятельно находят себе диету: при диарее это механически щадящая диета, при запорах используются растительные волокна.

Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома при ФГИР (СРК, ДСО, центрально-опосредованных расстройствах гастроинтестинальной боли и др.) по-прежнему остаются гладкомышечные релаксанты. В Римских критериях IV рекомендуются следующие спазмолитические средства: дицикломин, отилония бромид, мебеверин и масло перечной мяты.

В генезе кишечного спазма ведущая роль принадлежит нарушению моторики, в связи с чем спазмолитики являются основными препаратами для его купирования.

Лечебный эффект спазмолитиков связан с восстановлением механизмов мышечного сокращения. Расслабление гладкомышечных клеток под действием спазмолитиков способствует снижению тонуса стенки полого органа, улучшению кровоснабжения его стенки.

Спазмолитики используются для устранения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК, а также нормализуют внутрипросветное давление и за счет этого улучшают местную микроциркуляцию. Метаанализ исследований по изучению использования 12 различных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК [2, 3, 14].

Среди спазмолитиков эффективным в лечении висцеральной боли является гиосцина бутилбромид, оказывающий избирательное неконкурентное блокирующее действие на N- и преимущественно на М3-холинорецепторы, устраняя спазм, снижая желудочную, кишечную и панкреатическую секрецию.

Прифиния бромид выборочно блокирует периферические М-холинорецепторы слизистой оболочки, устраняет гладкомышечный спазм.

Ингибиторы фосфодиэстеразы оказывают действие на фосфодиэстеразу-4, которая избирательно присутствует в гладкой мускулатуре. Ингибиция этого фермента приводит к изменению концентрации кальция и устранению спазма.

Миотропные селективные спазмолитики, а именно блокатор натриевых каналов мебеверина гидрохлорид, обладают прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток ионов Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму; селективные блокаторы кальциевых каналов – пинаверия бромид, отилония бромид.

К спазмолитикам также относятся альверин, ганглефен, гимекромон, ипрофен, хлорпромазин, феникаберан, бендазол и др.; с целью устранения спазма применяется также регулятор моторики тримебутин.

Следующий этап в лечении висцеральной боли при ФГИР – назначение истинных аналгетиков. При их неэффективности применяют циклические антидепрессанты, нейролептики и психотерапию.

Новые данные показывают, что существует взаимодействие между микробиомом кишечника и путями, опосредующими висцеральную боль.

Новые экспериментальные и клинические достижения в терапии висцеральной боли основаны на возможности кишечных бактерий положительно влиять на болевой синдром у пациентов с СРК. В свете этих представлений актуальным является лечение висцеральной боли путем модификации микробиома или предотвращения хронической боли путем превентивного поддержания здорового микробиома.

Было показано, что модуляция кишечного микробиома путем введения различных пробиотиков может изменить болевые реакции при ФГИР.

В последнее время появилось достаточное количество публикаций, свидетельствующих о том, что микробиота играет ключевую роль в модуляции боли [7, 20, 21, 23, 31].

Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные у мышей, подтвердили, что бактерии кишечника играют ключевую роль в регулировании боли. Было высказано предположение, что *Lactobacillus farciminis* оказывают антиноцицептивное действие, изменяя центральную сенсибилизацию. Было обнаружено, что пероральное введение специфических штаммов *Lactobacillus* индуцирует экспрессию μ-опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника и опосредованные аналгетические функции в кишечнике, аналогичные эффектам морфина. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиология кишечного тракта влияет на наше висцеральное восприятие и предлагает новые подходы к лечению боли в животе и синдрома раздраженной толстой кишки [27].

D.P. McKernan и соавт. (2010) сравнивали эффективность 3 пробиотиков (*Lactobacillus salivarius UCC118*, *Bifidobacterium infantis 35624* и *B. breve UCC2003*) в отношении абдоминального ответа на колоректальное растяжение у висцеральных нормочувствительных крыс (Sprague-Daweley) и висцеральных гиперчувствительных крыс (Wistar Kyoto). В этом исследовании *B. infantis 35624* уменьшали болевое поведение, вызванное колоректальным растяжением, в обеих группах крыс.

В клиническом исследовании L. O'Mahony и соавт. (2005), в котором сравнивалось 8-недельное лечение *B. infantis 35624* и *L. salivarius UCC118* у пациентов с СРК. При этом только пациенты, получавшие лечение *B. infantis 35624*, отмечали снижение композиционных и индивидуальных баллов при боли в животе, дискомфорте и вздутии живота. *Lactobacillus spp.* участвовали в модуляции висцеральной боли. Например, было показано, что возбудимость ганглиев спинного корня в ответ на колоректальное растяжение предотвращается лечением *L. rhamnosus*.

J.A. Bravo и соавт. (2011) сообщили, что блуждающий нерв, возможно, является основным двигательным нервным путем между пробиотическими бактериями в кишечнике и головном мозге. Другие исследования показали, что поведение, связанное с тревожностью, было снижено после пробиотического лечения при условии сохранения целостности блуждающего нерва.

Потенциальная связь между микробиотой и абдоминальной болью у людей изучалась в исследовании, которое включало 15 человек (J. Jalanka-Tuovinen et al., 2011). Наиболее поразительным результатом, связанным с болью в животе, была его отрицательная корреляция с обилием бифидобактерий: большинство филотипов *Bifidobacterium*, которые были выше предела обнаружения, имели статистически значимую ($q \leq 0,02$) отрицательную корреляцию с абдоминальной болью.

Авторами было достоверно показано, что у испытуемых, перенесших боль, было более чем в пять раз (в среднем 5,4±1,3) меньше бифидобактерий по сравнению с испытуемыми без зарегистрированной боли. Следовательно, уменьшение количества бифидобактерий связано с наличием абдоминальной боли.

В нескольких исследованиях сообщалось о снижении уровня бифидобактерий у пациентов с СРК, а пробиотик *B. infantis* был предложен для уменьшения висцеральной боли как у пациентов с СРК, так и в эксперименте у животных. Способность бифидобактерий устранять боль до конца не изучена, но может быть предположена в свете множественных метаболических свойств бифидобактерий, которые оказывают положительное влияние на организм хозяина. Была предположена роль *Firmicutes* в возникновении кишечных симптомов.

В исследованиях, проведенных Magnus Simrén и соавт. (2017), было показано, что висцеральная гиперчувствительность может быть модулирована или даже индуцирована на животных моделях путем изменения состава микробиоты кишечника с помощью антибиотиков или трансплантации фекалий от доноров СРК. Следовательно, хотя прямая связь между составом микробиоты кишечника и висцеральной болью еще окончательно не установлена, это имеет большой потенциал для ее использовании при лечении СРК и других ФГИР [28].

F. Hadizadeh и соавт. (2017) изучили данные 159 человек (средний возраст – 59,1 года; 39,6% мужчин) из Швеции с выявленной ранее микробиотой 16S по данным секвенирования и жалобами на ежедневную боль в животе (оценивались количество эпизодов, продолжительность и интенсивность боли) за тот же период (7,41±7,91 дня). Из них 52 человека сообщили по меньшей мере об одном эпизоде легкой, средней или сильной боли (соответствующие баллы – 1, 2 и 3), в то время как другие 107 (контроль) никогда не сообщали о боли. При сравнении показатели β-разнообразия фекальной микробиоты из случаев и контролей значительно отличались как на уровне операционных таксономических единиц рода так и на видовом уровне. Кроме того, были обнаружены значительные корреляции с β-разнообразием микробиоты для показателей боли по частоте, длительности и интенсивности. Исследователи заключили, что *Prevotella* – преобладающий энтеротип – был уменьшен в группе пациентов с болью (21 против 41% в контроле). Авторы предлагают оценивать значение показателя рода *Prevotella* для возможности оценки боли в животе [18].

У пациентов с СРК наблюдается измененный профиль состава микробиоты кишечника. Более ранние исследования, проведенные A. Kassinen и соавт. (2007), показали, что кишечная микробиота у пациентов с СРК отличается от таковой у здоровых людей с последовательным уменьшением *Bifidobacterium spp.* у населения и увеличением популяции *Enterobacter*. Другие исследования (J.M. Si et al., 2004) у пациентов с СРК показали изменения в микробиоте, такие как увеличение отношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes* и уменьшение видов *Lactobacillus*.

P. Enck и соавт. (2009) сообщали, что лечение СРК с помощью DSM 17252 *E. coli* в течение 8 недель резко уменьшало боль в животе. *L. plantarum 299v* продемонстрировали уменьшение выраженности боли в животе в двух интервенционных

Таблица 2. **Состав Лактимак Форте и краткая характеристика его компонентов [12]**

Компонент	Количество	Характеристика
Lactobacillus acidophilus	500 млн	Гомоферментативный микроорганизм из группы молочнокислых бактерий, основной функцией которого является ферментация лактозы до молочной кислоты. Продуцируемая молочная кислота обеспечивает низкую кислотность среды, что создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (A. Ljungh, T. Wadstrom, 2006). Вырабатываемый данным микроорганизмом бактериоцин оказывает антибактериальное действие в отношении ряда кишечных патогенов. *L. acidophilus* участвует в модуляции болевых импульсов, обеспечивая аналгезирующий эффект при абдоминальном болевом синдроме, что, по-видимому, связано с индукцией экспрессии каннабиноидных и опиоидных μ-рецепторов в энтероцитах кишечника (C. Rousseaux et al., 2007)
Lactobacillus rhamnosus	1 млрд	Один из наиболее изученных представителей нормальной микрофлоры кишечника человека. Обладает устойчивостью к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, продуцирует молочную кислоту и содействует образованию бактериоцинов и перекиси водорода в кишечнике, способствуя сдвигу pH в кислую сторону, что приводит к угнетению роста патогенных бактерий. Также продуцирует антимикробные факторы, которые подавляют активность ряда патогенных кишечных микроорганизмов (A.C. Ouwehand, 2007). В многочисленных исследованиях были доказаны не только пробиотическая активность *Lactobacillus rhamnosus*, но и безопасность применения этого пробиотика у взрослых и детей различных возрастных групп
Saccharomyces boulardii	30 млн	Непатогенные дрожжи обладают генетической устойчивостью ко всем группам антибиотиков. Устойчивы в кислой среде желудка, не колонизируют кишечник, не обладают инвазивностью и выводятся из организма через 4-5 суток после приема (А.А. Новокшонов и соавт., 2004). Оказывают прямое антибактериальное действие в отношении широкого спектра возбудителей кишечных инфекций, нейтрализуют влияние токсинов бактерий, что обусловливает их антидиарейное действие. Эффективны при острых кишечных инфекциях и антибиотикассоциированной диарее (Y. Vandenplas et al., 2009)
Bifidobacterium lactis	275 млн	Содержится в естественной биопленке кишечника здоровых людей и обеспечивает резистентность к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами (D. Van der Waaij, 1987). Повышает иммунную резистентность организма, увеличивая продукцию секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника (J. Kabeerdos et al., 2011)
Bifidobacterium longum	1 млрд	Способствуют нормализации микрофлоры кишечника, синтезируют витамины группы В (B_1, B_2, B_6, B_{12}, фолиевую кислоту), витамин К, а также незаменимые аминокислоты, разрушают канцерогенные вещества, которые образуют некоторые представители кишечной микрофлоры при азотном обмене (С.И. Артюхова, О.А. Зверева, 2013). Обладают природной устойчивостью к ряду антибиотиков и высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Активно сбраживают сахарозу, галактозу, фруктозу, мальтозу, мелибиозу, рафинозу, лактозу и др. с образованием в основном уксусной и молочной кислот
Clostridium butyricum	2 млн	Анаэробные грамположительные бактерии, продуцирующие масляную кислоту (бутират). Устойчивы к действию желудочного сока, способствуют росту бифидофлоры. Индуцируют выработку интерлейкина-10 макрофагами в воспаленной слизистой оболочке кишечника, что открывает перспективы их применения при воспалительных заболеваниях кишечника (T. Kanai et al., 2015)
Споры *Bacillus clausii*	2 млрд	Устойчивы к действию желудочного сока и желчных кислот; в неизмененном виде проникают в кишечник, где превращаются в метаболически активные вегетативные формы. Способствуют восстановлению нормального количественного и качественного состава микрофлоры кишечника за счет выработки биологически активных веществ, подавляющих рост патогенных бактерий; резистентны к действию противомикробных препаратов, что дает возможность применять их на фоне антибиотикотерапии
Фруктоолигосахариды	100 мг	Способствуют росту лакто- и бифидофлоры, улучшают процессы пищеварения и иммунный статус

исследованиях (S. Nobaek et al., 2000; K. Niedzielin et al., 2001). P.J. Whorwell и соавт. (2006) сообщили, что *B. infantis 35624* снизили уровень болевых ощущений у 437 пациентов с симптомами СРК.

Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что микробиота кишечника играет фундаментальную роль в модулировании висцеральных болевых реакций через нервные, иммунные и эндокринные взаимодействия. Применение пробиотических препаратов целесообразно у пациентов с СРК для восстановления функций микробиоты и влияния на патогенетические механизмы возникновения висцеральной боли. Кроме того, индивидуализированная характеристика микробиоты при ФГИР может в будущем определять стратегии лечения.

В качестве пробиотиков чаще всего используются штаммы лакто- и бифидобактерий, а также пивоваренные дрожжи и некоторые штаммы кишечной палочки.

При СРК эффективным считается применение *B. infantis*, *B. animalis*, VSL-лактобактерий *и Lactobacterium plantarum*. Эти показания были разработаны экспертами Йельского университета на основании изучения данных, представленных в научной литературе. Что касается лечения пробиотиками, то в данном случае представляет интерес такой показатель, как NNT (Number Needed to Treat). Иными словами, это количество пациентов, которых необходимо пролечить данным препаратом, чтобы добиться положительного результата для одного больного по сравнению с контрольной группой. По данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, включавших более тысячи больных СРК, применение пробиотиков способствовало уменьшению выраженности абдоминальной боли и метеоризма, однако показатель NNT варьировал от 9 до 21. По данным другого метаанализа, включающего более 1650 пациентов, пробиотики тоже были более эффективны, и показатель NNT в среднем составил 4. Однако доказательная оценка этих данных все равно затруднена в связи с разнообразием используемых препаратов и значительными различиями в их дозировке и сроках применения [26, 29, 28].

На сегодняшний день имеется обширная доказательная база эффективности пробиотиков при СРК. В 2009 г. был опубликован метаанализ исследований, выполненных в Оксфордском университете. Анализировались данные более чем за 50 лет. Были выбраны почти 500 исследований, в которых изучалась эффективность пробиотиков при СРК. Ученые очень строго подходили к выбору этих исследований. В результате из 497 исследований выбрано всего 14, которые были проведены с выполнением всех требований медицины, основанной на доказательствах. В данных исследованиях оценивались следующие симптомы: запор, диарея, абдоминальная боль, метеоризм, ощущение урчания, переливания в животе у пациентов с подтвержденным диагнозом СРК.

Был сделан вывод о том, что пробиотики могут играть роль в уменьшении выраженности симптомов СРК. Однако целесообразно проводить длительные исследования, в которых будет оцениваться тип, оптимальная доза пробиотика, а также подгруппа пациентов, у которых данные препараты будут наиболее эффективными [24-27].

Особый интерес у специалистов сегодня вызывают мультиштаммовые пробиотики и синбиотики, оказывающие комплексное благоприятное действие при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР) и дисбиозе кишечника. Одним из таких комплексных продуктов является новый мультиштаммовый синбиотик Лактимак Форте, который совсем недавно был выведен на рынок Украины компанией «Маклеодс Фармасьютикалс Лтд».

Лактимак Форте – не имеющая аналогов комбинация трех биоэнтеросептиков (*Clostridium butyricum, Sacchromyces boulardii, Bacillus clausii*), двух штаммов лакто- и бифидобактерий, четырех штаммов пробиотических бактерий (*Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum*), относящихся к представителям нормальной кишечной микрофлоры, и пребиотиков – фруктоолигосахаридов.

Одна капсула препарата содержит *Lactobacillus acidophilus* – 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* – 1 млрд, *Sacchromyces boulardii* – 30 млн, *Bifidobacterium lactis* – 275 млн, *Bifidobacterium longum* – 10 млрд, *Clostridium butyricum* – 2 млн, *Bacillus clausii spores* – 2 млрд, фруктоолигосахаридов – 100 мг.

Лактимак Форте характеризуется уникальными комплексными клиническими эффектами: как биоэнтеросептик подавляет рост и развитие патогенной микрофлоры (бактерий, вирусов, грибов и их токсинов) за счет *S. boulardii, B. clausii, C. butyricum*; как пробиотик содержит бифидо- и лактобактерии, что позволяет нормализовать микрофлору кишечника; как пребиотик содержит фруктоолигосахариды, которые являются питательной средой для нормальной микрофлоры.

В каждой капсуле Лактимак Форте содержится 2 млрд спор *B. clausii*, которые обеспечивают микробный антагонизм – ингибирование роста золотистого стафилококка, энтерококков, *Clostridium difficile*, ротавирусов; синтезируют уникальный антисептик – диликолиновую кислоту; синтезируют каталазу и субтилизин, активизирующий рост лактобактерий; продуцируют амилазу и липазу, обеспечивающие поддержание метаболической активности и нормализацию процессов пищеварения; оказывают иммуномодулирующее действие и индуцируют выработку пищевой толерантности; характеризуются устойчивостью к действию антибиотиков.

Clostridium butyricum (2 млрд спор в капсуле), входящие в состав Лактимак Форте, продуцируют масляную кислоту – основной источник энергии для колоноцитов; синтезируют фосфолипиды мембран клеток; обеспечивают противовоспалительный эффект; предотвращают опухолевую дегенерацию колоноцитов.

Saccahromyces boulardi (30 млн лиофилизированных клеток) обеспечивают антитоксическое действие – обезвреживают клеточные и кишечные токсины, скапливающиеся в просвете кишечника; оказывают антисекреторное действие – уменьшают выраженность диареи; обладают трофическим действием на слизистую оболочку тонкой кишки; усиливают иммунную защиту вследствие повышения продукции иммуноглобулина А и других иммуноглобулинов; проявляют ферментативное действие – повышают выработку ферментов, расщепляющих углеводные компоненты пищи; уменьшают выраженность побочных эффектов антихеликобактерной терапии.

Лакто- и бифиодобактерии (*Bifidobacterium longum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis*) в комплексе с фруктоолигосахаридами в составе Лактимак Форте нормализуют пищеварение, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета, при *Helicobacter pylori*-ассоциированных кислотозависимых заболеваниях подавляют рост этого возбудителя. Данные штаммы пробиотических бактерий и пребиотики стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника, препятствуют возникновению дисбиоза, нормализуют состав каловых масс, предупреждают развитие гнилостных процессов и чрезмерное газообразование в кишечнике.

Лактимак Форте выпускается в форме капсул с замедленным высвобождением активных компонентов; их оболочка защищает микроорганизмы от соляной кислоты, желчи и термических факторов. Микрокапсулы содержат ядро из фруктополисахаридов, которые служат пищевым субстратом для бактерий, что обеспечивает их высокую выживаемость и адаптацию в кишечнике.

Данное уникальное сочетание компонентов Лактимак Форте обеспечивает многогранность его воздействия на организм человека.

Свойства каждого компонента, входящего в состав поликомпонентного синбиотика Лактимак Форте, хорошо изучены в ходе научных и клинических исследований (табл. 2). Благодаря тщательно подобранному составу компонентов, а также технологии производства капсул с замедленным высвобождением содержимого, которая является запатентованной разработкой компании «Маклеодс Фармасьютикалс Лтд», Лактимак Форте будет способствовать успешному восстановлению кишечной микробиоты при СРК, дисбиозе кишечника, возникшим на фоне различных заболеваний ЖКТ [9, 12].

Лактимак Форте рекомендуется применять по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 10-15 дней у взрослых и детей старше 6 лет.

Лактимак Форте как поликомпонентный синбиотик и биоэнтеросептик восстанавливает кишечную микрофлору, обеспечивает резистентность к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, повышает иммунную резистентность организма, способен модулировать и подавлять болевые импульсы, оказывая аналгезирующий эффект при абдоминальном болевом синдроме. Это дает патогенетическое обоснование наряду с лечением СИБР и дисбиоза кишечника применять данный пробиотик в сочетании с селективными спазмолитиками для купирования висцеральной боли у пациентов с ФГИР.

Список литературы находится в редакции.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології; **Д.О. Гонцарюк**, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості

Т.М. Христич

Вважається, що в розвитку хронічного панкреатиту (ХП) мають значення кілька механізмів. Так, порушення відтоку секрету внаслідок спазму чи органічного звуження сфінктера Одді, а також дискінезія дванадцятипалої кишки, посилення панкреатичної секреції під впливом гастроінтестинальних гормонів, підвищення концентрації жовчних кислот, вмісту білка в панкреатичному соку при одночасному зниженні секреції бікарбонатів призводять до розвитку захворювання, яке визначається як вторинний процес унаслідок гастроентерологічних проблем. Це підтверджується впливом рефлюксу жовчі та дуоденального секрету (що містять активовані ентерокіназою протеолітичні ферменти, жовчні кислоти, емульговані жири, бактерії) на виникнення ушкоджень паренхіми підшлункової залози (ПЗ) безпосередньо або через низку складних біохімічних реакцій, які значно активують ферменти ПЗ. Внаслідок цього через активацію А- і В-фосфоліпази, які знищують фосфоліпідний шар мембран і клітин, виникає коагуляційний некроз ацинарної тканини залози, а еластаза, крім того що розщеплює еластичний каркас судин, призводить до утворення геморагій. Поряд з цим активація калікреїну разом із каскадом імунних порушень викликає розвиток підвищеної проникності, набряку, запалення, а пізніше – склеротичних змін у ПЗ, екзокринної та ендокринної панкреатичної недостатності.

