

## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія



№ 3 (49)  
 жовтень 2018 р.  
 15 000 примірників\*  
 Передплатний індекс 37635



Член-корреспондент НАМН  
 України  
**Наталія Харченко**

**Здорове питанье  
 в контексте современной  
 диетологии**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медицинских наук,  
 профессор  
**Сергей Ткач**

**Трансплантация  
 фекальной микробиоты:  
 европейские клинические  
 рекомендации и первый  
 украинский опыт**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,  
 професор  
**Марина Щербиніна**

**Нові досягнення у вивченні  
 інфекції *Helicobacter pylori*:  
 від фундаментальних  
 наукових досліджень  
 до реальної практики**

Читайте на сторінці **22**



Кандидат медицинских  
 наук  
**Олег Швец**

**Рекомендации  
 по питанию для пациентов  
 с воспалительными  
 заболеваниями  
 кишечника**

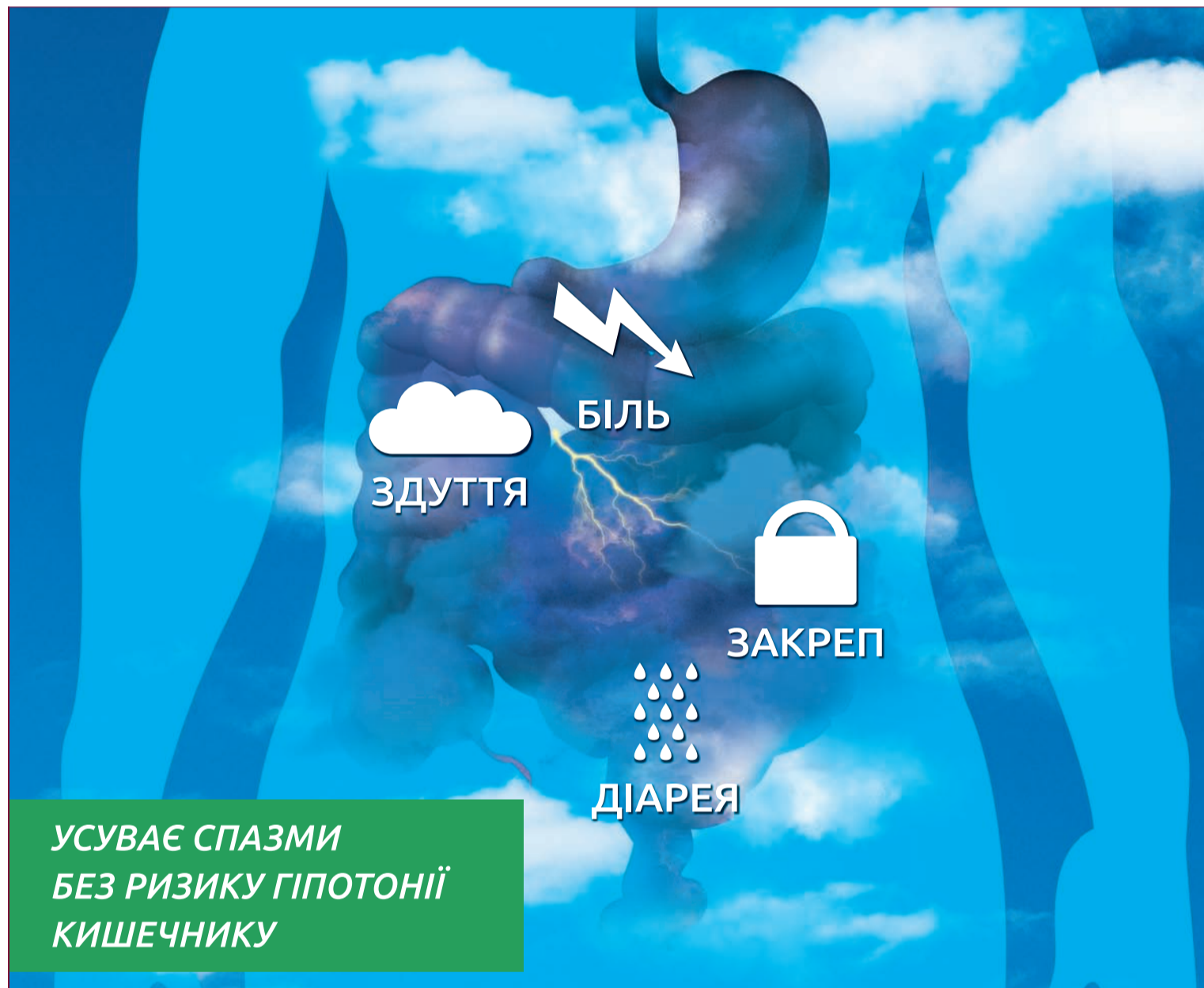
Читайте на сторінці **16**



Кандидат медицинских  
 наук  
**Инна Кушнир**

**Вирусные гепатиты:  
 что нового?**

Читайте на сторінці **44**



# Меверин<sup>®</sup>

Діюча речовина: 1 капсула містить мевеверину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мевеверину 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 кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. **Противопоказання.** 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).

Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН<sup>®</sup>, 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: 24.09.2018 р.

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

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
 www.artერიум.ua

Ближче до людей



URSODEOXYCHOLIC ACID

**УРСОХОЛ**®

**50/100**  
КАПСУЛ



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<sup>1</sup>**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ  
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ<sup>1</sup>**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ  
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ<sup>1</sup>**

ЯКІСТЬ  
ПІДТВЕРДЖЕНО  
СЕРТИФІКАТОМ  
GMP