Роль обструкції у патогенезі ХП

Більшість учених вказує на патогенетичне значення внутрішньопротокової гіпертензії та інтрадуктального утворення білково-кальцієвих преципітатів. Механізми їх розвитку (на думку різних авторів) відрізняються [8]. Недостатній відтік панкреатичного соку в поєднанні з підвищеною концентрацією білка та в'язкістю секрету зумовлює його преципітацію з утворенням білкових «пробок», які частково або повністю обтурують різні відділи панкреатичних проток (гіпотеза великої протоки і гіпотеза малих проток), викликаючи виражений абдомінальний біль.

При хворобі великих проток характерним є постпрандіальне посилення болю, часто – інтенсивного характеру [46]. За відновлення відтоку панкреатичного вмісту вираженість болю достовірно зменшується [43]. У разі хвороби малих проток і при хронічному запаленні збільшується кількість рецепторів до фактора росту нервів (NGF), завдяки чому відбувається гіпертрофія та розростання внутрішньопанкреатичних нервів. Крім того, ушкоджується їх оболонка і підвищується чутливість до цитокінів, які секретуються. Виділено деякі медіатори, які відповідають за таку сенсибілізацію: трипсин, триптаза, субстанція Р, calcitinin generelated peptide, growth-associated protein 43, NGF, protease-activated receptor-2. Слід підкреслити, що абдомінальний біль може бути пов'язаний як зі змінами в ноціцептивних волокнах ПЗ, так і з імпульсами, що надходять зі стравоходу, шлунка або дванадцятипалої кишки (ДПК) при дисфункції сфінктера Одді.

У патогенезі обструктивного ХП значення має запалення або деформація великого сосочка ДПК (фатерового сосочка). Головною і найбільш частою причиною стриктури великого сосочка ДПК може бути стеноз, спричинений біліарним літіазом [19]. Біліарні конкременти блокують головну панкреатичну протоку, що призводить до гіпертензії у ній і розвитку гострого панкреатиту або при частковій обструкції – до розвитку хронічного рецидивуючого панкреатиту.

Тобто в клінічній практиці зустрічаються випадки, клінічна картина яких може бути пояснена як з точки зору теорії великої протоки, так і теорії малих проток. Згідно з теорією малих проток – теорією інтрадуктального літіазу (або теорією порушеної секреції), істотне значення має алкоголь, який підвищує вміст білка в панкреатичному секреті, збільшуючи його в'язкість [14] та призводячи до ушкодження епітелію з наступною атрофією і розвитком локального фіброзу або фіброзних рубців. Потім у тканині ПЗ, яка дренується ушкодженими протоками, з'являються паренхіматозні зміни, що можуть мати форму кістозного переродження або атрофії ацинарних часточок. Згодом через прогресування фіброзу, ділянка якого спочатку утворюється біля протоки, вона розповсюджується на всю часточку, заміщує ацинарну тканину і може призводити до хронічного кальцифікуючого панкреатиту, що клінічно проявляється нестерпним інтенсивним (при розвитку гострих атак) або постійним тупим абдомінальним болем.

Підставою для таких припущень є зниження концентрації літостатину у панкреатичному вмісті хворих на алкогольний ХП [50]. Є ще одна точка зору щодо ролі літостатину при ХП, а саме, коли в патологічних умовах локально активуються гастроінтестинальні зимогени, літостатин за участі протеаз перетворює розчинні форми білка S2-5 в нерозчинну форму S1 [21]. Ця теорія є досконалішою, ніж теорія про інгібуючу роль літостатину в нуклеації, випаданні кристалів кальцію в осад. У роботі О.О. Крилової (2016) на достатньому клінічному матеріалі (95 пацієнтів) показано зв'язок процесу утворення каменів зі співвідношенням між літостатином і лактоферином у крові хворих на ХП. Відомо, що специфічний білок панкреатичних каменів (pancreatic stone protein, PSP) – літостатин – становить всього 5% декретованого кальцію у розчинному стані. Отже, головна роль літостатину полягає не тільки в інгібуванні енуклеації, а й у агрегації та утворенні солей кальцію. Деякі автори вважають, що підвищення показників літостатину є протекторною реакцією, спрямованою на запобігання утворенню каменів у протоках і кальцифікатів у паренхімі ПЗ. Завдяки абсорбції білковими преципітатами лактоферин вважається основою для утворення панкреатичних каменів. Автор встановив, що показники літостатину та лактоферину у всіх пацієнтів із ХП підвищуються, але при диференційованому підході виявлена різниця. Так, у хворих із обструктивним і кальцифікуючим ХП рівень літостатину крові достовірно нижчий, ніж із фіброзуючими та кістозними процесами. Встановлено, що найнижчим є показник при кальцифікуючому ХП. Це свідчить про активність процесу каменеутворення в протоках і тканині ПЗ у цієї групи хворих. На увагу заслуговує той факт, що співвідношення літостатин/лактоферин при обструктивному ХП було найвищим (1,0), це може свідчити про наявність каменів у панкреатичній протоці. Із локалізацією каменів у паренхімі залози у хворих із кальцифікуючим панкреатитом частіше було пов'язане значення 0,6 та нижче. Більше підвищення показників лактоферину встановлено саме при обструктивному та кальцифікуючому ХП. Його рівень у 2 рази перевищував такий у пацієнтів із фіброзуючим та кістозним панкреатитом. Тобто при фіброзуючому та кістозному панкреатиті ймовірність кальцифікації та утворення кальцинатів низька [18]. Однак значення літостатину та лактоферину у виникненні ХП залишається до кінця не з'ясованим [44].

Іншими причинами обструкції можуть бути пухлини ПЗ (карциноми, кісти, ендокринні пухлини), а також пухлини великого сосочка ДПК, стеноз головної панкреатичної протоки (внаслідок перенесеного некротичного панкреатиту).

Блокада проток ПЗ різного порядку відбувається у хворих при атаці гострого панкреатиту на фоні мутації гена катіонічного трипсиногену. Отримано результати досліджень, які показали, що впродовж першого року після панкреонекрозу відбувається фіброз головки ПЗ. У більш пізні терміни, особливо за наявності протокової гіпертензії, цей процес поширюється на головну протоку [23].

Згідно з теорією дуоденопанкреатичного рефлюксу, первинним етапом розвитку панкреатиту є порушення між панкреатичною секрецією, тиском у головній панкреатичній протоці та ДПК, що зумовлює рефлюкс її вмісту в головну панкреатичну протоку, активацію в ній протеаз. Цим можна пояснити механізм розвитку гострого панкреатиту аж до виникнення поліорганної недостатності або поліорганної дисфункції [15]. Рефлюкс може бути нетривалим, незначним за об'ємом, і в цьому випадку неможливо відповісти на питання, чи виникає внутрішньопротокова активація протеаз. Тим не менш, якщо тиск у ДПК значно вищий, ніж у головній панкреатичній протоці (що клінічно проявляється блюванням або виникненням дуоденостазу, динамічної кишкової непрохідності), то вірогіднішими механізмами можна вважати рефлюкс і активацію протеаз [9, 38].

Ролі хронічної дуоденальної недостатності при дуоденостазі присвячена значна кількість наукових досліджень, у тому числі робота Я.М. Вахрушева та співавт. (2017). Встановлено, що дуоденостаз сприяє тяжчому перебігу ХП. При тривалому перебігу ХП у зв'язку із запальним процесом утворюються спайки, що деформують ДПК і згодом впливають на підвищення внутрішньодуоденального тиску. Диференціальною ознакою дуоденостазу є гіперперистальтика та феномен манної крупи, тоді як при ізольованому ХП частіше виявляють дуоденогастральний жовчний рефлюкс. Крім того, у пацієнтів із ХП та дуоденостазом підвищується рівень гастрину, секреція інсуліну та соматотропного гормону, знижується рівень С-петиду [1]. Можливо, це зумовлено порушенням гастроінтестинальної регуляції.

У патогенезі обструктивного панкреатиту певне місце займає наявність аберантної (додаткової) ПЗ, яка викликає дуоденальну дистрофію. Дуоденальна дистрофія – це патологічна зміна стінки ДПК, зумовлена хронічним запаленням ектопованої в неї тканини ПЗ. Дуоденальна дистрофія становить собою фіброзне потовщення стінки ДПК з утворенням кіст у її м'язовому і/або підслизовому шарі. Саме прогресування ХП в ортотопічній ПЗ формує дуоденальну дистрофію. Однак є інформація про іншу послідовність розвитку дуоденальної дистрофії, коли прогресування ектопічного панкреатиту у вертикальній частині ДПК може спричинити стискання головної панкреатичної протоки. У такому випадку панкреатит перебігає з ураженням головки ПЗ і розглядається як ускладнення дуоденальної дистрофії [4].

Роль ураження паренхіми ПЗ у патогенезі ХП

Припускають можливість прямого патологічного впливу на клітини екзокринної паренхіми [8]. Це – теорія первинного клітинного ушкодження (теорія активації ферментів). Вона ґрунтується на тому, що клітинне ушкодження індукує активність лізосомальних ферментів і ліпідпероксидази, яка сприяє підвищенню концентрації вільних радикалів кисню. За цих умов при загостреннях і атаках у хворих на панкреатит передчасно активуються панкреатичні проферменти. Активовані ферменти створюють умови для деструкції клітин паренхіми залози, прогресування фіброзу та розвитку обструкції (обструкція є вторинною відносно процесів розвитку локального фіброзування) [29]. Вважається, що при розщепленні аргініну та ізолейцину (які виконують загальні функції та захищають внутрішньопорожнинний матрикс до повноцінної регенерації протокових структур) трипсином формуються ниткоподібні структури (фібрин) [41]. Цей процес не діє на неушкоджену тканину ПЗ. Отже, необхідним

фактором для реалізації первинного ушкодження є «поломка» механізмів самозахисту органа.

Теорія аутоактивації трипсиногену дозволила припустити, що цей процес є унікальною особливістю саме людського трипсиногену, оскільки він активується звичайним шляхом при низьких значеннях pH та виникає тільки при блокаді секреції та підвищенні концентрації трипсину. Існує дві лінії захисту, які регулюють цей процес. Перша лінія – це панкреатичний секреторний інгібітор трипсину, який блокує активність трипсину і його рівні залишаються низькими. У випадках надмірної активації трипсиногену можливості інгібітора трипсину виснажуються, і запускається каскад активації гастроінтестинальних ферментів. Друга лінія захисту представлена трипсином, який за рахунок механізму зворотного зв'язку гідролізує зв'язок, що з'єднує дві кулеподібні ділянки в рецепторі 122H, N291 інших молекул трипсину. Припускають, що саме передчасна активація трипсину є основною у розвитку панкреатиту і його рецидивів у людини.

При надмірній активації трипсиногену мутована ділянка рецептора 122H трипсину змінена, він не може інактивуватися і зумовлює запуск каскаду активації ферментів, аутодеструкцію паренхіми ПЗ і як результат – розвиток панкреатиту [32]. За цією теорією, мутація генів катіонічного трипсиногену (SPINK1) і панкреатичного інгібітора трипсину видозмінює перебіг хвороби, можливо, за рахунок зниження порога реалізації дії інших генетичних факторів, навколишнього середовища [53], а можливо – інших механізмів. Так, SPINK1 може повністю блокувати трипсин у тканині ПЗ тільки тоді, коли рівень трипсину низький (оскільки він синтезується в 20 разів меншій кількості, ніж трипсин). При інтенсивній активації трипсиногену SPINK1 не може його блокувати. У такому випадку трипсин та інші трипсиноподібні ферменти лізують поліпептидний ланцюг, об'єднуючи обидві субодиниці трипсину у місці з'єднання аргініну з лізином (у положенні 117). Каскад активації панкреатичних ферментів та аутоліз ПЗ продовжуються. При мутації SPINK1 (N291) знижується ступінь інактивації трипсину навіть у разі впливу алкоголю. Крім того, така мутація може формувати розвиток спадкового панкреатиту вже у дітей.

Отже, згідно з теорією активації хемокінів, патофізіологічні механізми проявляються на рівні ацинарних клітин, у яких відбувається активація трипсиногену і блокування секреції ферментів. Згодом дуже швидко (за декілька хвилин) виділяються радикали кисню, викликаючи оксидативний стрес, ушкодження мембран клітинних органел і мембран самих ациноцитів [17]. При цьому механізм перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків виснажує внутрішньоклітинні антиоксидантні системи, зменшує вміст відновленого глутатіону, вітамінів А, Е, С, переміщення ядерного фактора к-В у ядро [31].

При гострому процесі за годину відбувається транскрипція прозапальних цитокінів – інтерлейкіну (ІЛ)-1, -6, -8, фактора некрозу пухлини і міжклітинних молекул адгезії – з подальшою внутрішньоклітинною транскрипцією таких хемокінів, як моноцитхемотаксичний білок-1 (MCP-1), інтерфероніндукувальний білок тощо [11]. Інтенсивність розвитку цих реакцій визначає характер відповіді імунної системи і клінічний перебіг захворювання.

Так, при атаці хронічного рецидивуючого панкреатиту (як і при гострому панкреатиті) у відповідь на причинні фактори, ферментемію, ендо- й екзотоксемію, неконтрольованість вільнорадикальних процесів, на активацію протеазного механізму [38], патологічної імунної відповіді на цитокіновому рівні, активації білків гострої фази, порушення коагуляційної рівноваги в системі гемостазу, а також на парадоксальний дефіцитно-вазоконстрикторний рівень вазопресину та рефрактерну вазодилатацію може виникнути генералізована гіперзапальна реакція – синдром системної запальної відповіді (синдром поліорганної дисфункції, як її розуміють хірурги). Летальність при такому перебігу становить до 30% внаслідок некротичного характеру ушкодження. Клінічними проявами при цьому є лихоманка більше 38 °С або гіпотермія менша за 36 °С; тахікардія (частота серцевих скорочень >90 за 1 хв); тахіпное (частота дихальних рухів >20 за 1 хв або парціальний тиск CO_2 <32 мм рт. ст.); лейкоцити крові $>12\times10^9$/л, або $<4\times10^9$/л, або наявність незрілих форм клітин >10%, що потребує невідкладної госпіталізації у відповідні стаціонарні умови [16].

Надмірна інтенсифікація пероксидації ліпідів спричиняє порушення мікроциркуляції, обмінних процесів, розвиток гіпоксії, що ще більше активізує такий процес, напружуючи та виснажуючи функціональні можливості антиоксидантної системи захисту [30]. Слід відзначити, що мікроциркуляторні зміни [26] і дисбаланс антиоксидантної системи захисту займають одне з пріоритетних місць у патогенезі ХП [32]. Літературні джерела засвідчують, що це є важливою ланкою патогенезу ХП і може бути пов'язане зі зниженням активності цитохром С-оксидази [1]. За даними Л.В. Винокурової та співавт. (2012), дуже важливими клінічними критеріями загострення ХП, активності процесу є значно підвищені показники малонового альдегіду та оксиду азоту. За фізіологічних умов оксид азоту виступає в ролі фізіологічного регулятора, але при запаленні стимулює вазодилатацію та локальне запалення в органі [2]. При цьому виникають значні порушення у системі згортання-протизгортання, що може призводити до зростання апоптотичної активності в тканині ПЗ [14]. Вважають, що протеази, які походять від клітин запального інфільтрату, активуючись, беруть участь у коагуляції та фібринолізі.

Ступінь системних порушень гемостазу (особливо у разі гострого перебігу) варіює від субклінічної коагуляції до блискавичного дисемінованого внутрішньосудинного згортання, що характеризується множинними системними мікросудинними тромбозами та профузними кровотечами з різних ділянок. Значне зниження фібринолітичної активності у хворих із загостренням ХП може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків у системі гемомікроциркуляції та розвиткові внутрішньосудинного мікрозгортання крові, а за прогресування патологічного процесу в ПЗ – порушувати місцевий кровообіг із подальшим наростанням гіпоксії, проникності клітинних мембран, деструкції ацинарних клітин і вивільненням панкреатичних ферментів у системний кровообіг [13]. На думку деяких авторів, це обтяжує ушкодження, замикаючи порочне коло у фібротизації паренхіми ПЗ із розвитком екзо- й ендокринної недостатності аж до проявів мальдигестії та мальабсорбції [6].

Отже, у разі загострення ХП (при атаці рецидивуючого ХП) або при гострому панкреатиті деструкція паренхіми ПЗ відбувається через вплив активних форм кисню, оксиду азоту та прозапальних цитокінів [3, 49]. Абдомінальний біль при цьому може бути переймистим, короткочасним або тривати до кількох діб, може бути інтенсивним і часто торпідним до анальгетиків, навіть наркотичних.

Але при ХП (який не є рецидивуючим) такі процеси часто відбуваються латентно, тому синдром зміненої імунної відповіді стали називати «синдром малоінтенсивної хронічної запальної реакції» (або «синдром низькоінтенсивної хронічної запальної відповіді», «синдром хронічного системного запалення»). Запалення при цьому має латентний перебіг і морфологічно відповідає моноцитарно-інфільтративному типу [6]. Загострення не сприяє виникненню клінічних проявів, оскільки розповсюджений фіброз (навіть не дифузний) і атрофія залози обмежують розвиток вираженого оксидативного процесу й активацію трипсину (через недостатність трипсиногену або фіброзні структурні зміни ПЗ).

Важливо, що і в фазі загострення, і в фазі ремісії мононуклеари виділяють фібронектин, внаслідок чого фіброзуючий процес персистує. Підтвердженням тому є дані численних проспективних клінічних досліджень, які вказують, що за 10-14 років перебігу ХП больовий синдром еволюціонує від наростаючого до стабільного і навіть повністю відсутнього [48]. B.M. Yoo та співавт. (2005) вважають, що оксидативний стрес є пусковим фактором і у розвитку хронічної малоінтенсивної реакції, оскільки порушує захисну функцію антиоксидантної системи (АОС) [47]. Роль компонентів АОС-захисту неоднозначна на різних етапах розвитку запального процесу. На висоті загострення (запалення) провідна роль належить плазмовим компонентам АОС, зокрема церулоплазміну, який набуває здатності нейтралізувати пероксиди, що в надлишку накопичуються в умовах гострофазової відповіді, і корелює із рівнем інших гострофазових маркерів (С-реактивного білка – СРБ, ІЛ-6). Мембранні антиоксиданти також беруть участь у регуляції рівня ПОЛ, але на другій лінії захисту (у період зниження запального процесу) [51]. Третя лінія захисту представлена глутатіонзалежними ферментами.

Посилення процесів ПОЛ при ХП пов'язане не тільки з аутолізом паренхіми ПЗ, а й з гіпоксією, ішемією органа, стресовим впливом на тлі дефіциту антиоксидантів [25]. У таких випадках виникає порочне коло: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів ПОЛ та окисної модифікації білків, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментів АОС-захисту, що і надалі зумовлює посилення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах [6, 45]. Оскільки продукти ПОЛ порушують синтез білків, змінюють проникність судин і характер запальної реакції, можна припустити, що виникає нерегульована модифікація білків і втрата їх біологічної активності, а також поява патологічних метаболітів [52]. Це викликає метаболічну (ендогенну) інтоксикацію організму, зумовлюючи велику кількість внутрішньоклітинних змін, зокрема апоптоз [35].

На 49-ій зустрічі Європейського клубу панкреатологів (2017) англійські вчені виступили з доповіддю «Системне запалення та його вплив на якість життя». У 220 пацієнтів вивчали зв'язок рівня прозапальних цитокінів крові з різними симптомами захворювання та якістю життя. Високі показники ІЛ-6 у крові асоціювалися з інтенсивністю болю. Зменшення рівня ІЛ-8 поєднувалося зі зниженням фізичних та соціальних функцій, порушенням когнітивних функцій. Підвищення рівня ІЛ-16 асоціювалося з вищою частотою нудоти, блювання, зниженням апетиту. Відмічено, що достовірне погіршення загального здоров'я асоціювалося зі зниженням індексу маси тіла. Алкогольна етіологія корелювала з підвищенням почуття провини.

Роль СРБ у патогенезі ХП

Первинним механізмом розвитку синдрому малоінтенсивної хронічної системної запальної реакції може бути постійно підвищена концентрація СРБ, а також інших білків (що реагують на запалення або ушкодження із певною активністю), їх рівень контролюється ІЛ-6, -1 та фактором некрозу пухлини [28].

Комплекс СРБ із хроматином після їх зв'язування активує систему комплементу і знищує ядра, блокує продукцію медіаторів запалення, бере участь у регуляції функції імунокомпетентних клітин, призводячи через апоптоз до фіброзу тканини ПЗ [35]. СРБ, виступаючи тригерним механізмом активації багатьох неспецифічних реакцій, які беруть участь у хронізації та прогресуванні ХП, надалі стає сполучною та регулювальною ланкою цих механізмів, залучаючи їх до розвитку хронічного синдрому системної відповіді на запалення із відповідною симптоматикою ХП, частіше в'ялого перебігу. На основі інформації про значущість СРБ у патогенезі та перебігу синдрому системної запальної відповіді як біологічного процесу формується думка, що СРБ-пентамер і СРБ-мономер виконують різні фізіологічні (або патофізіологічні) функції, мають різну біологічну активність і значення в проявах клінічної симптоматики, в тому числі і в мінімізації запальних симптомів і синдромів. Встановлено, що СРБ-пентамер і СРБ-мономер можуть реалізовувати прозапальну активність різними шляхами (швидким і повільним). Можливо, патогенез латентного перебігу ХП і зумовлюється повільним шляхом розвитку низькоінтенсивного хронічного запалення і може визначати особливості симптоматики захворювання, які необхідно вивчати. В.М. Титов та співавт. (2008) припустили, що велика індивідуальна розкиданість концентрації СРБ визначена відповідними генами. Підтвердженням можуть слугувати дослідження гомозиготних фенотипів ТТ, СС і гетерозиготного фенотипу ТС, виявлених методом полімеразної ланцюгової реакції після введення суспензії з ліпополісахариду.

На думку авторів, саме генетично детерміновані особливості регуляції СРБ визначають індивідуальні

Продовження на стор. 50.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології; **Д.О. Гонцарюк**, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості

Продовження. Початок на стор. 48.

ознаки відповіді імунної ланки при впливі ендогенного або екзогенного патогенного фактора. Таке припущення підтверджується тим, що при варіанті CC (порівняно з гомозиготним фенотипом TT) рівень ІЛ-6 був у 2 рази вищим, а фактора некрозу пухлини – у 4 рази, що визначає гостроту перебігу захворювання. Втім концентрація СРБ значно підвищувалася при фенотипі TT.

У розвитку хронізації запалення значну роль відіграє здатність СРБ взаємодіяти з клітинами імунної системи, які визначають характер сили імунної відповіді. Встановлено, що пропорційно до концентрації СРБ (вторинного месенджера запалення) в плазмі крові відбувається активація клітин пухкої сполучної тканини, що реалізують характер індивідуальної імунної відповіді [36]. Крім того, вільні радикали активують синтез молекул адгезії клітин на поверхні моношару (внутрішньоклітинні та судинні молекули) і вихід клітин гематогенного походження (моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів) із внутрішньосудинного середовища у тканини *per diapedesis* [28], підтримуючи латентний характер системного хронічного запалення, що трактується клініцистами як нестійка або стійка клінічна ремісія.

Роль імунної відповіді в патогенезі ХП

У разі затримки або послаблення процесів регулювання апоптозу при панкреатичних атаках може розповсюджуватися аутолітичний процес. Ступінь накопичення вторинних метаболітів визначає перебіг захворювання, розвиток його ускладнень і прогноз [21]. При тяжкому перебігу ХП у центроацинарних клітинах виявляють ІЛ-8 і ядерний антиген мРНК-ENA78. При латентному перебігу та середній тяжкості ХП алкогольної етіології в ацинарній тканині експресується протеїн хемотаксису моноцитів-1 – месенджер мРНК у центроацинарних клітинах, ендотеліоцитах, фібробластах, макрофагах, Т-лімфоцитах (що може не супроводжуватися клінічними проявами). Іноді вони експресуються і в нервах (що зумовлює наростаючий характер абдомінального болю і потребує диференціації від раку ПЗ). Отже, тяжкість і перебіг ХП залежать від ступеня інтоксикації та неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді системи імунітету. У хворих з обструктивним ХП найзначніші відхилення характерні для рівнів загальних CD3+, CD4+ Т-лімфоцитів, цитотоксичних CD8+ Т-клітин. При кальцифікуючих процесах діагностично найбільш значущим показником є рівень CD4+ Т-лімфоцитів, порівняно з CD3+, CD8+ Т-лімфоцитами. У хворих із фібротичними та кістозними ушкодженнями найбільш значущим показником є рівень CD4+ Т-лімфоцитів, індекс імунорегуляції CD4+/CD8+. Тобто при обструктивному та кальцифікуючому ХП клітинний імунітет значно порушений. Активація гуморальної ланки імунітету і повноцінна імунна відповідь частіше характерні для обструктивного та кальцифікуючого ХП. При фіброзуючому та кістозному процесах імунні розлади значно виражені, а повноцінна імунна відповідь не визначена [19].

С.І. Іващук та співавт. (2017) дослідили залежність рівня клітинної реактивності, ступеня тяжкості інтоксикації при загостренні ХП від поліморфізму генів (а саме – *CFTR* (dF508, rs 113993960), *PRSS1* (R122H, rs111033565), *IL-4* (C-590T, rs 2243250) і *TNF-α* (G-308A, rs 1800629)). Встановлено важливе значення NN-генотипу гена *CFTR* у рівні клітинної реактивності (її активації) та нейтралізації токсичних речовин. На деалергізацію організму впливають і NN-, і NM-генотипи, але більшого значення набуває NM-генотип (він є активнішим інгібітором гіперчутливості системи імунітету, ніж NN-генотип). Важливо, що у носіїв GA-генотипу гена *PRSS1* спостерігається ефективніше підвищення клітинної реактивності у відповідь на бактеріальні токсини та продукти розпаду клітин ПЗ, а паралельно слабко розвиваються алергічні реакції. Найтяжчий ступінь інтоксикації при гіпореактивності та максимальній лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- й ендотоксинів відзначався у носіїв TT-генотипу гена *IL-4* [11]. Отримані результати можуть пояснювати певні клінічні прояви та прогноз перебігу захворювання, а також визначати тактику лікування.

Окремо постає питання про роль імунної системи у розвитку аутоімунного панкреатиту. В останнє десятиліття інтенсивно розробляється його патогенез. Концепцію аутоімунного панкреатиту запропоновано у 1995 р. K. Yoshida [41]. Аутоімунний панкреатит – це особлива форма ХП, яка клінічно характеризується частим розвитком обструктивної жовтяниці, перебігає зі збільшенням або без збільшення розмірів ПЗ; гістологічно – з перидуктальною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та муароформним фіброзом; терапевтично – зі швидкою та вираженою відповіддю на введення кортикостероїдів. У 2001 р. термін «аутоімунний панкреатит» отримав міжнародне визнання. Раніше це захворювання мало такі назви: неалкогольний ХП із деструкцією панкреатичних проток, лімфоплазмоцитарний склерозуючий панкреатит, хронічний склерозуючий панкреатит, псевдотуморозний ХП, ХП зі звуженням головної панкреатичної протоки, ідіопатичний протоковий ХП.

Серед запропонованих гіпотез патогенезу аутоімунного ХП виділяється концепція про те, що тригером розвитку захворювання є антигенне ушкодження панкреатичних проток або ацинарних клітин, особливо аберантна експресія HLA-DR. При цьому CD-4E-лімфоцити можуть розпізнавати комплекс HLA II класу й антигенні пептиди, гомологічні карбоангідрази II або лактоферин із подальшою реалізацією хелперної або цитотоксичної функції, індукуючи апоптоз. У 2000 р. K. Okazaki та співавт. висловили припущення, що у патогенезі захворювання лежать аутоімунні реакції, спрямовані проти карбоангідрази II та лактоферину [38]. Підтвердженням тому були дані інших досліджень, у яких встановлено, що блокада TGF-сигнальної системи має аутоімунне походження, яке підтверджувалося ефективністю терапії кортикостероїдами. Друга гіпотеза запропонована у 2010 р. G. Kloppel та співавт. [39]. Дослідники припустили, що аутоімунний панкреатит є проявом імунозалежної системної патології, яка характеризується дифузною або вогнищевою запальною інфільтрацією ПЗ та інших уражених органів і тканин плазматичними клітинами. Вони експресують IgG4 з наступним розвитком облітеруючого флебіту й фібросклерозу відповідних органів, що супроводжується підвищенням рівня IgG4 у сироватці крові. Захворювання перебігає з різним ступенем агресії, ураженням одного органа (ПЗ) або мультисистемними ураженнями (частіше – холедоха). Для діагностики важливим є поєднання панкреатиту не тільки зі склерозуючим холангітом, який перебігає зі стенозом термінальної частини холедоха (що проходить через головку ПЗ), а й зі склерозуючим сіалоаденітом, синдромом Шегрена, аутоімунним тиреоїдитом, виразковим колітом і термінальним ілеїтом (хворобою Крона). Його складно диференціювати від раку ПЗ, оскільки має подібну клінічну картину з підвищенням вмісту онкомаркера CA 19-9.

Роль трофологічної недостатності у патогенезі та перебігу ХП

Є й інший варіант перебігу та патогенезу ХП, особливо при фіброзі ПЗ, – виникає трофологічна недостатність та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутрієнтів, їх абсорбцією, що може викликати тяжкі розлади обміну речовин з акцентом на недостатності такої амінокислоти, як таурин. Амінокислота підвищує холесекреторну функцію та кон'югацію токсичних жовчних кислот, сприяє запобіганню набряковим процесам у печінці шляхом внутрішньоклітинної затримки калію та репарації шляхом участі у синтезі білка. Тобто у хворих на ХП із трофологічним синдромом дефіцит таурину порушує гідроліз жирів, білків і визначає ступінь мальдигестії. До того ж, дефіцит цієї амінокислоти негативно впливає і на психічний стан хворих.

Розвиток трофологічної недостатності є наслідком зниження функції ПЗ, тобто порушується синтез і секреція травних ферментів, гормонів, які регулюють обмін вуглеводів, жирів, білків. Така тенденція спостерігається при всіх клінічних варіантах перебігу захворювання. Сидром первинної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ зумовлений зменшенням маси ацинарних клітин, що функціонують, через фіброз та атрофію. Але таке може бути і внаслідок пухлинних процесів, обструкції каменями, в'язким секретом. Це характерно для пізніх стадій ХП (абсолютна первинна недостатність). При патології великого дуоденального сосочка виникає відносна панкреатична недостатність. При цьому у ДПК надходить достатня кількість панкреатичних ферментів, але вони не беруть адекватної участі у травленні (через недостатню активацію, інактивацію тощо). У разі трофологічного синдрому гальмується синтез інгібіторів трипсину, ензимів, зимогенів. Сповільнення синтезу інгібіторів трипсину не виключає інтрапанкреатичну активацію ферментів та атаку панкреатиту, що погіршує перебіг, тяжкість захворювання, інтенсифікує формування синдрому мальабсорбції. Доведено, що ступінь трофологічної недостатності корелює з вираженістю гіпотрофії ендокринного апарату ПЗ та рівнем секреції інсуліну (цукровий діабет при цьому стає незворотним).

Роль ентеропанкреатичного синдрому в патогенезі ХП

На тлі зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, дисбіозу товстої кишки важливе значення надається наявності ентеропанкреатичного синдрому. Порушення глибини травлення у ДПК та інших відділах тонкої кишки сприяє надходженню до кишки залишків їжі, яка не підготовлена до утилізації. Тобто у разі ферментативної недостатності при ХП гідроліз харчових нутрієнтів під дією тонкокишкових і панкреатичних ферментів є недостатнім, що зумовлює надходження до товстої кишки недостатньо перетравлених білків. Внаслідок цього активується протеолітична мікрофлора, вона забезпечує активацію процесів гниття, утворення великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптопуринів, індолу, скатолу). Такі процеси призводять до дисбіозу з розвитком не тільки хронічного низькоінтенсивного запалення, а й до зниження противірусного та протипухлинного імунітету, гіповітамінозів. Ранні клінічні симптоми гіповітамінозів B_1 і B_6 з боку травної системи проявляються зниженням апетиту, нудотою, закрепами. З боку нервової системи клінічними симптомами є головний біль, дратівливість, порушення пам'яті, сонливість. Крім того, у частини хворих на ХП (наприклад, ХП алкогольного генезу) підвищується проникність кишки, що сприяє транслокації ліпополісахариду грамнегативних ентеробактерій у загальний кровообіг. Через це ушкоджується тканина печінки та легень. Підтверджують такий висновок експериментальні дослідження, результати яких засвідчують утворення великих везикул, наявність незрілих зимогенних гранул, різке розширення ендоплазматичного ретикулуму ацинарних клітин [22].

Роботи останніх десятиліть показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність через активність ліпополісахариду, це може викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із toll-рецепторами, а саме з TLR4. Зниження кількості TLR4 зменшує ожиріння, викликане інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR2, його дефіцит спричиняє розвиток діабетичної нефропатії, діабетичних васкулопатій.

Відмічають також підвищення частоти ожиріння, ранні прояви метаболічного синдрому [47] та розвиток

атеросклеротичних процесів і неклінічних форм ішемічної хвороби серця в осіб молодого віку. Сьогодні ми можемо говорити про множинність захворювань [25] на тлі ожиріння вже в підлітковому віці (у тому числі і неалкогольної жирової хвороби печінки та ПЗ [21]), тим більше у людей старших 30 років. При цьому харчування є ключовим механізмом моделювання кишкового мікробіому, що важливо для формування стратегії медичної реабілітації. Саме функція мікробіоти важлива як функція «метаболічного органа», який впливає на енергетичний гомеостаз і контроль маси тіла у таких випадках. На сучасному етапі в цьому напрямку з метою удосконалення стратегії і тактики лікування ХП працює колектив ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ».

Роль порушення ендокринної функції у розвитку та прогресуванні ХП

Слід відзначити, що транзиторна гіперглікемія розвивається як при гострому панкреатиті, так і при загостренні хронічного. Це пояснюється набряком ПЗ, інгібуючим впливом трипсину на продукцію інсуліну. При усуненні гостроти процесу рівень глюкози частіше за все нормалізується. При наявності ХП до 3 років розвивається глікемія натще, від 3 до 5 років частіше встановлюється порушення толерантності до глюкози. Якщо ХП наявний довше ніж 5 років, може розвинутися панкреатогенний цукровий діабет. Отже, при збільшенні терміну захворювання на ХП спостерігається збільшення частки розповсюдженості цього типу ЦД.

Вважається, що причиною панкреатогенного цукрового діабету може бути ушкодження острівцевих клітин ПЗ, порушення травлення, секреції інкретину. Це спричиняє зменшення вивільнення інсуліну із бета-клітин, які залишилися. Крім того, у таких випадках відбувається деструкція клітин, які секретують глюкагон, панкреатичний поліпепид, що призводить до складного порушення метаболізму, в тому числі до панкреатогенного цукрового діабету (ЦД 3с типу). У західній популяції розповсюдженість ЦД 3с типу становить 5-10%. Цей стан недооцінюється і неправильно діагностується.

На сьогодні запропоновано такі діагностичні критерії ЦД 3с типу: наявність екзокринної панкреатичної недостатності за визначенням фекальної еластази; патологічна візуалізація ПЗ (сонографічні дослідження, магнітно-резонансна, комп'ютерна томографія); відсутність аутоімунних маркерів. Визначено і малі критерії: відсутність секреції панкреатичного поліпептиду, порушення секреції інкретину (аналоги глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори дипептидилпептидази); відсутність інсулінорезистентності; порушення функції бета-клітин, співвідношення С-пептид/глюкоза, низькі рівні жиророзчинних вітамінів.

Додатковим діагностичним тестом може бути оцінка відповіді панкреатичного поліпептиду на інсулін-індуковану гіпоглікемію, секретин-інфузію або вживання харчових сумішей. Відсутність панкреатичного поліпептиду дає змогу диференціювати ЦД 3с типу (панкреатогенний цукровий діабет) від раннього ЦД 1 та 2 типів (для останнього характерне підвищення показників панкреатичного поліпептиду). Але такі дослідження ще не впроваджені в клінічну практику.

Роль коморбідності деяких захворювань внутрішніх органів у патогенезі ХП

Перебіг ХП переважно не є ізольованим, що потребує поглиблення знань про патогенетичні ланки при поєднаній патології та розробки ефективних лікувальних і профілактичних заходів. Частим є поєднання ХП та ішемічної хвороби серця, у тому числі при хронічній серцевій недостатності.

Результати національного ретроспективного когортного аналізу (проведений у Данії), опубліковані у 2014 р., продемонстрували достовірне підвищення смертності хворих на ХП унаслідок серцево-судинної патології. Встановлено, що у більше ніж 10% пацієнтів впродовж 8 років спостереження виникали кардіоваскулярні події (великі – інфаркт міокарда, інсульт, периферичні кардіоваскулярні події – артеріальний тромбоз, переміжна кульгавість). Вони асоціювалися з ферментативною недостатністю ПЗ, артеріальною гіпертензією, курінням, надмірним вживанням алкоголю, ЦД, трофологічною недостатністю (дефіцит ліпопротеїдів високої щільності, аполіпопротеїну А-1, дефіцит вітаміну D; мікронутрієнтів, запальний синдром, асоційований з мальнутрицією).

У свою чергу болгарські вчені виявили у 26,5% хворих на ХП дисліпідемію з підвищенням рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. У 46,3% обстежених встановлено кардіоваскулярний ризик, який був високим у чоловіків з раком ПЗ [8].

Поєднання поліорганних порушень негативно позначається на клінічному перебігу усіх захворювань. У розвитку хронічної запальної реакції при ХП й атеросклеротичному процесі в судинах при ішемічній хворобі серця значення надається впливу оксидативного, карбонільного та нітрозольного стресу, гіпоксії, ендотоксикозу, хронічній малоінтенсивній генералізованій запальній реакції через активацію цитокінової ланки, білків гострої фази запалення, порушення гемостазних механізмів. Вони викликають латентний синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (що також відіграє важливу роль у патогенезі обох захворювань), спричиняючи розвиток ангіогенезу, апоптозу і заключної стадії запалення – фіброзу [8].

На сьогодні деякі автори виділяють СРБ як імуномодулятор, пов'язаний не тільки з цитокіновою ланкою запалення, а й з оксидом азоту (який може за певних умов посилити вільнорадикальні процеси) і ліпопротеїдами дуже низької щільності, апоЕ-білком. Однією з ланок прогресування обох захворювань вважається прогресуюча ендотеліальна дисфункція, яка є фактором ризику виникнення у таких хворих кардіоваскулярних подій.

Отже, вказані вище ланки патогенезу можуть бути задіяні як при ізольованому ХП, так і при ХП у поєднанні з ішемічною хворобою серця. За літературними даними, клінічна картина ХП у пацієнтів з ішемічною хворобою серця стерта і частіше характеризується диспанкреатизмом, однак у третини реєструють виражені загострення рецидивуючого ХП або ХП, що може бути пов'язаний із ліпідним дистрес-синдромом.

В останні роки в клініку внутрішніх хвороб введено термін «ліпідний дистрес-синдром», патогенетичними ланками якого є дисліпідемія та гіпертригліцеридемія. Вважається, що ліпідний дистрес-синдром має включати і такі захворювання: ішемічна хвороба серця, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба, ліпогенний панкреатит. Вони об'єднуються спільними патогенетичними механізмами – ліпідним дисбалансом, інсулінорезистентністю, ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД, дисметаболічною формою ХП тощо. Гіпертригліцеридемія понад 11,3% ммоль/л є третьою за частотою причиною розвитку панкреатиту після зловживання алкоголем і жовчнокам'яної хвороби. Певну роль у патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів відіграють обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот. Вони утворюються через інтенсивний гідроліз тригліцеролів під впливом ліпази. Зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності, аполіпопротеїну В певним чином впливають на регулювання сталості вуглеводного обміну. Так, доведено факт, що ліпопротеїди низької та дуже низької щільності знижують секрецію в острівцях Лангерганса. Контрінсулярний ефект характерний і для аполіпопротеїну В, який має спільні антигенні детермінанти і може конкурувати за специфічні інсулінові рецептори.

У роботі К.В. Ферфецької (2017) простежена залежність клінічних проявів, показників ліпідограми від поліморфізму Ins/Del гена *Apo-B* та досліджені ризики появи ХП, ЦД 2 типу й ожиріння з урахуванням алельного стану гена *Apo-B*. Перебіг ХП при коморбідності з ожирінням та ЦД 2 типу супроводжується підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо холестерину ліпопротеїдів низької щільності у носіїв DelDel-генотипу гена *Apo-B* порівняно з такими у носіїв генотипів Ins/Ins та Ins/Del. За характером алельного розподілу поліморфізму Ins/Del гена *Apo-B* домінує «дикий» Ins-алель над Del-алелем. Наявність Del-алеля (генотипи InsDel, DelDel) підвищує ризик гіпертонічної хвороби у 3,75 раза, анемічного синдрому – у 4,50 раза, хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 раза. Автором підтверджено, що поєднання ХП з ожирінням та ЦД 2 типу призводить до тяжчого перебігу захворювань. Це проявляється інтенсивним хронічним системним низькоінтенсивним запаленням, інсулінорезистентністю та атерогенною дисліпідемією. Отже, зазначене вказує на клінічну та соціальну значущість вивчення питань діагностики, перебігу ХП, лікування та реабілітації хворих, у тому числі за наявності супутньої ішемічної хвороби серця, синдрому дисліпідемії.

Роль лікарських засобів у патогенезі ХП

У клінічній практиці зустрічається медикаментозний панкреатит, який має свій патогенез. Вважається, що механізмами можуть бути імуносупресивна, цитотоксична, метаболічна та вазопресорна дія препаратів, здавлювання вірсунгової протоки, тромбоз судин ПЗ, пряма токсична дія препаратів [5]. Наступним механізмом може бути ідіосинкразія, вона є негативним патогенетичним механізмом і припускає розвиток побічної дії на фоні використання стандартного дозування. Таке можуть викликати діуретики, кортикостероїди, сульфаніламіди, метронідазол, 6-меркаптопурин, азатіоприн, саліцилати, протитуберкульозні препарати.

Залежно від механізму виникнення реакції ідіосинкразії виділяють:

- імунно-опосередковану реакцію гіперчутливості;
- реакцію індивідуальної підвищеної чутливості неімунного типу, яка часто виникає унаслідок індивідуальних генетичних особливостей метаболізму лікарських препаратів;
- ідіосинкразію, яка прямо впливає на ті органи й системи, лікування яких не було передбачено;
- ішемічну (у разі призначення азатіоприну), при тромбозі судин ПЗ;
- ендокринну – гіперкальціємія унаслідок гіперпаратиреоїдиту;
- ті, що виникають через підвищення в'язкості соку ПЗ.

Слід пам'ятати, що реакції гіперчутливості можуть розвинутися не зразу, а впродовж місяця після застосування лікарських засобів. Такі препарати, як ацетамінофен, можуть викликати медикаментозний панкреатит після одноразового введення.