**УРСОХОЛ®.** Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при білірній 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 білірного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Противпоказання:** 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 урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва 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 даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випороження або діарея, при лікуванні первинного білірного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного білірного 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. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: <sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

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

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

# Гастроэзофагеальна рефлюксна болізня и пищевод Барретта: как улучшить терапию?

По материалам VI научной сессии Института гастроэнтерологии  
 НАМН Украины «Новейшие технологии в теоретической и клинической  
 гастроэнтерологии» (14-15 июня 2018 года, г. Днепр)

**Пищевод Барретта (ПБ) занимает первое место среди предраковых заболеваний пищевода. Частота выявления заболевания в популяции составляет в среднем 2,4-4%. О том, какую роль играет медикаментозная терапия в лечении пациентов с ПБ, в своем докладе рассказал заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.**

Согласно современным представлениям ПБ – это заболевание, характеризующееся высоким риском развития аденокарциномы пищевода. Вероятность злокачественной трансформации составляет 0,5-2,1% случаев в год (т.е. не менее чем у 1 из 200 больных с ПБ). Заболевание редко выявляют на начальной стадии из-за позднего появления основных симптомов – дисфагии и загрудинной боли. Как правило, на момент установления диагноза аденокарциномы пищевода оперативное лечение может быть проведено менее чем у половины пациентов, а 5-летняя выживаемость таких больных крайне низкая и составляет 11-15%.

В индукции злокачественной трансформации эпителия пищевода ведущую роль играет рефлюкс желудочного содержимого. Наличие рефлюкс-эзофагита служит основой для дальнейшей цилиндрической кишечной метаплазии эпителия, а также дисплазии низкой или высокой степени. Тем не менее причины и факторы, запускающие процессы метаплазии и дисплазии эпителия пищевода, до сих пор в достаточной мере не изучены.

## Основные факторы риска развития кислотной метаплазии пищевода:

- длительный (>13 лет) анамнез симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- возраст старше 50 лет;
- мужской пол;
- европеоидная раса;
- высокая секреция соляной кислоты и высокая концентрация желчных кислот в рефлюксате;
- диафрагмальная грыжа;
- абдоминальное ожирение;
- курение.