Таким чином, наші знання про етіологію та патогенез ХП розширюються й уточнюються. Це стосується не тільки механізмів розвитку, пов'язаних із процесами, що відбуваються унаслідок обструкції проток, хронічного системного запалення у паренхімі залози, а й пов'язаних із лікарськими засобами, аутоімунними процесами, коморбідністю перебігу з іншими захворюваннями внутрішніх органів та певним чином – із поліморфізмом генів.

Література

1. Бабінець Л.С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології / Л.С. Бібінець, І.М. Галабицька // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2013. – № 1 (18) – С. 7-10.
2. Вахрушев Я.М. Клинико-функциональные особенности течения хронического панкреатита с сопутствующим дуоденостазом / Я.М. Вахрушев, А.А. Лебедев // Вестник Клуба панкреатологов. – 2017. – № 4 (37). – С. 40-44.
3. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и особенности их лечения при хроническом панкреатите / Л.В. Винокурова, И.Е. Трубицина // Вестник Клуба панкреатологов. – 2012. – № 3 (16). – С. 26-28.
4. Винокурова Л.В. Дуоденальная дистрофия: междисциплинарная проблема / Л.В. Винокурова, И.Е. Хатькова, Р.Е. Израилов, Д.С. Бордин и др. // Вестник Клуба панкреатологов. – 2017. – № 2 (34). – С. 41-45.
5. Григорьева И.Н. Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, Ю.И. Рагино // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5 (73). – С. 16-20.
6. Гриднев А.Е. Лекарственный панкреатит / А.Е. Гриднев, Л.В. Богун // Ліки України. – 2011. – № 7 (153). – С. 56-60.
7. Гонцарюк Д.А. Хронический панкреатит: сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны / Д.А.Гонцарюк // Укр. журн. медицини, біології та спорту. – 2015. – № 2 (2). – С. 48-52.
8. Гонцарюк Д.О., Федів О.І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування. – Чернівці: вид-во БДМУ, 2016. – 196 с.
9. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения / Ф.С. Глумчер // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8. – С. 4-8.
10. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
11. Губергриц Н.Б. Дуоденальная гипертензия в практике гастроэнтеролога / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова // Вестник Клуба панкреатологов. – 2012. – № 4 (17). – С. 48-51.

...

55. Witt H. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor Kazal type 1 are associatitis / H. Witt, W. Luck, H. Hennies // Nat. Genet. – 2000. – Vol. 25. – P. 213-216.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Н.В. Динник, асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лікар-гастроентеролог універсальної клініки «Оберіг», м. Київ

Сучасний алгоритм діагностики і тактика лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

Н.В. Динник

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) патогенетично пов'язана з інсулінорезистентністю (ІР) не тільки в печінці, а й у м'язах і жировій тканині, а також із метаболічним синдромом (МС). Наявність МС встановлюється за сукупністю будь-яких трьох із п'яти перелічених нижче ознак: підвищення рівня глюкози натще або цукровий діабет (ЦД) 2 типу, гіпертригліцеридемія, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності – ЛПВЩ (залежно від віку), збільшення окружності талії (залежно від етнічної належності) та підвищення артеріального тиску. Оскільки усі компоненти МС корелюють із вмістом жиру в печінці незалежно від індексу маси тіла (ІМТ), при виявленні МС у конкретного пацієнта необхідно оцінити ризик наявності в нього НАЖХП, і, навпаки, діагностування НАЖХП потребує оцінки всіх компонентів МС.

Накопичення тригліцеридів у печінці супроводжується порушенням енергетичного обміну та патологічними змінами інсулін-опосередкованої супресії продукції глюкози та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що призводить до розвитку гіперглікемії, гіпертригліцеридемії та гіперінсулінемії. В осіб без ЦД індекс інсулінорезистентності – HOMA-IR (розраховується за формулою: HOMA-IR = рівень глюкози крові натще (ммоль/л) х рівень інсуліну натще (мкОД/мл) / 22,5) – може бути сурогатним маркером ІР. HOMA-IR є прийнятною альтернативою більш затратному і більш тривалому динамічному тесту. Прогресування ураження печінки корелює з метаболічними порушеннями, які спостерігаються протягом значного проміжку часу або наростають, у тому числі зі зміною показника HOMA-IR. Однак цінність цього показника залежить від здатності організму адаптовувати секрецію інсуліну при ІР, що ставить під сумнів можливість його застосування при клінічно вираженому діабеті. Більш того, методи дослідження рівня інсуліну дуже відрізняються один від одного, і єдина думка щодо порогового значення ІР на підставі HOMA-IR відсутня. HOMA-IR – сурогатний маркер ІР в осіб без ЦД, і його можна рекомендувати для застосування за умови наявності чітко визначених референтних значень. HOMA-IR має обмежене значення для діагностики НАЖХП у пацієнтів із метаболічними факторами ризику. Цей показник дає змогу підтвердити порушення ІР, що свідчить про наявність ІР-асоційованої НАЖХП у діагностично неясних випадках (наприклад, якщо під час УЗД виявлено стеатоз в особи з нормальною масою тіла). У ході спостереження в окремих випадках HOMA-IR можна використовувати для виявлення пацієнтів із ризиком розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) або прогресування фіброзу. Зменшення індексу HOMA-IR на тлі зниження маси тіла може вказувати на поліпшення метаболізму, що має сприятливий ефект при НАЖХП.

Таблиця 1. **Протокол комплексного обстеження при підозрі на НАЖХП**

Рівень медичної допомоги	Показник
Первинний	1. Споживання алкоголю: <20 г на добу (жінки), <30 г на добу (чоловіки)
	2. ЦД, артеріальна гіпертензія або ССЗ в особистому або сімейному анамнезі
	3. ІМТ, окружність талії, зміна маси тіла
	4. Гепатит В і С
	5. Прийом препаратів, пов'язаних із розвитком стеатозу
	6. Печінкові ферменти (АСТ, АЛТ, ГГТП, білірубін, фракції білірубіну)
	7. Рівень глюкози натще, HbA1c, ПГТТ / рівень інсуліну натще, HOMA-IR
	8. Клінічний аналіз крові
	9. Загальний холестерин, ЛПВЩ, тригліцериди, рівень СК у сироватці крові
	10. УЗД (при підозрі на НАЖХП у зв'язку з підвищеним рівнем печінкових ферментів)
Розширений (відповідно до встановленого раніше діагнозу або при високій імовірності наявності захворювання за результатами обстеження)	1. TSAT, або рівень насичення залізом трансферину сироватки крові, аналіз феритину
	2. Тести на целіакію, захворювання щитоподібної залози, синдром полікістозу яєчників
	3. Тести на рідкісні захворювання (хвороба Вільсона, аутоімунні захворювання, дефіцит α1-антитрипсину)

Ожиріння. ІМТ і окружність талії, індекс вісцерального ожиріння асоціюються з розвитком та прогресуванням НАЖХП. У значної частки пацієнтів із криптогенним цирозом печінки відзначається збільшення кількості метаболічних факторів ризику, на підставі чого можна припустити, що більшість випадків захворювання є наслідком НАСГ. Стани, які найчастіше супроводжують ожиріння, такі як ЦД 2 типу, апное уві сні, синдром полікістозу яєчників та інші ендокринні розлади (гіпогонадизм), сприяють підвищенню частоти виникнення і тяжкості НАЖХП. Слід зазначити, що у пацієнтів із ІМТ <30 кг/м^2 (або навіть <25 кг/м^2), але з вісцеральним характером відкладення жиру або дисфункціональною жировою тканиною перебіг НАЖХП може характеризуватися як підвищеним, так і нормальним рівнем печінкових ферментів. Сучасна концепція «метаболічно здорових» осіб з ожирінням потребує виваженого підходу, враховуючи можливість експресії у них тих самих генів, як і в осіб з ожирінням і порушенням метаболізму, зміни біохімічних показників функції печінки та розвитку несприятливих наслідків у майбутньому. Спостереження в динаміці при ожирінні слід здійснювати обов'язково, оскільки цей стан вважається основним проявом і фактором ризику розвитку НАЖХП, зумовленої ІР, і підвищує ризик ускладнень захворювання.

У більшості пацієнтів із НАЖХП із нормальним ІМТ спостерігаються ІР і порушення розподілу жиру, навіть незважаючи на меншу вираженість метаболічних розладів, ніж у хворих із надлишковою масою тіла і НАЖХП. Такі пацієнти потребують спостереження у зв'язку з можливим прогресуванням захворювання.

Цукровий діабет. Пацієнти з ЦД 2 типу незалежно від ІМТ мають ІР, ожиріння, дисліпопротеїдемію, підвищений рівень печінкових ферментів, а також схильність до накопичення жиру в печінці. Поширеність НАЖХП також вища серед осіб із ризиком розвитку ЦД 2 типу, який характеризується рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) 5,7-6,4% (38,8-46,4 ммоль/л), підвищеним рівнем глюкози натще (100-125 мг/дл або 5,55-6,94 ммоль/л) і/або порушенням толерантності до глюкози (глюкоза 140-199 мг/дл або 7,77-11,04 ммоль/л через 2 год після стандартного перорального тесту на толерантність до глюкози (ПГТТ) з 75 г глюкози). Наявність і ризик ЦД 2 типу тісно пов'язані з тяжкістю НАЖХП, її прогресуванням до НАСГ, розвитком тяжкої форми фіброзу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) незалежно від рівня печінкових ферментів. І навпаки, встановлення НАЖХП під час УЗД корелює з підвищенням у 2-5 разів ризику ЦД 2 типу. У зв'язку з цим в осіб із підвищеним ризиком розвитку ЦД слід проводити стандартизований ПГТТ з 75 г глюкози. На тлі інсулінотерапії підвищується вміст жиру в організмі, але вона, напевне, не призводить до збільшення або зменшення тяжкості НАЖХП при ЦД. На відміну від одноразового введення інсуліну, яке зумовлює дозозалежне збільшення вмісту жиру в печінці при ЦД 2 типу [6, 7], тривале його застосування сприяє зниженню ІР жирової тканини і, як наслідок, зменшенню рівня неетерифікованих жирних кислот і вмісту жиру в печінці.

У пацієнтів із НАЖХП, які належать до груп високого ризику, обов'язковим є скринінг на ЦД 2 типу з визначенням рівня глюкози натще, HbA1c та за можливості за допомогою стандартизованого ПГТТ з 75 г глюкози.

Хворих на ЦД 2 типу необхідно обстежити для виявлення НАЖХП незалежно від рівня печінкових ферментів, оскільки вони мають високий ризик прогресування захворювання.

Алгоритм діагностики та спостереження

Випадкове виявлення стеатозу є підставою для всебічного вивчення анамнезу пацієнта та спадкового анамнезу для встановлення НАЖХП-асоційованих захворювань і виключення вторинних причин стеатозу (табл. 1). Аналіз метаболічних факторів ризику має включати ретельне дослідження всіх компонентів МС. Так само, як при ожирінні і ЦД 2 типу або випадковому визначенні підвищеного рівня печінкових ферментів, у пацієнтів із метаболічними факторами ризику необхідно проводити неінвазивний скринінг на стеатоз, НАСГ та фіброз (рис. 1).

Неінвазивні біомаркери фіброзу. Ступінь активності НАЖХП з використанням тест-систем для діагностики прогресування фіброзу NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 (FIB-4), European Liver Fibrosis panel (ELF) або FibroTest має розраховуватися для кожного пацієнта для виключення вираженого фіброзу (≥F2) (табл. 2 і 3).

Якщо виражений фіброз виключити не можна, рекомендовано проведення ультразвукової еластографії. У разі підтвердження вираженого фіброзу остаточний діагноз встановлюється за результатами біопсії печінки.

Усіх хворих на ЦД або із ризиком його розвитку необхідно направляти до ендокринолога для призначення оптимального лікування. Пацієнти з підвищеним ризиком діабету мають бути включені у структуровану програму модифікації способу життя. Наявність ожиріння – це критерій включення таких пацієнтів у структуровану програму зниження маси тіла та направлення до фахівця, який займається проблемами ожиріння. Крім цього, необхідно провести комплексне обстеження для виявлення серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Оптимальний порядок спостереження за пацієнтами з НАЖХП досі не визначений. Моніторинг має включати біохімічний аналіз крові, оцінку супутніх захворювань та неінвазивний моніторинг

Таблиця 2. **Валідизовані тести для виявлення фіброзу при НАЖХП, які ґрунтуються на даних рутинних клінічних та біохімічних аналізів**

Тест	Параметри	AUROC	Cut-offs	Чутливість	Специфічність
NFS	Вік, ІМТ, діабет, рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), тромбоцити, альбумін	0,82-0,88	<-1,455 >0,676	77 43	71 96
FIB-4	Вік, рівень АЛТ/АСТ, тромбоцити	0,80	<1,30 >2,67	74 33	71 98
BARD	ІМТ, діабет, рівень АЛТ/АСТ	0,81	2	–	–
APRI	Рівень АСТ, тромбоцити	0,82	1,0	67	81
NAFLD Fibrometer	Вік, ІМТ, глюкоза, рівень АЛТ/АСТ, тромбоцити, феритин	0,93-0,94		78	96
Fibrotest	Вік, стать, білірубін, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), аполіпопротеїн А1, гаптоглобін, α2-макроглобулін	0,81-0,92	>0,30 >0,70	92 25	71 97

фіброзу. Пацієнти з НАЖХП без обтяження метаболічними факторами ризику повинні проходити регулярне обстеження з інтервалом 2-3 роки. Хворі з НАСГ і/або фіброзом печінки мають робити це щороку, а пацієнти з НАСГ і цирозом печінки – кожні 6 міс. За показаннями повторну біопсію слід виконати через 5 років.

Перебіг та ускладнення НАЖХП

Прогресування захворювання

НАЖХП здебільшого повільно прогресує як у дорослих, так і у дітей, проте у 20% випадків спостерігається швидке прогресування фіброзу печінки. Швидкість прогресування фіброзу відповідає 1 стадії: кожні 14 років – при стеатозі печінки, кожні 7 років – при НАСГ, і подвоюється за наявності артеріальної гіпертензії. НАСГ пов'язаний з підвищенням стандартизованого коефіцієнта смертності порівняно з загальною популяцією. Загалом хвороби печінки є третьою за частотою причиною смерті після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Ізольована НАЖХП, виявлена лише за допомогою УЗД, не пов'язана з підвищенням смертності, ймовірно, через те, що ізольований стеатоз рідко прогресує до НАСГ або фіброзу. НАЖХП у дитячому віці викликає особливе занепокоєння у зв'язку з можливим розвитком тяжких ускладнень з боку печінки у майбутньому. НАСГ-асоційований цироз печінки був описаний у дитини 8-річного віку.

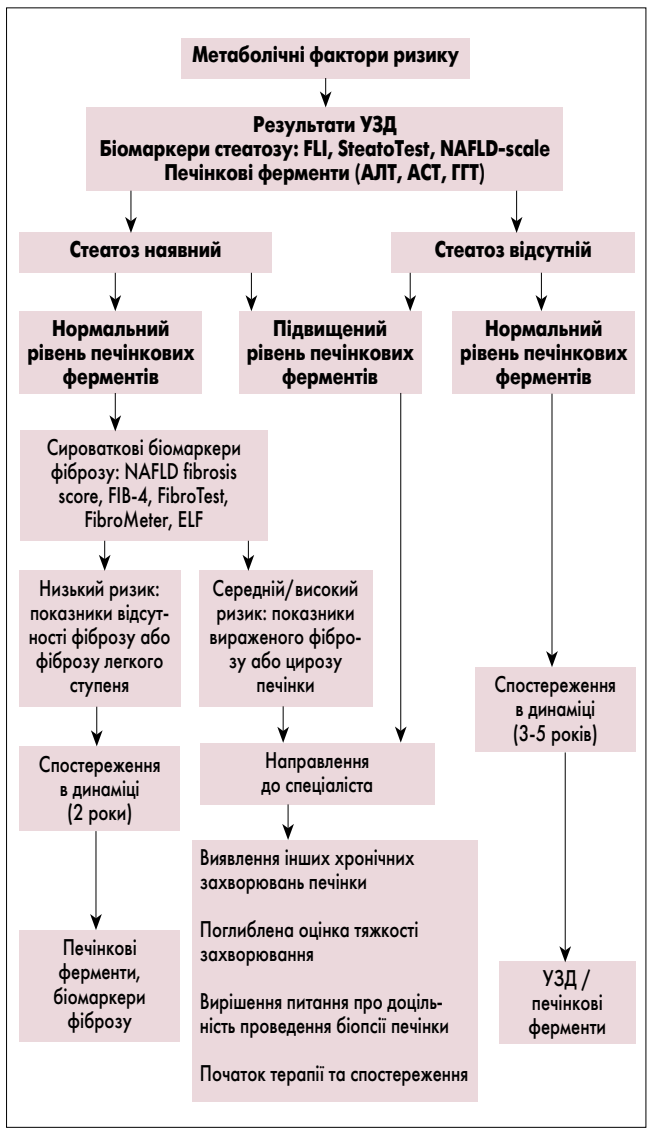


Рис. 1. Алгоритм діагностики НАЖХП

Серцево-судинні захворювання

Серед пацієнтів із НАЖХП поширеність ССЗ є вищою, що зумовлено компонентами МС. Хворі на НАЖХП помирають від ССЗ частіше, ніж від захворювань печінки. За результатами більшості досліджень встановлено, що при НАЖХП біохімічні маркери атеросклерозу (низький рівень холестерину ЛПВЩ, високий рівень тригліцеридів) або запалення (підвищений рівень С-реактивного білка) і підвищені рівні прокоагулянтних і протромботичних факторів зустрічаються частіше, ніж в осіб без стеатозу. Передатерогенні порушення, такі як збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, кальцифікація коронарних артерій, черевної аорти та аортального клапана, дисфункція ендотелію і функціональна резистентність стінки артерій, зустрічаються частіше при НАЖХП і, як встановлено в деяких дослідженнях, корелюють із гістологічною тяжкістю захворювання. Виявлено також інші порушення, такі як негативні результати ехокардіографії (ЕхоКГ) і електрокардіографії (ЕКГ) і зміна енергетичного обміну серця. Ці порушення, як правило, не залежать від традиційних факторів ризику, тривалості ЦД, контролю глікемії, призначеної терапії та компонентів МС. У загальній популяції стеатоз, виявлений за допомогою УЗД, та його сурогатні маркери (наприклад, FLI) корелюють із підвищеним ризиком смерті від ССЗ при тривалому спостереженні, і цей ризик підвищується при НАСГ або тяжкому фіброзі. Дослідники одностайні у необхідності обстеження на ССЗ пацієнтів із НАЖХП незалежно від наявності традиційних факторів ризику. І навпаки, скринінг НАЖХП слід проводити у пацієнтів із високим ризиком розвитку ССЗ. Проспективно встановлено зв'язок між рівнем гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і ССЗ, хоча цей показник не є достатнім для внесення відповідних змін до протоколу спостереження в динаміці. Слід зазначити, що ССЗ та метаболічні фактори ризику також описані у підлітків і дітей з НАЖХП.

Лікування НАЖХП

Успішне лікування НАСГ має поліпшити результати захворювання: знизити НАСГ-асоційовану смертність та уповільнити його прогресування та розвиток цирозу або ГЦК. Гістологічна відповідь за наявності НАСГ є загальноприйнятим сурогатним показником ефективності лікування, зокрема, у клінічних дослідженнях. На сьогодні тільки в кількох ретельно розроблених рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) встановлено, що основними результатами лікування НАЖХП є зменшення/регресія некрозу та запалення і/або фіброзу печінки.

Таблиця 3. **Додаткові неінвазивні індекси для оцінки ступеня тяжкості НАЖХП та прогнозування прогресування НАСГ**

Індекс	Підрахунок
Fatty liver index	$(e^{0,953 \times \log e\ (\text{тригліцериди}) + 0,139 \times \text{ІМТ} + 0,718 \times \log e\ (\text{ГГТП}) + 0,053 \times \text{окружність талії} - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \times \log e\ (\text{тригліцериди}) + 0,139 \times \text{ІМТ} + 0,718 \times \log e\ (\text{ГГТП}) + 0,053 \times \text{окружність талії} - 15,745}) \times 100$ http://www.medicalalgorithms.com/fatty-liver-index-fli-of-bedogni-et-al-for-predicting-hepatic-steatosis
ANI score	http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/alcoholic-liver-disease-nonalcoholic-fatty-liver-disease-index
VAI	– для жінок: VAI = [окружність талії / 36,58 + (1,89 × ІМТ)] × [тригліцериди/0,81] × [1,52/ЛПВЩ]; – для чоловіків: VAI = [окружність талії / 39,68 + (1,88 × ІМТ)] × [тригліцериди/1,03] × [1,31/ЛПВЩ]; http://www.medicalalgorithms.com/visceral-adiposity-index-vai-of-amato-et-al
LAP	http://www.medicalalgorithms.com/lipid-accumulation-product-lap-of-kahn

Дієта і зміна способу життя

Епідеміологічні дані свідчать про тісний взаємозв'язок між НАЖХП та нездоровим способом життя, що робить його модифікацію обов'язковою для всіх пацієнтів. Утім, щоденного вживання <30 г алкоголю на добу для чоловіків і <20 г для жінок недостатньо для розвитку алкогольного стеатозу. Більш того, вживання алкоголю в таких кількостях може чинити навіть захисну дію порівняно з повною відмовою від нього. Відносно незначне зниження маси тіла призводить до зменшення вмісту жиру в печінці та зниження ІР. У пілотному РКД, у ході якого проводили когнітивно-поведінкову терапію, у результаті втручань, спрямованих на зміну способу життя, більш істотно знизилась маса тіла, збільшилась частота розрішення НАСГ (p=0,05) та зменшилась оцінка за шкалою NAS (p=0,05) [6]. Зниження маси тіла на 7% пов'язане з гістологічною відповіддю. У неконтрольованому 12-місячному дослідженні, в якому було виконано 261 парну біопсію, помірне зниження маси тіла на тлі зміни способу життя корелювало з регресією НАСГ (25% усіх випадків) без збільшення вираженості фіброзу [4].

Кращого результату можна досягнути завдяки використанню комплексного підходу, який передбачає дотримання дієти та збільшення аеробного навантаження у поєднанні з силовими вправами [3, 4].

При НАЖХП рекомендовані структуровані програми, спрямовані на модифікацію способу життя шляхом корекції харчування та посилення фізичної активності (С2) (рис. 2). Пацієнтам без НАСГ або фіброзу печінки проводиться тільки консультування щодо здорового харчування та фізичної активності та не рекомендується застосування фармакотерапії. У пацієнтів з НАЖХП із надмірною масою тіла або ожирінням метою більшості втручань, спрямованих на зміну способу життя, є зменшення маси тіла на 7-10%, внаслідок чого знижується рівень печінкових ферментів та поліпшується гістологічна картина (В1).

Рекомендації з корекції харчування мають включати обмеження калорійності раціону та виключення тих продуктів, які стимулюють розвиток НАЖХП (зазнали технологічної обробки, продуктів і напоїв із високим вмістом фруктози). Склад макрокомпонентів харчування має бути скоригований відповідно до середземноморської дієти (В1).

Як аеробні, так і силові вправи сприяють зменшенню вмісту жиру в печінці. Вибір фізичного навантаження має ґрунтуватися на бажаннях пацієнта і бути розрахованим на тривалий час (В2).

Дієтичні рекомендації

Сучасне лікування НАЖХП має на меті насамперед поступове зниження маси тіла за допомогою дієти з або без збільшення фізичної активності. Внаслідок цього нормалізується рівень печінкових ферментів у сироватці крові, зменшується жирова інфільтрація печінки, знижується вираженість запалення печінки та меншою мірою – фіброзу.

В одному з РКД 32 пацієнти з НАСГ були рандомізовані на дві групи з метою порівняти ефективність інтенсивної 48-тижневої модифікації способу життя та базового навчання здоровому способу життя. Активність НАЖХП, оцінена за допомогою NAFLD Activity Score (NAS), істотно зменшилась у 1-й групі з інтенсивною 48-тижневою модифікацією способу життя. У пацієнтів, маса тіла яких знизилась на ≥7%, спостерігалося значне зменшення

Продовження на стор. 54.

Н.В. Динник, асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лікар-гастроентеролог універсальної клініки «Оберіг», м. Київ

Сучасний алгоритм діагностики і тактика лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

Продовження. Початок на стор. 52.

стеатозу, глобулярного запалення, балонування порівняно з тими, маса тіла яких зменшилась на <7%.

У дослідженні ефективності застосування орлістату в лікуванні таких пацієнтів встановлено, що зниження маси тіла на 9% є необхідною передумовою для значного покращення NAS, тоді як зниження маси тіла на 5% є достатнім для зменшення стеатозу (Harrison et al., 2009).

В іншому дослідженні оцінювали ефективність 12-місячного інтенсивного втручання зі зміни способу життя для зменшення стеатозу печінки у хворих на ЦД 2 типу. Втручання включало помірне обмеження калорійності раціону, збільшення фізичної активності та щотижневі консультації, тоді як контрольна група отримувала лише загальну інформацію щодо корекції харчування та фізичної активності. Після 12 міс в учасників досліджуваної групи досягнуто більш істотного зниження маси тіла (-8,5% проти -0,05%; p<0,01) і прямо пропорційного зменшення стеатозу (-50,8% проти -22,8%; p=0,04) порівняно з пацієнтами групи контролю (Lazo et al., 2010).

Масштабне РКД, проведене у 2013 році, за участю 154 дорослих із НАЖХП продемонструвало, що 12-місячна програма модифікації способу життя (створена дієтологом) дозволила досягти ремісії НАЖХП у 64% пацієнтів основної групи порівняно з 20% у контрольній групі (c<0,001) і зменшення жорсткості печінки лише у досліджуваній групі (Wong et al., 2013).

Позитивні результати у досягненні регресії фіброзу печінки внаслідок зниження маси тіла за допомогою дієти були отримані у кубинському дослідженні та опубліковані у 2015 р. До участі у цьому дослідженні був залучений 261 пацієнт із НАСГ, усім проводили біопсію до та після 52 тижнів спостереження. У всіх пацієнтів, маса тіла яких знизилась на ≥10%, спостерігалося зменшення активності НАЖХП за NAS, у 90% – розрішення НАСГ, у 45% – регресія фіброзу (Vilar-Gomez et al., 2015).

Дієту з низьким вмістом вуглеводів можна вважати більш ефективною щодо зменшення вмісту жиру в печінці. Пацієнти з ІР та ожирінням, які мали дотримуватися низькокалорійної дієти протягом 16 тижнів, були рандомізовані на 2 групи: дієта для 1-ї групи передбачала склад раціону у співвідношенні 60% вуглеводів / 25% жирів, для 2-ї групи – 40% вуглеводів / 45% жирів. При цьому, попри однакове зниження маси тіла, значне зниження рівня АЛТ спостерігалося при дотриманні 2-ї дієти (із низьким вмістом вуглеводів).

В іншому, менш тривалому, дослідженні рівень тригліцеридів значно зменшився в учасників, які протягом 2 тижнів дотримувалися дієти з низьким вмістом вуглеводів, порівняно з тими, хто був на низькокалорійній дієті.

Окрім того, після 48 год дієти з низьким вмістом вуглеводів рівень ліпідів у печінці зменшувався порівняно з дієтою з низьким вмістом жирів, проте ставав однаковим в обох групах при зниженні маси тіла їх учасників понад 7% (Kirk et al., 2009).

У масштабному тривалому РКД 102 пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням були рандомізовані на дві групи, які дотримувалися дієти зі зниженою енергетичною цінністю: 6-місячної з низьким вмістом вуглеводів (<90 г вуглеводів та мінімум 30% жирів від загальної енергетичної цінності раціону) або з низьким вмістом жирів (<20% жирів відповідно). За допомогою цих двох дієт було досягнуто зниження енергетичної цінності – 70% від звичайної. До того ж у результаті дотримання вказаних дієт істотно знизились рівні ліпідів та АЛТ у печінці (Haufe et al., 2011). Слід зазначити, що обидві дієти були створені відповідно до концепції здорового харчування, оскільки передбачали зниження кількості насичених жирів.

У 2012 р. метааналіз РКД продемонстрував ідентичну ефективність дієти з низьким вмістом вуглеводів та дієти з низьким вмістом жирів у зниженні рівня АЛТ та вмісту жиру в печінці (Musso et al., 2012).

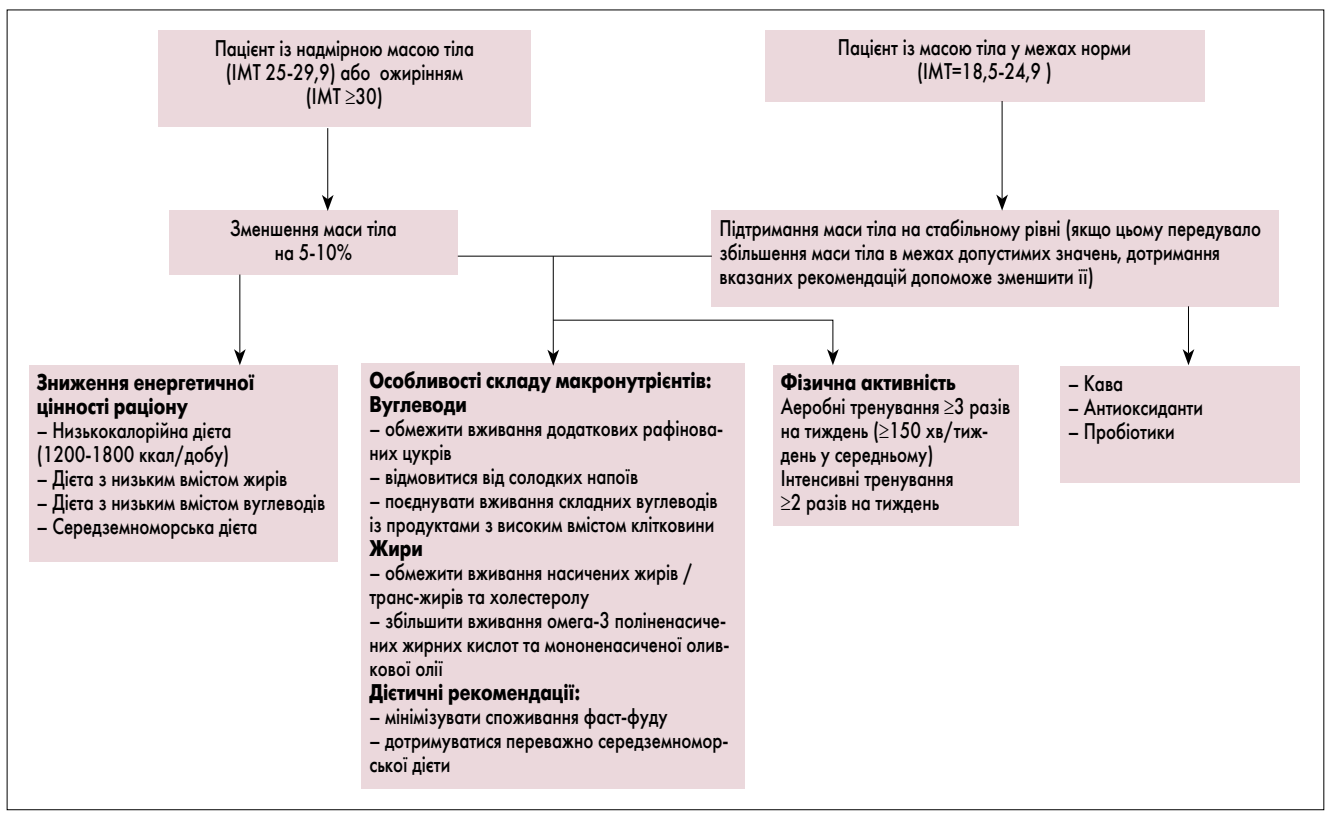


Рис. 2. Алгоритм зміни способу життя при НАЖХП

Роль складу макронутрієнтів (білків, жирів, вуглеводів) та інших нутрієнтів

З огляду на те що знизити масу тіла і зберегти отримані результати в довгостроковій перспективі досить складно (Katan, 2009), зміна дієти без зменшення калорійності раціону може бути більш реалістичною альтернативою у лікуванні пацієнтів із НАЖХП. Зауважимо, що збільшилась кількість таких пацієнтів з ІМТ у межах норми (Lee et al., 2002). В епідеміологічних дослідженнях показано, що пацієнти з нормальною масою тіла мають звички нездорового харчування, що свідчить про важливість дієтичних рекомендацій (Musso et al., 2003; Assy et al., 2008).

Види вуглеводів. Природний цукор є невід'ємною складовою фруктів, овочів та молочних продуктів, тоді як додатковий цукор належить до рафінованих цукрів (сахарози та ін.) і міститься у солодких напоях, фруктових соках та харчових продуктах (Howard, Wylie-Rosett, 2002). Безалкогольні солодкі напої за вмістом додаткового цукру посідають провідну позицію у світі. Доведено, що у щурів, так само як і в людей, які споживають їжу, збагачену сахарозою та фруктозою, згодом розвивається жирова хвороба печінки. Крім того, безалкогольні солодкі газовані напої містять карамельні барвники, багаті кінцевими продуктами глікації (AGEs), які можуть посилювати ІР та запалення (Gaby, 2005).

Споживання фруктози також призводить до порушення кишкової мікробіоти. Зростає доказовість ролі інтестинальної проникності та ендотоксинів у розвитку НАЖХП у людей та гризунів (Federico et al., 2016). У дослідженнях на тваринах встановлено, що дієта з високим вмістом фруктози індукує зміни, подібні до тих, які спостерігаються при хронічному споживанні алкоголю та харчуванні з високим вмістом жирів, що проявляється у посиленні проникності кишечнику, ендотоксемії, збільшенні рівня фактору некрозу пухлини (ФНП) та підвищенні стеатозу печінки (Federico et al., 2016). У мишей, які споживали більше фруктози, значно посилювались акумуляція ліпідів у печінці, перекисне окислення ліпідів та експресія ФНП, збільшувався рівень ендотоксинів у портальній крові порівняно з тими, які отримували глюкозу, сахарозу, або з контрольною групою. Супутнє лікування антибіотиками групи, раціон якої був багатий фруктозою, призвело до помітного зниження накопичення ліпідів у печінці (Bergheim et al., 2008).

У ще одному РКД 47 учасників з надмірною масою тіла було рандомізовано з метою оцінки ефекту вживання 4 різних тестових напоїв (1 л на добу протягом 6 міс): звичайного газованого напою, ізокалорійного напівзнежиреного молока, аспартам-підсолодженого дієтичного газованого напою та води. Істотна зміна вмісту жиру в печінці порівняно з нормою наприкінці 6 міс була значно вищою у групі, яка вживала звичайний газований напій, ніж у 3 інших групах (Maersk et al., 2012).

Масштабне дослідження за участю 427 пацієнтів із НАЖХП розширило розуміння механізмів ураження печінки, яке, зокрема, може бути пов'язане з надмірним споживанням напоїв, які містять фруктозу. Порівняльний аналіз за віком, статтю, ІМТ та загальною калорійністю раціону встановив, що надмірне щоденне споживання таких напоїв асоційоване з вищою стадією фіброзу печінки (відносний ризик – ВР – 3,2; 95% довірчий інтервал – ДІ – 1,4-7,4 при ≥7 проти <7 порцій на тиждень) (Abdelmalek et al., 2010).

Одна з патогенетичних ланок, через яку солодкі напої призводять до посилення фіброзу печінки, є збільшення рівня сечової кислоти (СК) у дозозалежному зв'язку, що пояснюється саме вмістом фруктози у вказаних напоях, оскільки це єдиний вуглевод, роль якого у підвищенні рівня СК доведена (Choi et al., 2008). Проспективне спостереження показало, що рівень сироваткової СК є незалежним предиктором розвитку НАЖХП (Xu et al., 2010). Поперечний аналіз даних 82 608 осіб встановив наявність сильного позитивного зв'язку між рівнем СК та підвищеним рівнем АЛТ як у чоловіків, так і у жінок, причому незалежно від ІМТ (Zelber-Sagi et al., 2015). Підвищений рівень СК може спричинити оксидативний стрес, ІР та розвиток метаболічного

синдрому, що обґрунтовує сильний зв'язок між рівнем СК та підвищеним рівнем печінкових ферментів, розвитком цирозу печінки після виключення усіх інших причин та факторів ризику розвитку хронічних захворювань печінки.

Медикаментозна терапія

Медикаментозну терапію слід призначати при прогресуванні НАСГ (мостовидному фіброзі або цирозі), а також пацієнтам із НАСГ на ранніх стадіях із підвищеним ризиком прогресування фіброзу (вік понад 50 років, ЦД, МС, підвищений рівень АЛТ) або при активному НАСГ з високим ступенем запалення і некрозу. Дослідження III фази ефективності будь-яких препаратів для лікування НАСГ останніми роками не проводилися, тому вони не схвалені для клінічного застосування. У зв'язку з цим рекомендації щодо специфічної терапії відсутні, тому будь-яке медикаментозне лікування можна вважати лікуванням за незареєстрованими показаннями. Необхідними критеріями для проведення медикаментозної терапії є її безпека та хороша переносимість через наявність НАСГ-асоційованих супутніх захворювань і можливий розвиток лікарських взаємодій.

Препарати, які підвищують ІР. На сьогодні накопичено недостатньо даних щодо гістологічної ефективності **метформіну** при НАСГ. Метформін чинить слабкий вплив на вміст жиру в печінці через його нездатність швидко відновити рівень адипонектину в сироватці крові. Деякі доклінічні дані вказують на антионкогенну активність метформіну відносно розвитку раку печінки, хоча дані щодо зменшення частоти розвитку ГЦК обмежені результатами рандомізованих досліджень, а цього недостатньо для формулювання науково обґрунтованих рекомендацій з його застосування.

Тіазолідиндіони. У дослідженні PIVENS порівняли ефективність низьких доз піоглітазону, вітаміну Е і плацебо, які протягом 2 років приймали пацієнти без ЦД. На тлі застосування піоглітазону поліпшувались усі гістологічні ознаки (за винятком фіброзу) порівняно з плацебо [5]. Гістологічний ефект супроводжувався зниженням рівня АЛТ і частковою корекцією ІР. Терапія розиглітазоном тривалістю до 2 років не призвела до додаткового гістологічного поліпшення [8]. Викликають занепокоєння побічні ефекти глітазонів: збільшення маси тіла, переломи кісток у жінок та іноді розвиток хронічної серцевої недостатності. Незважаючи на недоліки, пов'язані з безпекою та переносимістю, піоглітазон можна застосовувати в окремих пацієнтів із НАСГ, особливо за наявності ЦД 2 типу, при якому цей препарат був схвалений для застосування.

Інкретиноміметики, що впливають на взаємодію глюкози та інсуліну, показали сприятливі результати стосовно рівня печінкових ферментів у передмаркетингових дослідженнях [4]. У невеликому пілотному дослідженні у пацієнтів із НАСГ, яким щоденно вводили **ліраглутід**, досягнуто ремісії захворювання без посилення фіброзу [3, 4].

Антиоксиданти, цитопротекторні та **гіполіпідемічні засоби.** У дослідженні PIVENS застосування **вітаміну Е** (800 МО на добу) призвело до зменшення вираженості стеатозу, запалення і балонної дистрофії при НАСГ у 36% пацієнтів (21% у групі плацебо). Зниження рівня АЛТ корелювало з гістологічним поліпшенням, а у пацієнтів, які не досягли гістологічної відповіді, рівень АЛТ не змінився. У дослідженні TONIC за участю дітей у результаті застосування вітаміну Е не знизився рівень амінотрансфераз, а також не зменшилася вираженість стеатозу і запалення, проте зменшилась балонна дистрофія. Ефективність лікування НАСГ на тлі застосування вітаміну Е вдвічі перевищувала таку порівняно з плацебо. Ці дані суперечать результатам попередніх досліджень, які переважно були негативними як у дітей, так і у дорослих. Існують побоювання з приводу тривалого застосування вітаміну Е, головним чином, у зв'язку з підвищеним рівнем загальної смертності, збільшенням частоти геморагічних інсультів, а також раку простати у чоловіків старше 50 років. Вітамін Е можна призначати пацієнтам із НАСГ без ЦД і цирозу печінки, проте необхідні подальші дослідження для того, щоб сформулювати чіткі рекомендації з його застосування.

У кількох РКД предметом вивчення було застосування **урсодезоксихолевої кислоти** в різних дозах тривалістю аж до 2 років, проте спостерігалося поліпшення тільки деяких біохімічних показників без гістологічної відповіді [1]. При різкому схудненні УДХК рекомендовано застосовувати для профілактики розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Застосування синтетичного агоніста фарнезоїдного Х-рецептора – **обетихолевої кислоти** – супроводжувалося зменшенням ІР у хворих на ЦД 2 типу. У дослідженні IIb фази FLINT застосування обетихолевої кислоти протягом 72 тижнів у пацієнтів із НАСГ без цирозу печінки призвело до зменшення вираженості всіх гістологічних проявів НАСГ та фіброзу. Основні проблеми, пов'язані з безпекою і переносимістю такого лікування, стосувалися підвищення рівня холестерину ЛПНЩ і появи свербежу.

Попередні дані, отримані в невеликих неконтрольованих дослідженнях, свідчать про те, що **омега-3 поліненасичені жирні кислоти** (ПНЖК) сприяють зниженню вмісту жиру в печінці, проте результати двох досліджень, предметом вивчення яких був вплив ПНЖК на гістологічні результати НАЖХП, були негативними [3, 4]. Відповідно до рекомендацій Американського коледжу гастроентерології (ACG, 2017) омега-3 ПНЖК не слід застосовувати для лікування НАЖХП, проте їх рекомендовано призначати при супутній гіпертригліцеридемії.

Наявні дані щодо ефектів **пентоксифіліну** та **орлістату** – обмежені та суперечливі. Недостатніми є також дані щодо ефективності **гіполіпідемічних засобів**; у проведених нещодавно дослідженнях ефективності застосування **езетімібу** отримано негативні результати [4].

Зараз у пізніх фазах РКД триває вивчення ефективності застосування при НАСГ нових перспективних препаратів, які мають протизапальні, антифібротичні властивості та здатність підвищувати ІР (подвійних агоністів рецепторів активаторів проліферації пероксисом – PPAR α/δ, подвійних антагоністів хемокінових рецепторів CCR2/CCR5 і кон'югатів жирних кислот / жовчних кислот).

Нижче подано спільні клінічні рекомендації з лікування НАЖБП Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASL/ EASD/EASO, 2016).