Почти у половины пациентов с ПБ (до 45%) клинические симптомы заболевания отсутствуют. Часть пациентов предъявляют жалобы на изжогу, регургитацию пищи, загрудинную боль (меньшей интенсивности, чем при рефлюкс-эзофагите). Стойкие и выраженные клинические симптомы ГЭРБ, как правило, наблюдаются у пациентов с ПБ на фоне эрозивно-язвенного эзофагита. Поэтому для определения группы пациентов с повышенным риском развития ПБ и аденокарциномы пищевода следует ориентироваться на анамнез и характер течения заболевания.

Для раннего выявления и своевременного лечения больных с ПБ скрининг необходимо проводить всем пациентам с частой изжогой и/или анамнезом ГЭРБ более 5 лет. Группу повышенного риска составляют мужчины старше 50 лет, с ожирением и анамнезом ГЭРБ >10 лет или изжогой на протяжении >5 лет.

Ожирение является фактором, отягчающим течение ГЭРБ. Ожирение приводит к изменению функционирования верхних отделов пищеварительного тракта, способствуя развитию рефлюкса и связанным с ним осложнениям – ПБ и аденокарциномы пищевода (J. Sales, 2012; H. Hampel, 2015). Степень выраженности клинической симптоматики ГЭРБ зависит от массы тела. Так, риск развития заболевания у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 25-30 кг/м<sup>2</sup> в 1,43 раза выше, а у пациентов с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> – в 1,94 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Риск развития аденокарциномы пищевода у лиц с избыточной массой тела и ожирением соответственно в 1,52 и 2,78 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела (H. Hampel, 2015).

Основным инструментом скрининга ПБ является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). В случае обнаружения участков слизистой оболочки пищевода, подозрительных на ПБ, обязательно проводится их биопсия. Перед взятием

биопсийного материала следует провести курс антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) для уменьшения степени воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода, затрудняющих диагностику дисплазии эпителия.

Медикаментозное лечение ПБ должно быть направлено на:

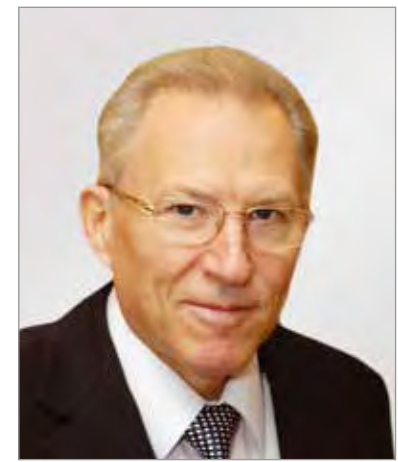
- снижение повреждающего воздействия рефлюксата;
- установление контроля секреции соляной кислоты в желудке;
- купирование симптомов заболевания;
- эпителизацию поврежденной слизистой оболочки и предотвращение формирования дисплазии эпителия и аденокарциномы пищевода.

Оптимально подобранная терапия в конечном итоге способствует улучшению качества жизни пациента.

Всем пациентам с ПБ рекомендована постоянная антисекреторная терапия ИПП. У больных с коморбидной патологией более целесообразно использовать молекулу пантопризола, которая обладает высокой селективностью, низким уровнем лекарственного взаимодействия и минимальным количеством побочных эффектов. Антисекреторные препараты назначают в стандартных дозировках курсом длительностью не менее 8-12 мес. Критериями эффективности терапии являются купирование симптомов ПБ и нормализация эндоскопической и морфологической картины пищевода. При наличии положительного ответа на лечение после завершения курса пациенту может быть назначена поддерживающая терапия. Однако использование высоких доз ИПП, практически полностью элиминирующих воздействие кислоты на пищевод, как правило, не приводит к полному обратному развитию ПБ.