Рекомендації EASL/EASD/EASO (2016)

- Фармакотерапія показана пацієнтам із НАСГ, особливо за наявності вираженого фіброзу (у стадії F2 або вище). Пацієнти з менш тяжкою формою захворювання, але з високим ризиком прогресування (у поєднанні з ЦД, МС, тривалим підвищенням рівня АЛТ, вираженим запаленням) також можуть вважатися кандидатами для проведення фармакотерапії з метою профілактики прогресування захворювання (B1).
- При НАСГ можна призначати **піоглітазон** (найбільш переконливі дані щодо ефективності, але офіційно препарат схвалений тільки для застосування при ЦД 2 типу), **вітамін Е** (більш сприятливий профіль безпеки і переносимості при нетривалому застосуванні) або їх комбінацію (B2).
- Оптимальна тривалість терапії – невідома. У пацієнтів із початковим підвищеним рівнем АЛТ **лікування необхідно припинити, якщо через 6 міс не досягнуто зниження рівня амінотрансфераз**. Для пацієнтів із нормальним початковим рівнем АЛТ чіткі рекомендації сформулювати неможливо (C2).
- **Статини** можна застосовувати для зниження рівня холестерину ЛПНЩ і профілактики ССЗ без будь-якого позитивного або негативного впливу на стан печінки.
- **ПНЖК** знижують рівень ліпідів як у плазмі крові, так і в печінці, однак дані щодо доцільності їх призначення при НАСГ відсутні (B1).

Зниження рівня заліза

Накопичення заліза у печінці пов'язано з посиленням ІР, а виведення заліза призводить до її зниження. Для НАЖХП характерний високий рівень феритину при різних рівнях насичення трансферином незалежно від наявності генетичних поліморфізмів, пов'язаних із сімейним гемохроматозом. У таких хворих флеботомія, спрямована на зниження рівня заліза аж до розвитку його дефіциту, призводить до зниження індексу NAS без посилення вираженості фіброзу [3]. Однак для підтвердження вказаних ефектів необхідно проводити подальші дослідження.

Баріатрична хірургія

У лікуванні тих пацієнтів із НАЖХП, у яких зміна способу життя та фармакотерапія не дали позитивних результатів, баріатрична хірургія може бути методом вибору для зниження маси тіла та запобігання метаболічним ускладненням [4]. Позитивні результати встановлено стосовно впливу баріатричної хірургії на зменшення запалення та фіброзу печінки при НАЖХП. Результати проведеного нещодавно когортного дослідження зі спостереженням протягом одного року показали, що зниження маси тіла після баріатричних операцій призвело до зменшення запалення у 85% пацієнтів та вираженості фіброзу у 34% пацієнтів, хоча при цьому слід враховувати ймовірність розвитку пери- та післяопераційних ускладнень. Порівняльні дані щодо впливу різних баріатричних процедур на вміст жиру в печінці поки що відсутні.

Відповідно до рекомендацій EASL/EASD/EASO (2016) баріатричні операції за рахунок зменшення проявів ожиріння та ЦД призводять до зменшення вмісту жиру у печінці та уповільнення прогресування НАСГ. Проспективні дані свідчать про зменшення всіх гістологічних змін при НАСГ, включаючи фіброз (B1).

НАЖХП-асоційований цироз є одним із трьох основних показань до трансплантації печінки. Виживаність протягом 3 і 5 років у пацієнтів із НАЖХП після трансплантації печінки приблизно така сама, як і у пацієнтів з іншими захворюваннями. Такі пацієнти мають високий ризик летальності від серцево-судинних ускладнень та сепсису, натомість низький ризик відторгнення трансплантата [3, 4]. Загальна смертність корелює з показником ІМТ і наявністю ЦД. При цьому 50% пацієнтів з ІМТ >35 кг/м^2 помирають протягом 1-го року після трансплантації. Відторгнення трансплантата (10 і 45% через 10 і 20 років відповідно) в осіб з ожирінням рідко пов'язане з рецидивом цирозу при НАСГ (приблизно 2%) [3, 4].

Відповідно до рекомендацій EASL/EASD/EASO (2016) трансплантація печінки є прийнятним методом лікування пацієнтів із НАСГ у термінальній стадії. Виживаність після трансплантації порівнянна з показниками при інших показаннях, незважаючи на вищу смертність від серцево-судинних ускладнень. Пацієнти з НАСГ із печінковою недостатністю і/або ГЦК є кандидатами на проведення трансплантації печінки (A1).

Література

1. Asrih M., Jornayvaz F.R. Inflammation as a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // J of Endocrinology. 2013. – Vol. 218. – P. 25-36.
2. Bhat G., Baba C.S., Pandey A. et al. Lifestyle modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease // World J Hepatol. – 2012. – Vol. 4 (7). – P. 209-217.
3. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. – 2012; 2017.
4. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // Obesity Facts. – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 65-90.
5. Hurjui D.M., Nita O., Graur L.I. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi. – 2012. – Vol. 116 (3). – P. 692-699.
6. Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M. et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of non-alcoholic fatty liver disease // The Am J of Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106 (3). – P. 460-468.
7. Nseir W., Hellou E., Assy N. Role of diet and lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28 (20). – P. 9338-9344.
8. Rodriguez B., Torres D.M., Harrison S.A. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD // Nature Reviews Gastroenterol. and Hepatol. – 2012. – Vol. 9 (12). – P. 726-731.
9. St George A., Bauman A., Johnston A. et al. Independent effects of physical activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2009. – Vol. 50 (1). – P. 68-76.
10. Van der Heijden G.J., Wang Z.J., Chu Z.D. et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents // Obesity. – 2010. – Vol. 18. – P. 384-390.

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри; **О.Р. Шайген**, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»;
Г.О. Хомин, завідувач гастроентерологічного відділення КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня»

Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці

Л.С. Бабінець

О.Р. Шайген

Хронічний панкреатит (ХП) є однією з найбільш актуальних проблем у сучасній гастроентерології. Його лікування становить значні труднощі через низьку ефективність, що призводить до зниження якості життя пацієнтів найбільш працездатного віку. Відзначається загальносвітова тенденція до збільшення захворюваності панкреатитами, при цьому в різних країнах середній вік пацієнтів із моменту встановлення діагнозу зменшився з 50 до 39 років, а первинна інвалідизація хворих сягає 15%. В останні роки все більше уваги приділяється інфекційному агенту, вплив якого може призвести до розвитку запального процесу в підшлунковій залозі (ПЗ) [4]. Причинами його виникнення можуть бути епідемічний паротит, вірус гепатиту, ентеровіруси, аденовірус, віруси Коксакі, мікоплазмоз, сальмонельоз, гельмінтоз та інші інфекції [5]. На сьогодні є мало даних про вплив на ПЗ інфекційних агентів. Особливо актуальне питання ураження ПЗ вірусами гепатиту, поширеність якого в останні роки значно зросла у всьому світі і нашій країні зокрема.

Значна медична і соціальна небезпека широкого розповсюдження хронічного гепатиту зумовлена тим, що у 25-30% осіб захворювання прогресує і призводить до формування фіброзу та цирозу печінки [2]. У разі захворювання на вірусний гепатит С (ВГС), для якого притаманний безсимптомний (безжовтяничний) перебіг із подальшим розвитком хронічного процесу у 80% пацієнтів, ситуація набагато складніша, порівняно з іншими гепатитами. Відсутність серйозних протиепідемічних заходів, таких як вакцинація проти гепатиту С, а також переважно безсимптомний перебіг захворювання спричиняє щорічне зростання кількості інфікованих у всьому світі. Морфологічні зміни у печінці при хронічному гепатиті С (ХГС) нерідко не відповідають клініко-біохімічним, і навіть цироз печінки може мати безсимптомний перебіг. Найчастіше від моменту зараження до появи перших ознак інфекції проходить тривалий латентний період. Виділено низку факторів, які чинять негативний вплив на природний перебіг ХГС: вік більше 40 років до інфікування, чоловіча стать, раса (не європеоїдна), зловживання алкоголем, ожиріння, порушення обміну заліза, метаболічний синдром [3]. ХГС має широкий діапазон клінічних проявів – від форм з мінімальною активністю процесу до тяжких прогресуючих з розвитком цирозу та первинної гепатоцелюлярної карциноми. У частини пацієнтів ХГС формується після перенесеного гострого гепатиту С. При цьому чітко прослідковується закономірність: гострий гепатит – хронічний гепатит – цироз – цироз-рак печінки. У решти хворих в анамнезі відсутній епізод гострої інфекції. ХГС тривалий час перебігає за типом персистуючого з мінімально вираженими клінічними та біохімічними ознаками активності процесу, що є причиною пізньої діагностики [3].

В Україні також значно зросла поширеність патології травної системи за останні роки. Так, поширеність хронічного гепатиту з 2008 по 2012 р. збільшилась у 2,2 раза, патології ПЗ – у 3,2 раза. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України за 2006-2013 рр., частота госпіталізації при хронічному перебігу панкреатиту зросла на 30,2%. При цьому у більшості пацієнтів гастроентерологічних клінік діагностують декілька захворювань, а одним із захворювань, які найчастіше є супутніми хронічному гепатиту та цирозу печінки, є ХП [1]. Недостатня розробка заходів первинної та вторинної профілактики ХП мотивує до глибшого вивчення механізму його розвитку на тлі ВГС, а також до розробки нових підходів до профілактики, лікування та реабілітації.

Таблиця 1. **Основні гастроентерологічні синдроми хворих на ХП із супутнім ВГС і хворих на ХП**

Показник	1-ша група (n=57), %	2-га група (n=20), %
Больовий синдром	100,0*	80,0
Диспепсичний синдром	87,5*	70,0
Порушення випорожнення	89,4*	65,0
Закреп	33,3*	25,0
Пронос	26,8*	15,0
Чергування закрепів і проносів	45,6*	45,0

*Примітка: *вірогідна різниця з показниками 2-ї групи (p <0,05).*

Таблиця 2. **Основні загальноклінічні та біохімічні показники хворих (M ± m)**

Показник	1-ша група (n=57)	2-га група (n=20)
Еритроцити, 10^{12}/л, жін.	4,02 ± 0,33*	4,48 ± 0,11
Еритроцити, 10^{12}/л, чол.	4,4 ± 0,2*	4,58 ± 0,13
Гемоглобін, г/л, жін.	117,0 ± 10,04*	132,0 ± 9,48
Гемоглобін, г/л, чол.	140,0 ± 7,6*	154,0 ± 9,43
Лейкоцити, 10^6/л	5,34 ± 1,13*	5,27 ± 1,06
ШОЕ, мм/год	9,0 ± 5,59*	8,0 ± 5,47
Загальний білірубін, мкмоль/л	29,64 ± 11,28*	15,83 ± 3,76
Загальний білок, г/л	58,02 ± 6,67*	82,6 ± 3,54
Загальний холестерин, ммоль/л	5,52 ± 0,83*	4,4 ± 0,56
АЛТ, ммоль/л	1,36 ± 0,51*	0,47 ± 0,14
АСТ, ммоль/л	0,66 ± 0,14*	0,26 ± 0,11
Амілаза крові, мг/(год × мл)	38,97 ± 9,08*	26,73 ± 3,83
Діастаза сечі, мг/(год × мл)	168,6 ± 97,34*	98,96 ± 58,12

*Примітка: *вірогідна різниця з показниками 2-ї групи (p <0,05).*

Матеріали та методи

Обстежено 57 пацієнтів із ХП та супутнім ВГС, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернопіль і гастроентерологічному відділені Тернопільської міської клінічної лікарні № 2 (1-ша група). До групи порівняння включили 20 хворих на ХП (2-га група). Джерелом інформації слугували медичні карти амбулаторного хворого (ф. 025/о) і медичні карти стаціонарного хворого (ф. 003/о) досліджуваних пацієнтів. Для встановлення клінічного діагнозу ХП та ВГС всім хворим проведено обстеження згідно з протоколами, прийнятими за наказами МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. та № 729 від 18.07.2016 р. Середній вік усіх хворих становив 53,5 ± 22,5 року. Переважали пацієнти працездатного віку. Діагноз ХП та ВГС верифікували на підставі даних анамнезу захворювання, клінічних проявів і результатів досліджень. Загальноклінічні та біохімічні обстеження проводили хворим на ХП у фазі загострення та нестійкої ремісії, хворим на ВГС – у фазі стійкої ремісії. Було проаналізовано результати копрологічного дослідження у пацієнтів обох груп. Одна патологічна ознака оцінювалася як 1 бал. Для інтерпретації результатів УЗД ПЗ використовували критерії візуалізації за Марсельсько-Кембриджською класифікацією ХП. Отримані дані статистично опрацьовано за допомогою програми Microsoft Excel. Обчислювали середні арифметичні величини (M) із середніми квадратичними відхиленнями (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значущості p <0,05.

Результати

У клінічному перебігу ХП із супутнім ВГС провідне місце займали больовий, диспепсичний синдроми та порушення випорожнення, що були вираженішими, ніж у групі порівняння (табл. 1).

У крові хворих на ХП із супутнім ВГС виявили анемію легкого ступеня, зниження рівня альбуміну, гіпербілірубінемію, гіперхолестеринемію, підвищення рівня ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), амілази, у сечі – підвищення рівня діастази (табл. 2).

Зміни показників крові свідчили про наявність у хворих на ХП із супутнім ВГС порушень різних ланок обміну речовин, які були більш значущими, ніж у 2-й групі.

У хворих на ХП із супутнім ВГС оцінка копрограми склала 5,20 ± 0,82 бала, а пацієнтів із ХП – 3,10 ± 0,32 бала (рис. 1). У двох досліджуваних групах переважала стеаторея другого типу.

При аналізі копрограм хворих на ХП із супутнім ВГС було відмічено значно вираженіші, ніж у групі порівняння, патологічні зміни, що довело негативний вплив ВГС на клінічний перебіг ХП. Це було констатовано на підставі значно гірших показників, більш вираженого запального синдрому і ознак дисбіозу.

Аналіз результатів УЗД ПЗ у балах показав, що глибина структурних змін ПЗ у групі хворих ХП із супутнім ВГС становила 4,56 ± 0,55 бала, що відповідало процесу середнього ступеня тяжкості. У контрольній групі ступінь ураження становив 1,90 ± 0,30 бала (рис. 2).

Порівняння цих параметрів (p <0,05) дозволило констатувати достовірно глибші структурні зміни у ПЗ (за даними УЗД) хворих із супутнім ВГС. Таким чином, вищенаведене доводить, що наявність ВГС у фазі ремісії ускладнює клінічний перебіг ХП і погіршує лабораторно-інструментальні параметри у пацієнтів із таким коморбідним поєднанням.

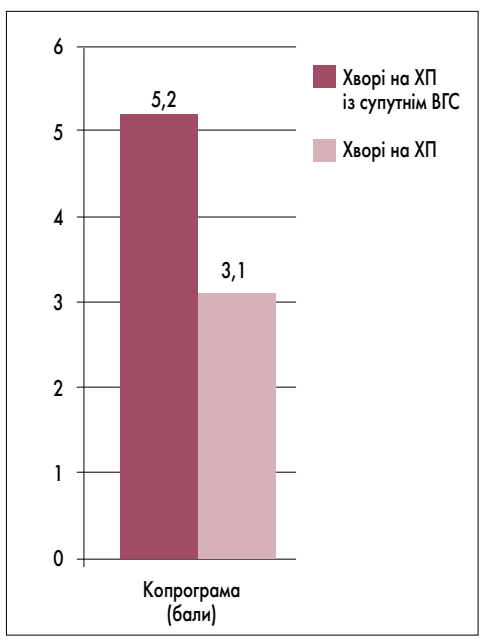


Рис. 1. Оцінка копрограми в балах у групах дослідження

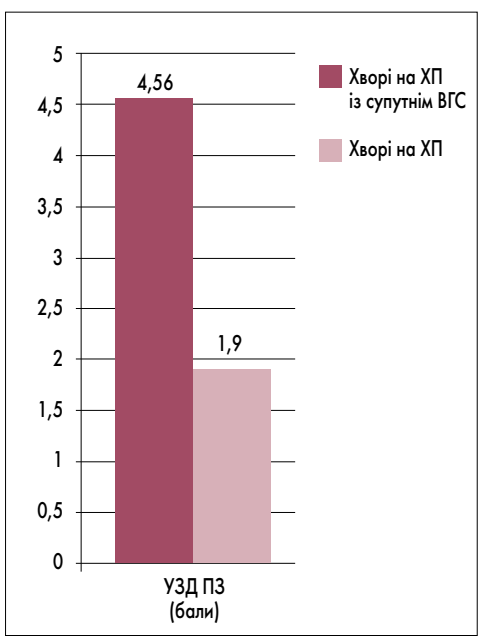


Рис. 2. Дані УЗД ПЗ в балах у групах дослідження

Висновки

За даними оцінки клінічних синдромів, супутній ВГС ускладнював клінічний перебіг ХП. Оцінка змін показників крові свідчить про наявність порушень різних ланок обміну речовин у хворих на ХП із супутнім ВГС, які були більш значущими, ніж у групі порівняння. На основі аналізу результатів копрограми було встановлено, що у хворих на ХП супутній ВГС погіршував перебіг ХП, про що свідчить істотна вираженість патологічних змін (виявлено значно гірші показники, більш виражені запальний синдром і дисбактеріоз). У пацієнтів із ХП і супутнім ВГС відзначено глибші структурні зміни у ПЗ порівняно з такими у хворих на ХП, що свідчить про негативний вплив ВГС на орган.

Література

1. Пасиешвили Л.М., Заздравнов А.А. Роль вирусной инфекции в поражении поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца // Врачебная практика. – 2001. – № 4. – С. 43-45.
2. Решетилов Ю.И., Токаренко А.И., Дмитриева С.Н., Кузнецова Л.Ф., Сурмило Н.Н., Проценко Н.Н., Клавдиева Е.Ю., Кремзер А.А. Инфекции и их место среди других причин возникновения панкреатита // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 24-29.
3. Гаврилюк А.О. Наслідки хронічних вірусних гепатитів В, С та В+С // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т XIV. – № 4. – С. 203-208.
4. Лапасов С.Х. Диагностика, лечение и профилактика хронического гепатита С в условиях первичного звена медицинской помощи (обзор литературы) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – № 2 (30). – С. 13-21.
5. Губергриц Н.Б. Современные возможности лечения сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии // Участковый врач. – 2015. – № 6. – С. 23-25.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології, **Д.О. Гонцарюк**, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті

Т.М. Христич

Хвороби підшлункової залози (ПЗ) займають провідні позиції у структурі гастроентерологічної захворюваності в Україні. Так, згідно з даними статистики, у 2014 р. їх поширеність становила 873 795 випадків (2474,7 випадка на 100 тис. населення), а захворюваність – 76 298 нових випадків (215,8 випадка на 100 тис. населення). Це зумовлює необхідність у проведенні профілактики хронічного панкреатиту (ХП), у тому числі у корекції харчування.

До основних факторів ризику розвитку ХП належать стрес, ожиріння, вагітність, наявність таких гастроентерологічних захворювань, як виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), хронічний безкам'яний холецистит, жовчнокам'яна хвороба тощо. Слід зазначити, що при тривалому перебігу ХП, як правило, після 10 років, розвивається гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Тому симптоми ХП, які аналізують на першому етапі діагностики, є неспецифічними, їх необхідно диференціювати з ідентичними симптомами, які виникають при інших захворюваннях органів травлення.

Для клінічної картини ХП характерні такі основні синдроми: больовий, диспептичний, зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності. Окрім перелічених, також можуть спостерігатися прояви таких синдромів: алергічного, ферментної інтоксикації, здавлювання суміжних органів, гепаторенального, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), абдомінального ішемічного (при хронічній мезентеріальній ішемії), а також парез кишечнику, енцефалопатія тощо.

Абдомінальний больовий синдром при ХП характеризується періодичним болем різної інтенсивності – ниючим, колючим, інколи оперізуючим, який локалізується вище пупка з іррадіацією в ліве підребер'я (при запаленні хвоста ПЗ), праве підребер'я (при запаленні головки залози), в ділянку епігастрія або спину (при запаленні тіла залози). Больові відчуття збільшуються у положенні хворого на спині та зменшуються в сидячому положенні та при нахилах тулуба уперед (інколи біль віддає в ділянку серця та імітує напад стенокардії), а також під дією спазмолітиків та наркотичних аналгетиків (біль зумовлений підвищенням тиску у протоках ПЗ внаслідок сповільнення відтоку секрету, запалення або склеротичних змін).

Патофізіологічними факторами болю є запальний фокус (маса) у ПЗ; псевдокіста (належить до місцевих локальних механізмів); обструкція проток, екстрапанкреатичні ускладнення; імунне запалення, внутрішньотканинна гіпертензія; медикаментозно індукована дисфункція кишечнику; підвищена продукція холецистокініну; дефіцит гастроінтестинальних гормонів, порушення перистальтики кишечнику, синдром надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці; периферична сенситизація, психосоматика, нейропатія; інші механізми (за наявності змін з боку ентеральної нервової системи, підвищення симпатичного тонусу вегетативної нервової системи, мезентеріальної ішемії, супутньої патології, опіоїд-індукованої гіпералгезії). Згідно з першими мультидисциплінарними клінічними рекомендаціями з панкреатичного болю (2016) при ХП біль може виникати внаслідок механічної причини (внутрішньопротоковий блок), запалення, мальабсорбції або мати характер нейропатії в ПЗ і/або суміжних тканинах.

Абдомінальний больовий синдром – один із найбільш значущих проявів ХП. Саме появою болю, як правило, дебютує захворювання, саме біль є причиною втрати працездатності таких пацієнтів, що зумовлює необхідність в амбулаторному і стаціонарному лікуванні.

Абдомінальний біль поділяють на гострий та хронічний. Гострий біль розвивається, як правило, швидше або поступово (рідко) і має незначну тривалість (кілька хвилин, рідко – кілька годин). Для хронічного болю характерне поступове наростання інтенсивності. За механізмом виникнення виокремлюють вісцеральний, парієтальний (соматичний) (табл.), відображений (іррадіюючий) та психогенний біль.