Наряду с желудочным содержимым дополнительное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывает дуоденальное содержимое при дуоденогастральном рефлюксе. Под желчным, или щелочным, рефлюксом понимают ретроградное попадание желчи из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше расположенные органы – желудок, пищевод и даже ротовую полость. Соответственно, желчный рефлюкс может быть: дуоденогастральным, дуоденогастроэзофагеальным и дуоденогастроэзофагооральным. Дуоденогастральный рефлюкс наиболее часто обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом и связанной с ним гипертензией в двенадцатиперстной кишке. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс ассоциирован с дополнительным нарушением тонуса и сократительной способности нижнего пищеводного сфинктера. В последние годы появляется все больше данных, которые свидетельствуют о патогенетической роли дуоденального рефлюксата в развитии ПБ. Повреждение слизистой оболочки пищевода желчными кислотами, панкреатическими энзимами, лизолецитином приводит к кишечной метаплазии (последняя особенно выражена при инфицировании *Helicobacter pylori*). Вслед за метаплазией развиваются атрофические изменения, формируется ПБ, индуцируется канцерогенез (G.M. Sobana, 2013; M.F. Dixon, 2011).

Для лечения пациентов с дуоденогастральным рефлюксом используют несколько классов препаратов. Прокинетики способствуют быстрому опорожнению желудка и пищевода, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. Однако прием этих препаратов нередко сопровождается побочными эффектами, а из-за незначительной длительности курсов терапии симптомы рефлюкса снова появляются. Антациды эффективно купируют симптомы заболевания, но только в дневное время. К тому же они не подходят для длительных курсов терапии. Цитопротективные средства (сукральфат) оказывают положительное влияние на состояние слизистой оболочки



О.Я. Бабак

пищевода, но не уменьшают выраженность симптомов заболевания. Очевидно, что указанные выше классы препаратов хоть и обладают определенными преимуществами, все же недостаточно эффективны для устранения желчного рефлюкса.

Для того чтобы улучшить терапию при ГЭРБ и ПБ, который сопровождается желчным рефлюксом, в схему лечения следует включать препараты урсодезоксиcholевой кислоты (УДХК). УДХК была выявлена в желчи бурого медведя около ста лет назад. Уже в 1954 г. был описан метод синтеза УДХК, а в 1975 г. – действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С тех пор показания для применения УДХК расширяются с каждым годом. В настоящее время молекула УДХК включена в список основных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, а также некоторых клинических руководств Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD).

Под действием УДХК токсичные желчные кислоты преобразуются в нетоксичные. При лечении дуоденогастрального рефлюкса с применением УДХК желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода. Под действием УДХК в большинстве случаев полностью исчезают или становятся менее интенсивными такие симптомы, как отрыжка горьким, дискомфорт в животе, рвота желчью. Молекула УДХК обладает доказанными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что способствует уменьшению воспалительных явлений в слизистых оболочках желудка и пищевода. В связи с этим УДХК при желчном рефлюксе следует рассматривать как препарат патогенетической направленности.

В Украине УДХК производится фармацевтической компанией «Дарница» под торговым названием **Урсохол®**. **Урсохол®** – это отечественный препарат, который изготавливается из высококачественного европейского сырья, при этом его цена доступна для украинских пациентов. Спектр терапевтического применения препарата **Урсохол®** достаточно обширен: его используют для лечения гастрита с рефлюксом желчи, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни, острого и хронического активного гепатита с холестатическим синдромом, первичного билиарного цирроза печени. Такой широкий спектр показаний к применению обусловлен патогенетическими эффектами препарата **Урсохол®**. Молекула УДХК в составе препарата снижает активность воспалительных цитокинов, печеночных трансаминаз и гаммаглутамилтрансферазы, а также процессов перекисного окисления липидов, нормализует уровень билирубина, усиливает антиоксидантную защиту.

Оптимальная доза УДХК при желчном рефлюксе составляет 500 мг в день (по 250 мг в два приема). Минимальное количество противопоказаний и низкий риск побочных эффектов позволяют применять препарат длительно. Курс лечения при желчном рефлюксе должен составлять не менее 2 месяцев.