Іррадіюючий біль локалізується в різних ділянках, віддалених від патологічного вогнища, виникає в тих випадках, якщо імпульс вісцерального болю надмірно інтенсивний (наприклад, під час проходження каменя) або при анатомічному пошкодженні органа (наприклад, обмеженні прохідності кишки), передається на ділянки тіла, які мають загальну корінцеву іннервацію з ураженим органом черевної порожнини.

Психогенний біль з'являється за відсутності периферичного впливу або коли він є пусковим або предикторним фактором. Особливу роль у його виникненні відіграє депресія. Тісний зв'язок депресії з хронічним абдомінальним болем пояснюється загальними біохімічними процесами і насамперед недостатністю моноамінергічних (серотонінергічних) механізмів, що підтверджується високою ефективністю антидепресантів у лікуванні больового синдрому, особливо інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Характер психогенного болю визначають індивідуальні особливості, вплив емоційних, когнітивних, соціальних факторів, психологічна стабільність хворого та його «больовий» досвід. Часто психогенний біль може поєднуватися з іншими типами болю і залишатися після купірування, істотно трансформуючи їх характер, що необхідно враховувати у терапевтичній практиці.

Причина абдомінального болю належить до однієї з 3 великих нозологічних груп:

- **захворювання органів черевної порожнини** (у тому числі гострі, які вимагають термінового хірургічного втручання);
- **захворювання органів, розташованих поза черевною порожниною,** які характеризуються іррадіюючим болем – псевдоабдомінальним синдромом (симптомокомплексом, що включає прояви, які нагадують клінічну картину «гострого живота», але спричинений патологією інших органів – захворюваннями серця, легенів, плеври, ендокринних органів, інтоксикацією, деякими формами отруєнь тощо);
- **системні захворювання (**ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак тощо).

З-поміж захворювань 1-ї групи найбільше нас цікавлять ті, які починаються з болю і супроводжуються розвитком жовтяниці:

- гострий та хронічний холецистит;
- холедохолітіаз;
- гострий панкреатит або загострення ХП;
- прогресуючий стеноз термінального відділу загальної жовчної протоки;
- рак жовчного міхура, рак загальної жовчної протоки та ПЗ;
- хвороби печінки: гострий гепатит і загострення хронічного гепатиту, цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, метастатичний рак печінки.

Основною диференційною ознакою вказаних захворювань є жовтяниця. З лабораторних тестів найбільше значення при підозрі на її механічний характер має визначення рівня лужної фосфатази. Алгоритм подальших досліджень, які дають змогу уточнити характер і патогенез жовтяниці, такий:

- **ультразвукове дослідження** (дозволяє виявити біліарну гіпертензію – протокову і внутрішньопечінкову; нерідко під час його проведення визначають і рівень перешкоди);
- **ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту** – ШКТ (відносні ознаки ураження ПЗ, ураження фатерового сосочка, пухлини шлунка і ДПК, парафатеральний дивертикул з явищами дивертикуліту);
- **ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія** – ЕРПХГ (ураження панкреатичних, загальних жовчних і печінкових проток, камені в них, обтураційна патологія);
- **лапароскопія** (у разі неефективності перелічених методів і наростання клінічної симптоматики).

Умовно можна виділити **кілька видів абдомінального больового синдрому при ХП:**

- виразкоподібний (голодний або ранній біль, нічний біль);

Продовження на стор. 58.

Таблиця. **Характеристика вісцерального і соматичного болю**

Ознаки	Тип болю	
	Вісцеральний	Соматичний
Механізм виникнення	Наявність патологічних імпульсів у внутрішніх органах, які проводяться симпатичними волокнами. Основні фактори виникнення: раптове підвищення тиску в порожнині органів і розтягнення стінки органа, розтягнення капсули паренхіматозних органів, судинні порушення	Наявність патологічних процесів у парієтальній очеревині та тканинах, що мають закінчення чутливих спинномозкових нервів. Основні фактори виникнення: ураження черевної стінки та очеревини
Характер	Давлячий, спастичний, тупий	Гострий інтенсивний
Локалізація	Розлитий, невизначений, по серединній лінії	Точковий у місці подразнення
Тривалість	Від хвилини до кількох місяців	Постійний
Ритмічність (зв'язок із прийомом їжі, часом доби, актом дефекації тощо)	Характерна (ритм може бути правильним/неправильним)	Відсутня
Іррадіація	Виникає при інтенсивному характері болю і відповідає локалізації ураженого органа	Наявна у більшості випадків
Чутливість при пальпації	У місці локалізації болю	У місці локалізації ураженого органа
Медикаментозна терапія	Ефективні препарати, які нормалізують моторну функцію ураженого органа	Неефективна і протипоказана
Клінічні приклади	Неускладнена виразкова хвороба, жовчна коліка, дисфункція сфінктера Одді, панкреатити	Перфоративні та пенетрувальні виразки шлунка або кишечнику, спастична дискінезія товстої кишки, перитоніт, пухлини з подразненням парієтальної очеревини

Т.М. Христич, д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології, **Д.О. Гонцарюк**, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті

Продовження. Початок на стор. 57.

- за типом лівосторонньої ниркової коліки;
- синдром «правого підребер'я» (у 30-40% випадків із жовтяницею);
- дисморний (у поєднанні з відчуттям важкості після їжі та блюванням);
- поширений (без чіткої локалізації).

Наявність больового абдомінального синдрому вимагає поглибленого обстеження хворого для уточнення механізмів його розвитку та вибору тактики лікування.

Диференційна діагностика клінічного перебігу абдомінального больового синдрому при ХП

Збір анамнезу починають зі з'ясування обставин виникнення болю, він має дати відповіді на перелічені нижче питання.

Локалізація болю. Захворювання внутрішніх органів супроводжуються болем чіткої локалізації. Виникнення болю у проекції ураженого органа зумовлено подразненням парієтальної очеревини. Тому насамперед слід припустити наявність захворювань тих органів, які розташовані в безпосередній близькості від вогнища болю. Захворювання органів заочеревинного простору (нирок, ПЗ) здебільшого супроводжуються болем у спині або боці, але нерідко спричиняють і гострий абдомінальний біль. Оскільки захворювання органів, що не контактують із парієтальною очеревиною, а також незапальні захворювання органів черевної порожнини, які супроводжуються розлитим болем без чіткої локалізації, а також органів, розташованих у безпосередній близькості один від одного, часто дають подібну клінічну картину, диференційна діагностика є складним завданням навіть для досвідченого лікаря.

Іррадіація болю – важлива діагностична ознака, яка доповнює клінічну картину. При ураженні органів піддіафрагмального простору (розриві селезінки, гемоперитонеумі, абсцесі) біль іррадіює в надпліччя та бічну поверхню шиї на стороні ураження, оскільки діафрагма іннервується IV шийним спинномозковим нервом. При жовчній коліці біль, як правило, охоплює праве підребер'я та іррадіює у праве плече і під праву лопатку. Біль при панкреатиті зазвичай іррадіює у спину, його часто називають оперізуючим. Біль при нирковій коліці, як правило, починається в боці, іррадіює в пахвинну ділянку за ходом сечоводу і супроводжується прискореним і болісним сечовипусканням.

Характер болю. Абдомінальний біль може бути постійним або переймоподібним (коліка).

Постійний біль може посилюватися і слабшати, але не проходить повністю і не виникає у вигляді нападів. Він характерний для запальних і пухлинних захворювань внутрішніх органів.

Переймоподібний біль зазвичай виникає при обструкції порожнинного органа або підвищенні тиску в просвіті органа внаслідок інших причин.

Тривалість болю. Епізодичний короткочасний біль, який не супроводжується іншими клінічними симптомами та змінами лабораторних показників, рідко є наслідком серйозного захворювання. Тривалий постійний або нападоподібний біль майже завжди свідчить про патологічний процес.

Інтенсивність болю. Як правило, чим тяжчим є захворювання, тим сильнішим біль. Майже всі хворі інтуїтивно правильно оцінюють власний стан та інтенсивність болю. Тому не слід ігнорувати скарги на абдомінальний біль, навіть якщо він виникає у зовні здорової людини, особливо при *хронічній мезентеріальній ішемії*.

Пацієнти скаржаться на спастичний післяпрандіальний біль (у 90% випадків) відразу після їди, його тривалість – від 30 хв до 2 год. Зменшення або посилення інтенсивності болю впродовж 4-6 год нехарактерно для хронічної мезентеріальної ішемії. Через больовий синдром пацієнти приймають їжу малими порціями, відмовляються від вживання жирів, пропускають один із прийомів їжі, що призводить до схуднення та появи страху перед їжею (ситофобії), а також мальнутриції. Приблизно 35% хворих скаржаться на діарею неясного генезу. При тяжкому багатосудинному ураженні абдомінальний больовий синдром стає тривалим (до 5 год) і супроводжується наростанням слабкості та діареї. Такі пацієнти належать до групи ризику розвитку інфаркту товстої кишки. У низці випадків синдром абдомінальної ішемії перебігає як панкреатит, виразкова хвороба, хвороба Крона, правобічний коліт (при стенозі верхньої мезентеріальної артерії).

При аускультації живота майже у половини хворих вислуховується систолічний шум, який локалізується посередині лінії між мечоподібним відростком та пупком. З метою визначення природи, ступеня стенозу та вираженості колатералей використовують дуплексну ультрасонографію, комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), ангіографію. Сучасна цифрова обробка і можливість 3D-реконструкції зображення забезпечують високу інформативність методу КТ (але його недоліком є високе променеве навантаження). Селективна мезентеріальна ангіографія – золотий стандарт у діагностиці хронічного ішемічного больового синдрому, особливо при ураженні дистальних судин або плануванні одночасного ендоваскулярного способу лікування.

Виникнення болю. При деяких захворюваннях органів черевної порожнини хірургічного профілю (перфорації порожнинного органа, тромбоемболії черевної артерії) гострий абдомінальний біль з'являється раптово, часто – на тлі гарного самопочуття. Стан хворого погіршується стрімко, він охоче і детально описує обставини виникнення болю. При інших захворюваннях (апендициті, дивертикуліті, механічній кишковій непрохідності) больові відчуття розвиваються не так швидко, однак через кілька годин біль може стати дуже сильним.

Блювання, яке супроводжує больовий синдром. Найчастіше необхідно диференціювати блювання при ХП із таким при виразковій хворобі, пухлинах шлунка, гострих та хронічних інфекціях, гепатитах, холециститах, жовчнокам'яній хворобі, перитонітах, кишковій непрохідності, хворобі Крона, виразковому коліті тощо. Провести диференційну діагностику складно, тому що при перелічених захворюваннях може уражатися ПЗ.

Деякі хвороби завжди супроводжуються безперервним блюванням, при інших воно спостерігається рідко або взагалі відсутнє. Часте блювання характерне для початкової стадії гострого панкреатиту (або загострення ХП) і гострого холециститу. При механічній кишковій непрохідності частота та інтенсивність блювання залежать від локалізації обструкції: чим вона вища, тим частіше блювання. Відсутність жовчі у блювотних масах означає обструкцію у ШКТ проксимальніше фатерового сосочка.

Блювання виникає через подразнення інтерорецепторів внутрішніх органів, часто йому передує нудота. Воно супроводжується слабкістю, запамороченням, блідістю шкірних покривів, неприємним присмаком.

Вік і стать хворого мають істотне значення для встановлення діагнозу, оскільки деякі захворювання зазвичай зустрічаються у певному віці. Наприклад, інвагінація кишечнику – у дітей до 2 років, апендицит – у віці до 50 років, хронічна мезентеріальна ішемія – 50-70 років. Холециститом частіше хворіють молоді жінки. Водночас слід враховувати те, що з цих правил можливі винятки.

Значення лікарського анамнезу. Лікарські засоби, що полегшують біль при виразковій хворобі, ГЕРХ, панкреатиті, можуть знижувати інтенсивність больового синдрому (наприклад, антисекреторні засоби). Важливо, що при перитоніті зменшити біль препаратами з домашньої аптечки практично неможливо. Деякі лікарські та наркотичні засоби можуть провокувати загострення захворювань органів черевної порожнини хірургічного профілю. Алкоголь, тіазидні діуретики, пентамідин та азатіоприн іноді сприяють розвитку панкреатиту. Крім того, на цей процес може вплинути прийом антиаритмічних засобів, колхіцину, дигоксину, еритроміцину, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), пероральних контрацептивів тощо.

Перенесені захворювання. Для диференційної діагностики важливо з'ясувати, чи є напад болю повторним чи виник вперше. Наприклад, для жовчнокам'яної хвороби і ХП характерні повторювані напади болю. Обов'язково з'ясовують, які операції проведено хворому. Найчастіше появі болю при ХП передує прийом алкоголю, переїдання (жирна, смажена, м'ясна їжа), особливо у вечірній та нічний час. Травма ПЗ, гіперпаратиреоїдний криз, напад жовчної коліки також можуть бути причиною болю при ХП. При частих госпіталізаціях із приводу однотипного болю без наявної причини слід припустити можливість симуляції.

Значення фізикального дослідження у диференційній діагностиці ХП

Зовнішній вигляд хворого. *Поза,* яку хворий приймає для полегшення больових відчуттів, має значення для першого етапу діагностичного пошуку. При панкреатиті типовою є поза ембріона (спина зігнута, коліна і стегна приведені до живота). У такому положенні біль зменшується, оскільки при запальному процесі розслаблюються поперекові м'язи. При ретроцекальному апендициті хворі іноді згинають праву ногу в кульшовому та колінному суглобах: це зменшує тиск запаленого апендикса на правий поперековий м'яз. При розлитому перитоніті будь-якої етіології хворі лежать нерухомо, оскільки найменший рух посилює біль.

Тахікардія при гострому абдомінальному болю може бути зумовлена лихоманкою і зневодненням. У літніх людей із серцево-судинними захворюваннями, які приймають бета-адреноблокатори, тахікардії може не бути. Її відсутність не виключає серйозного захворювання органів черевної порожнини. Причиною тахіпное при абдомінальному болю може бути зменшення дихального об'єму. Поверхневе прискорене дихання дозволяє на належному рівні підтримати хвилинний об'єм дихання.

Лихоманка характерна для багатьох запальних процесів у черевній порожнині. Поєднання лихоманки (з підвищенням температури тіла до 39,5-40,5 °С) з болем у животі має місце тільки при бактеріальному перитоніті та абсцесах черевної порожнини. Озноб у поєднанні з лихоманкою та підвищенням температури тіла спостерігається при бактеріємії. При зневодненні, а також у літніх хворих температурна реакція на запалення може бути відсутня.

Дослідження живота. Починають з огляду. Оцінюють загальний стан і позу хворого. Під час дослідження живота звертають увагу на такі ознаки:

- *рубці та їх локалізацію*. Підозра на спайкову кишкову непрохідність. За розташуванням рубця можна зробити висновок про характер перенесеної операції і таким чином прискорити диференційну діагностику;
- *здуття живота*. Оцінюють ступінь здуття живота: як правило, чим дистальніше обструкція кишечника, тим сильніше роздутий живіт. Локальне випинання живота часто зумовлює об'ємне утворення. Слід з'ясувати причину здуття живота – скупчення рідини (асцит) або газу.

Аускультація. Аускультація має дуже важливе значення для диференційної діагностики ХП.

- Ослаблені кишкові шуми або їх відсутність протягом декількох хвилин свідчать про перитоніт або паралітичну кишкову непрохідність. При місцевому перитоніті кишкові шуми – в нормі.
- Посилені, дзвінкі кишкові шуми на тлі переймоподібного болю в животі характерні для механічної кишкової непрохідності.
- Судинні шуми, зумовлені турбулентністю кровообігу, зустрічаються при аневризмі черевної аорти, стенозі ниркових і брижових артерій.

Перкусія. Розрізняють такі перкуторні звуки:

- *тупий* звук – дозволяє припустити наявність об'ємних утворень, вільної рідини в черевній порожнині, заповнених рідиною петель кишечнику;
- *тимпанічний* звук – свідчить про наявність вільного газу в черевній порожнині, скупчення газів у кишечнику;
- *зсув* тупого звуку при зміні положення тіла вказує на асцит;
- *зникнення печінкової тупості* – на скупчення вільного газу між черевною стінкою і печінкою, що свідчить про перфорацію порожнинного органа. За допомогою перкусії можна діагностувати перитоніт, не вдаючись до глибокої пальпації. Якщо перкусія живота викликає біль, можна припустити ймовірність глибокого перитоніту. Хворі з перитонітом дуже чутливі до найменших струсів через те, що вони спричиняють больові відчуття.

Пальпація. Спочатку проводять поверхневу орієнтовну пальпацію, визначаючи ділянки найбільшої чутливості. Дослідження живота завершують глибокою пальпацією, за допомогою якої методично досліджують усі органи черевної порожнини, оцінюють чутливість, болісність, напруженість м'язів передньої черевної стінки, виявляють об'ємні утворення і визначають розміри органів. Якщо запально-деструктивні процеси превалюють у ділянці голівки ПЗ, при пальпації відзначається болючість у зоні Шоффара (холедохопанкреатичній) і точці Дежардена. Якщо у патологічний процес залучені тіло і хвіст ПЗ, біль локалізується відповідно у зоні Губергріца-Скульського, точці Губергріца і зоні Мейо-Робсона (у лівому реберно-хребетному куті).

Незважаючи на те що зазначені місця при пальпації болючі, черевна стінка м'яка і захисна реакція її м'язів на пальпацію часто відсутня. На шкірі можуть з'являтися зони гіпералгезії Захар'їна-Геда (VIII-X грудні сегменти).

Огляд промежини, дослідження статевих органів і прямої кишки при болю в животі обов'язково проводять і чоловікам, і жінкам.

Лабораторні дослідження у диференціюванні абдомінального болю при ХП

Як вже було зазначено, незважаючи на зв'язок болю з процесами у ПЗ, він тільки певною мірою співвідноситься з лабораторними та біохімічними маркерами, які характеризують ХП у цілому.

Загальний аналіз сечі – доступний метод виявлення захворювань нирок і сечовивідних шляхів. Гематурія підтверджує діагноз сечокам'яної хвороби. Лейкоцитурія та бактеріурія вказують на інфекцію сечовивідних шляхів. Протеїнурія – неспецифічна ознака. Питома вага сечі дозволяє оцінити водний баланс.

Загальний аналіз крові. Для запалення характерний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво (збільшення відносної кількості незрілих гранулоцитів), хоча існує багато винятків.

При активації запалення у ПЗ у периферичній крові може спостерігатися помірний лейкоцитоз із зсувом формули вліво (зазвичай не перевищує 12-13×10^9/л). Поєднання більш вираженого лейкоцитозу і характерних для запалення змін лейкоцитарної формули з інтенсивним больовим синдромом вимагає активних діагностичних і лікувальних заходів через можливий розвиток (прогресування) панкреонекрозу і високий ризик тяжких ускладнень.

Встановлюють наявність і тип анемії (за зниженням абсолютного рівня гемоглобіну і гематокриту, за морфологією еритроцитів). Проводять визначення електролітів сироватки, рівня глюкози у крові, біохімічних показників функції печінки, нирок, ПЗ, коагулограму.

Активність амілази та ліпази сироватки. Діагноз гострого панкреатиту (або загострення ХП) завжди є клінічним. Підвищення активності амілази і ліпази підтверджує діагноз ХП. Слід пам'ятати, що підвищення активності амілази – неспецифічна ознака, яка наявна при багатьох інших захворюваннях (механічній кишковій непрохідності, інфаркті кишечнику, проривній (перфоративній) виразці, позаматковій вагітності). Оскільки амілаза виводиться нирками, при нирковій недостатності її активність у сироватці також підвищується.

При гострому панкреатиті, інтенсивному болю активність амілази зазвичай сягає максимуму через добу і нормалізується після 2-3 діб. Тому для підтвердження діагнозу доцільно визначати також активність ліпази. Зауважимо, що підвищення активності обох ферментів не корелює з тяжкістю панкреатиту. Більше того, при ХП, який супроводжується некрозом залози, активність амілази та ліпази може не змінюватися. Якщо активність амілази крові перевищує 200 од/л, слід запідозрити калькульозний панкреатит.

Інструментальні дослідження у диференціюванні абдомінального болю при ХП (рентгенологічні дослідження)

Оглядова рентгенографія. При деяких захворюваннях інформативність оглядової рентгенографії настільки низька, що її проводити недоцільно. Зокрема, на рентгенограмі можна виявити лише 10% жовчних каменів. Якщо оглядова рентгенографія необхідна, роблять чотири знімки.

Рентгенограма грудної клітки в задній прямій проекції в положенні стоячи найкраще підходить для виявлення вільного газу в піддіафрагмальному просторі. З її допомогою можна виявити захворювання легенів, оцінити розміри серця, встановити наявність у грудній порожнині вільного газу (розриву діафрагми) або порожнистих органів (грижі стравохідного отвору діафрагми), виявити медіальне зміщення газового міхура шлунка і високе стояння лівого купола діафрагми (пошкодження селезінки), а також іншу патологію.

Рентгенограма черевної порожнини у положенні лежачи на спині дозволяє побачити розподіл газу в кишечнику, встановити причину здуття живота (скупчення газу або рідини), виявити заповнені рідиною петлі кишечнику, ущільнення м'яких тканин і конкременти. На рентгенограмі видно 90% сечових каменів (оскільки вони містять достатню кількість кальцію) і лише 10% жовчних каменів. До того ж можна виявити звапнення ПЗ, що є ознакою ХП. Осередок звапнення у правій клубовій ділянці разом із відповідними скаргами та даними фізикального дослідження свідчить про гострий апендицит.

Наявність газу в жовчовивідних шляхах – ознака міхурово-кишкової нориці. Відсутність тіні поперекового м'яза вказує на патологічний процес у заочеревинному просторі – кровотечу (при травмі) або запалення (при ретроцекальному апендициті, панкреатиті, дивертикуліті сигмоподібної кишки). На рентгенограмі можна виявити патологію хребта і таза.

Рентгенограма черевної порожнини у положенні стоячи використовується, головним чином, для виявлення горизонтальних рівнів рідини та газу в петлях тонкої кишки. При механічній кишковій непрохідності рівні рідини в суміжних колінах кишкової петлі мають різну висоту.

Рентгенограма черевної порожнини у положенні лежачи на лівому боці. Перед дослідженням хворий повинен лежати на лівому боці близько 10 хв для того, щоб увесь вільний газ, який знаходиться в черевній порожнині, зібрався у просторі між печінкою і діафрагмою. Метод дозволяє виявити навіть невелику кількість газу, оскільки в нормі піддіафрагмальний простір його не містить. Наявність вільного газу в черевній порожнині не є показанням до операції: необхідно встановити його джерело.

Спеціальні методи

Дослідження верхніх відділів ШКТ із контрастуванням проводять при підозрі на перфорацію стравоходу, перфорацію виразки шлунка або ДПК у разі неінформативності інших методів діагностики. Майже всі захворювання верхніх відділів ШКТ і тонкої кишки можна виявити за допомогою ендоскопії.

Іригоскопію проводять для диференціювання механічної непрохідності тонкої та товстої кишок у тих випадках, коли оглядова рентгенографія черевної порожнини дає сумнівні результати. Іригоскопія має не тільки діагностичне, а й терапевтичне значення, наприклад, при інвагінації кишечнику, завороті сигмоподібної кишки. Призначаючи дослідження, потрібно мати на увазі, що наявність барію в кишечнику (навіть у невеликій кількості) завадить проведенню КТ і ангіографії.

ЕКГ – для виключення ураження серця, що супроводжується іррадіацією болю.

КТ – один із найкращих методів діагностики захворювань органів черевної порожнини, заочеревинного простору і малого таза. При панкреатиті КТ дозволяє оцінити ступінь ураження ПЗ та її проток. Діагностична інформативність цього методу – 90%. Розрізняють ***помірно виражені діагностичні зміни*** за наявності 2 або більше таких ознак:

- розширення головної панкреатичної протоки (2-4 мм);
- невелике збільшення ПЗ (менш ніж удвічі);
- гетерогенність паренхіми ПЗ;
- наявність невеликих порожнин (10 мм);
- нерівність проток;
- вогнищевий гострий панкреатит;
- підвищення ехогенності стінки головної панкреатичної протоки;
- нерівність головки, тіла залози.

До ***виражених змін*** належать вищеперелічені у поєднанні з 1 і/або більше з таких:

- наявність великих порожнин;
- значне збільшення ПЗ (більше, ніж удвічі);
- внутрішньопротокові дефекти наповнення або камені у ПЗ;
- обструкція, виражена нерівність або стриктура протоки ПЗ;
- інвазія в суміжні органи.

МРТ і **МРХПГ** (магнітно-резонансна холангіопанкреатографія) мають інформативність 90% і більше. До помірних змін на панкреатограмі належить патологія головної та бічних проток (більше 3). До виражених змін – патологія головної та бічних проток (більше 3), а також наявність одного з перелічених критеріїв: велика порожнина; обструкція; дефекти наповнення; виражена дилатація або нерівність поверхні органа.

Ангіографію проводять для виявлення джерела шлунково-кишкової кровотечі, а також при підозрі на тромбоемболію судин брижі.

Ультрасонографічне дослідження є методом вибору в діагностиці жовчнокам'яної хвороби, дозволяє виявити камені у жовчному міхурі та жовчних протоках. У деяких складних випадках УЗД, особливо у поєднанні з кольоровим доплерівським дослідженням, надає істотну допомогу в діагностиці апендициту. Жінкам при скаргах на біль внизу живота показане УЗД органів малого таза. Інтраопераційне УЗД полегшує діагностику захворювань печінки та ПЗ. Останнім часом дедалі ширше використовують ректальне і вагінальне УЗД. При раку шлунка за допомогою ендоскопічного УЗД можна визначити стадію захворювання. Ультразвукові діагностичні критерії ХП – інформативні в 80% випадків, але їх обов'язково слід зіставляти з клініко-лабораторними даними. При ХП характерними є збільшення розмірів ПЗ, наявність кальцифікатів та псевдокіст у залозі, нечіткість і нерівність її контурів, неоднорідність структури та зміна ехогенності органа, розширення вірсунгіанової протоки і/або додаткових проток. Важливо враховувати те, що наявність менше 4 ендоскопічних критеріїв вказує на низьку ймовірність ХП, а більше 5 критеріїв – на високу ймовірність цього діагнозу.

ЕРПХГ вважають золотим стандартом діагностики захворювань ПЗ, але її проводять рідко через серйозні ускладнення.

Діагностична **лапароскопія** останнім часом набуває дедалі більшого поширення. До неї вдаються при критичних станах і сумнівних результатах фізикального дослідження. Лапароскопію можна проводити біля ліжка хворого під місцевою анестезією, і в цьому її головна перевага перед діагностичною лапаротомією, яку проводять в операційній. Діагностична лапароскопія незамінна при обстеженні жінок із болем у правій клубовій ділянці. У цій категорії хворих до 30% апендектомій є помилковими. Лапароскопія дозволяє знизити число невиправданих хірургічних втручань і отримати більш повну картину стану органів черевної порожнини.

Впроваджені у медичну практику у 1990-х рр. **методи нейровізуалізації** – однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ) – дають змогу верифікувати біль. За допомогою методів ПЕТ і фМРТ було підтверджено лабораторні дані про те, що больові відчуття виникають внаслідок активації та при динамічному взаємозв'язку сенсорних, моторних, асоціативних зон кори головного мозку і лімбічної системи.

Література

1. Губергриц Н.Б. Новости европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, 6-9 июля 2016 г., г. Ливерпуль, Великобритания) / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, Г.М. Лукашевич, А.Е. Клочков, П.Г. Фоменко // Вестник Клуба панкреатологов. – 2016. – № 4. – С. 11-20.
2. Губергриц Н.Б. Показатели ультразвуковой гистографии поджелудочной железы в динамике лечения больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения / Н.Б. Губергриц, О.А. Бондаренко // Гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 64-67.
3. Ивашкин В.Т. Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции / В.Т. Ивашкин, К.В. Охлобыстин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25. – № 3. – С. 4-11.
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013-2014 роки / ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». – К.: МОЗ України, 2015.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» // Український медичний вісник. – 2015. – № 1. – С. 54-57.
6. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н. Христич, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280 с.

Застосування лактулози у лікуванні печінкової енцефалопатії: зниження вмісту аміаку, проносний ефект, корекція дисбіозу

Ураження печінки призводить до підвищення вмісту в крові близько 20 різноманітних речовин, що потенційно здатні викликати дисфункцію мозку – так звану печінкову енцефалопатію. Поняття «печінкова енцефалопатія» включає спектр зворотних нейропсихічних розладів, що проявляються у пацієнтів із хворобами печінки та/або портосистемними шунтами. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) розвивається у 30-45% хворих на цироз печінки (S. Elwir, R.S. Rahimi, 2018), A. Das та співавт. (2001) наводять ще вищі показники – 20-80%. Ведення пацієнтів із ПЕ ускладнюється частими рецидивами цього стану після одужання, а також більш вираженим погіршенням когнітивних здібностей при кожному новому епізоді (T. Gupta et al., 2017).

Роль аміаку в патогенезі ПЕ

Найбільш значущою з хімічних сполук, що беруть участь у патогенезі ПЕ, є аміак (NH_3). Важливість гіперамоніємії як провідного фактора виникнення ПЕ підтверджується даними цілої низки клінічних та експериментальних досліджень. Гомеостаз аміаку є поліорганним процесом, у якому беруть участь печінка, головний мозок, нирки, м'язи та травна система. Нейропатологічний вплив надлишкової кількості NH_3 тісно пов'язаний із системним запаленням та ендотоксемією (E.B. Tapper et al., 2015). Хронічна гіперамоніємія індукує так зване нейрозапалення, аналогічне тому, що виникає при інших хворобах (цукровому діабеті, шизофренії, хворобі Альцгеймера) та супроводжується гальмуванням передачі імпульсу між нейронами (L. Taoro-Gonzales et al., 2018).

Аміак утворюється в кишечнику під дією бактерій, а також при розщепленні білків їжі. При ПЕ рівень аміаку в артеріальній крові підвищений у 90% хворих, що має велике диференційно-діагностичне значення. У нормі рівень аміаку регулюється печінкою, тому концентрація цієї речовини у системі портальної вени є в 5-10 разів вищою, ніж у периферичній крові. Оскільки у разі печінкової недостатності кліренс аміаку знижується, ця речовина з артеріальною кров'ю потрапляє до головного мозку. Наявність портальної гіпертензії також збільшує імовірність скидання насиченої аміаком крові у системний кровообіг (T. Gerber, H. Schomerus, 2000; E.B. Tapper et al., 2015; E.F. Wijdicks, 2016). У мозку NH_3 проходить через гематоенцефалічний бар'єр та метаболізується в астроцитах до глютаміну. У свою чергу, накопичення глютаміну створює осмотичний градієнт, що викликає набухання астроцитів і формування реактивних форм кисню з розвитком окисного стресу та набряку мозку (E.B. Tapper et al., 2015; E.F. Wijdicks, 2016). Крім того, аміак зв'язується з рецепторами γ-аміномасляної кислоти на астроцитах, що веде до активації секреції так званих нейростероїдів, які також беруть участь у розвитку ПЕ (T. Gerber, H. Schomerus, 2000). Ще один аспект нейротоксичної дії аміаку полягає у збільшенні потенціалу спокою мембран нейронів та інактивації нейрональних помп, що виштовхують з клітини хлориди. Ці процеси супроводжуються гальмуванням проведення імпульсу по аксонах і сповільненням деполяризації (J.C. Szerb, R.F. Butterworth, 1992). Із підвищенням рівня аміаку пов'язують також зниження рівня регіонарного метаболізму глюкози та підвищення активності NO-синтази – одного з основних ферментів окисного стресу.

Привертає увагу, що супутній гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*, збільшує частоту та ускладнює перебіг ПЕ. Це може бути обумовлено додатковим продукуванням аміаку гелікобактером, а також розповсюдженим вживанням пацієнтами з цим захворюванням інгібіторів протонної помпи, що викликають надмірний ріст мікроорганізмів і бактерійну транслокацію, знижуючи pH верхніх відділів травної системи (A. Trifan et al., 2017; J. Thorens et al., 1996). Іншими несприятливими чинниками при ПЕ є погіршення моторики тонкої кишки та надмірний бактерійний ріст у кишечнику.

Клінічна симптоматика ПЕ є дуже багатогранною: від мінімальних змін поведінки чи порушень сну до загрозливих для життя станів, зокрема печінкової коми. У хворих із патологією печінки нерідко виявляють синдром хронічної втоми, розлади уваги та пам'яті, апатію, порушення моторних функцій тощо (L. Taoro-Gonzales et al., 2018). ПЕ також супроводжується дисфункцією емоційної сфери, що полягає у погіршенні самопочуття за власною оцінкою пацієнта, зниженні екстраверсії та вищій частоті тривожних і депресивних станів, ніж у загальній популяції (R. Greinert et al., 2018). Вираженість клінічних проявів ПЕ у більшості випадків корелює з рівнем аміаку в сироватці крові та тканинах головного мозку. Таким чином, аміак є неврологічним токсином, що відіграє ключову роль у патогенезі ПЕ.

Сучасні діагностичні та терапевтичні підходи до пацієнтів з ПЕ

Під час встановлення діагнозу та вибору стратегії лікування пацієнту, у якого наявні скарги як гастроентерологічного, так і неврологічного профілю, слід дати відповідь на два питання: чи є у цього хворого ПЕ і чи може ПЕ лежати в основі виявлених порушень. При вивченні анамнезу особливу увагу слід звернути на перенесені раніше чи наявні на даний момент хвороби печінки. Потрібно також уточнити, чи не хворів пацієнт на вірусний гепатит і чи не застосовував потенційно гепатотоксичні фармацевтичні препарати. Варто зазначити, що медикаментозні ураження печінки становлять близько 10% усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів.

Оскільки провідною ланкою патогенезу ПЕ є дія аміаку кишкового походження, сучасні терапевтичні підходи передбачають зниження продукування NH_3 бактеріями та зменшення абсорбції азотовмісних речовин зі шлунково-кишкового тракту. Відомо, що близько 50% аміаку в кишечнику продукується кишковою флорою, тому очищення кишечнику є швидким і дієвим шляхом видалення з організму аміакогенних речовин. Як фармакотерапію першої лінії нині розглядають невсмоктувані дисахариди (лактулозу), які застосовують із цією метою з 1966 р. (American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, 2014; L.L. Gluud et al., 2016). До 70-х рр. XX ст. для лікування хронічної портосистемної енцефалопатії призначали дієту зі значним обмеженням білка, агресивні проносні засоби та антибактерійні засоби широкого спектра дії – неоміцин, метронідазол, ванкоміцин (P.V. Phongsamran et al., 2010). Така стратегія характеризувалася великою кількістю побічних явищ, у тому числі нейро-, нефро- та ототоксичних, тому інноваційне впровадження лактулози в терапію ПЕ спричинило своєрідну революцію в гепатології (S.G. Elkington, 1970).

Кокранівський огляд L.L. Gluud та співавт. (2016), що включав 38 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1828) дав змогу виявити, що застосування невсмоктуваних дисахаридів веде до зменшення смертності, а також до дворазового зниження частоти ПЕ та інших ускладнень хвороб печінки (печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, кровотечі з варикозно розширених вен) порівняно з плацебо. Автори також відзначили сприятливий вплив цих засобів на якість життя та малу кількість побічних явищ незначної тяжкості.

Лактулоза – основа корекції гіперамоніємії

Лактулоза є синтетичним похідним лактози, що складається з однієї молекули галактози та однієї молекули фруктози. Цей дисахарид не перетравлюється ферментами травного тракту, що дає йому змогу потрапляти в товстий кишечник у незміненому вигляді. Далі мікрофлора товстої кишки перетворює лактулозу на кілька низькомолекулярних кислот (молочну, мурашину й оцтову). Ці кислоти підвищують осмотичний тиск, зумовлюючи посилене надходження води до кишечнику з подальшою проносною дією. Прискорення пасажу калових мас зменшує час контакту слизової оболонки кишечнику з багатими на азот речовинами, що знижує частку всмоктуваного аміаку (M.Y. Morgan, 2016). Крім того, вищезазначені сполуки закислюють середовище товстого кишечнику, яке стає більш сприятливим для корисних мікроорганізмів (біфідо- та лактобактерій) і ворожим для флори, що продукує уреазу (P.B. Mortensen, 1992). Важливо, що зниження pH калових мас призводить до зменшення абсорбції аміаку, оскільки в окисненій іонізованій формі амонію (NH_4^+) ця речовина не проходить через стінку кишечнику (S. Elwir, R.S. Rahimi, 2018). Додатковими позитивними ефектами лактулози є нормалізація моторики тонкої кишки та проносний вплив, що сприяє видаленню азотовмісних сполук із просвіту травного тракту (T. Gerber, H. Schomerus, 2000). Згідно з результатами клінічних досліджень, лактулоза значно підвищує когнітивні здібності хворих із ПЕ та покращує якість їх життя (P. Sharma, B.C. Sharma, 2013). У метааналізі Q. Cao та співавт. (2018) за участю 1132 пацієнтів з мінімальною ПЕ (початкова зворотна форма) показано, що лактулоза більш ефективно покращує результати тесту сполучення цифр, ніж пробіотичні препарати (пробіотики, 8-й тиждень лікування: зменшення часу виконання тесту на 3,93 с; лактулоза, 4-й тиждень лікування: зниження на 6,7 с).

У наш час особливу увагу приділяють мікробіоті кишечнику та її впливу на патогенез різних хвороб: розладів травлення та функції печінки, ожиріння, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії (A.N. Sarangi et al., 2017). Природні коменсали кишечнику виконують кілька важливих фізіологічних функцій, серед яких – розщеплення складних вуглеводів, синтез вітаміну K, модуляція локальної та системної імунної відповіді (I. Sekirov et al., 2010). Печінка відіграє стратегічну роль бар'єра між кишечником і системним кровообігом, діючи як фільтр, що не пропускає мікроорганізми та шкідливі продукти їх життєдіяльності у кров (B. Gao et al., 2008). Втрата цієї функції у пацієнтів з цирозом може призводити до розвитку таких ускладнень, як спонтанний бактерійний перитоніт, сепсис і гепаторенальний синдром (A. Goel et al., 2014). A.N. Sarangi та співавт. (2017) встановили, що бактерійний склад вмісту кишечнику в пацієнтів із цирозом і здорових осіб контрольної групи відрізняється. Оскільки показано, що модуляція мікробіоти кишечнику за допомогою антимікробних та пробіотичних засобів здатна покращувати клінічний стан пацієнтів з ПЕ, можна зробити висновок, що кишкові бактерії беруть участь у розвитку цього ускладнення (N.M. Bass et al., 2010; S. Saab et al., 2016). Включення лактулози у комплексне лікування ПЕ забезпечує біфідогенний ефект, зростання кількості лактобацил і покращення метаболізму в товстій кишці (O. Riggio et al., 1990).

Слід зазначити, що застосування лактулози запобігає рецидивам ПЕ (вторинна профілактика). За даними дослідження M.L. Volk та співавт. (2012), застосування лактулози дозволяє на 22% зменшити кількість повторних госпіталізацій з приводу енцефалопатії впродовж першого місяця після стаціонарного лікування.

Таким чином, ПЕ є складним континуумом неврологічної та психіатричної дисфункції (V. Khungar, F. Poordad, 2012), формуванню якого, однак, можна запобігти. Засобом першої лінії для лікування, а також первинної та вторинної профілактики ПЕ є лактулоза – невсмоктуваний дисахарид, що чинить низку сприятливих впливів на кишечник, знижуючи рівень головного нейротоксичного агента ПЕ – аміаку.

Нормолакт – сучасний препарат лактулози

Препарат Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») в 1 мл містить 670 мг лактулози. Застосування Нормолакту забезпечує зниження рівня аміаку в крові шляхом посилення виведення азотовмісних сполук (як осмотичний проносний засіб), закислення кишкового середовища, активації біфідум-флори на тлі пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів, що виробляють уреазу, а також зменшення продукування та абсорбції аміаку. Важливо, що Нормолакт практично не всмоктується в кишечнику. Дози 40-75 мл повністю метаболізуються бактерійною флорою; у разі вживання вищих доз засіб виводиться в незміненому вигляді. При лікуванні ПЕ дозу препарату Нормолакт слід титрувати до 2-4 спорожнювань кишечнику щоденно (H. Vilstrup et al., 2014; E.F. Wijdicks, 2016). J.S. Bajaj та співавт. (2010) вказують, що важливим є дотримання призначеного режиму прийому лактулози, оскільки недостатній комплаєнс збільшує ризик госпіталізації з приводу ПЕ. Слід також контролювати водний баланс у пацієнта з метою уникнення значної дегідратації. Загалом застосування Нормолакту знижує ризик розвитку ПЕ та інших ускладнень цирозу печінки, а також забезпечує вторинну профілактику цих станів. Нормолакт є ефективним і безпечним засобом для купірування епізодів ПЕ та зменшення подальшого ризику її рецидиву, що підтверджено у багатьох клінічних дослідженнях препаратів лактулози.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- **Нормалізація роботи кишечника**
- **Біфідогенна активність: сприяє росту біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору**
- **М'який проносний ефект**
- **Детоксикуюча дія**
- **Не викликає звикання**
- **Безпечний з перших днів життя**

Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримуюча добова доза, мл
Діти віком до 1 року	5	5
Діти віком від 1 до 6 років	5–10	5–10
Діти віком від 7 до 14 років	15	10–15
Дорослі та діти віком від 14 років	15–45	15–30

* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці. Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

НОРМОЛАКТ Сироп.
Фармакотерапевтична група: Код АТС А06А D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. Показання для застосування: запори; стани, що потребують полегшення дефекації: портосистемна печінкова енцефалопатія. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечнику; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).
Категорія відпуску. Без рецепта. Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01від 04.07.2017р.
Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.
Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

®

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17.
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

Фасування із форми «in bulk» фірми-виробника «Fresenius Kabi Austria GmbH», Австрія

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Енерлів®

Знежирені збагачені соєві фосфоліпіди

Енерлів® про печінку дбає, її відновленню сприяє!

- **Без барвників та ароматизаторів**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Енерлів®

ЕНЕРЛІВ® Склад: діюча речовина: 1 капсула м'яка містить знежирених збагачених соєвих фосфоліпідів 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули м'які. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05ВА. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Показання для застосування. Жирова дегенерація печінки (у тому числі ураження печінки при діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикози вагітності, радіаційний синдром. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Повний перелік побічних ефектів з боку імунної системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри та інші знаходяться в інструкції лікарського засобу Енерлів®.
Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти старше 12 років. Початкова доза становить 2 капсули Енерліву 3 рази на добу, а підтримуюча – 1 капсула 3 рази на добу. Препарат застосовують під час вживання їжі, не розжовують та запивають невеликою кількістю рідини. Рекомендована тривалість лікування становить не менше 3 місяців.
За докладною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Енерлів®, затвердженої наказом МОЗ України №1391 від 22.12.2016 р., РП №UA/5631/01/01.

Реклама про безрецептурний лікарський засіб. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Енерлів® та проконсультуйтеся з лікарем.

UA_Ener_01-2018_V1_Press. Затверджено до друку 18.01.2018

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я