Таким образом, ПБ необходимо исключить у всех пациентов с длительным течением ГЭРБ. ПБ является основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода. Желчь и дуоденальное содержимое, содержащиеся в рефлюксате, при контакте со слизистыми оболочками желудка и пищевода вызывают дополнительные изменения в поверхностном эпителии. Смешанный кислотный и желчный рефлюкс – основной фактор формирования ПБ. Всем пациентам с ПБ рекомендованы постоянная антисекреторная терапия и прием УДХК (**Урсохол®**). При выявлении дисплазии эпителия высокой степени или аденокарциномы на фоне ПБ пациента следует направить в специализированное онкологическое учреждение.

Подготовила Мария Марчук



АНАЛІЗ —  
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ  
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ  
З «СІНЕВО»



# HBsAg — ПОВЕРХНЕВИЙ АНТИГЕН ВІРІОНА HBV

**ВИКЛЮЧІТЬ ГЕПАТИТ В У СВОГО  
ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ HBsAg!**

Дослідження доступне у 230 центрах в Україні!

 synevo.ua  synevolab  SYNEVOUkraine  synevo\_ukraine  0 800 50 70 30

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

## З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту О.О. Колесник, П.С. Крахмальов, А.В. Лукашенко та ін. ....	41-43
Лактімек форте: надійна профілактика дисбіозу у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції О.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло .....	53

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: как улучшить терапию? О.Я. Бабак .....	3
Здоровое питание в контексте современной диетологии Н.В. Харченко .....	6-7
Тривале застосування інгібіторів протонної помпи: ефективність та можливі ризики О.В. Швець .....	9
Трансплантация фекальной микробиоты: европейские клинические рекомендации и первый украинский опыт С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, К.Ю. Дубров .....	10-11
Розлади здоров'я, асоційовані з синдромом подразненого кишечника: аналіз реєстру даних первинної ланки надання медичної допомоги E. Clevers, B. Vaes, S. Henrard та ін. ....	12-14
Рекомендации по питанию для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника О.В. Швець .....	16-17
Кишечний мікробіом: склад, функції та терапевтичні можливості його відновлення О.Я. Бабак .....	19-20
Нові досягнення у вивченні інфекції <i>Helicobacter pylori</i> : від фундаментальних наукових досліджень до клінічної практики М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун .....	22-23
Современные тенденции в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни D.S. Sandhu, R. Fass .....	25-27
Практическая гастроэнтерология сегодня: тренды и перспективы Ю.М. Степанов, Д. Думитраску, Б. Винчензи и др. ....	28-29
Метаанализ эффективности и безопасности пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – PAN-STAR А. Дабровски, Б. Стабуч, Л. Лазебник .....	39-40
Білярний сладж та жовчнокам'яна хвороба: актуальні науково-практичні аспекти В.В. Чернявський .....	46-47
Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии Ю.М. Степанов, А.Е. Абатуров, И.Н. Скрыпник и др. ....	50-51

## ГЕПАТОЛОГІЯ

Эффективность глицирризина в лечении заболеваний печени И.А. Зайцев, О.Е. Зайцева .....	30-32
Новости мировой гепатологии-2018 Н.В. Харченко, И.Н. Скрыпник, Т.Д. Звягинцева .....	33-37
Вирусные гепатиты: что нового? И.Э. Кушнир, В.М. Чернова, Е.Г. Куринная и др. ....	44-45
Гепатопротектори: вплив на мітохондріальний оксидативний стрес М.В. Хайтович .....	48-49

## КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Роль противовоспалительной терапии при заболеваниях кишечника А.Э. Дорофеев, Ю.М. Степанов .....	15
Проблеми та перспективи хірургічного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту В.В. Бойко, А.І. Белай, О.С. Тивончук та ін. ....	56-57

## ДІЄТОЛОГІЯ

Правильне харчування та стан кишкового мікробіому як критично важливі фактори збереження здоров'я людини О.Ю. Іоффе, О.В. Швець, С.М. Ткач та ін. ....	54-55
---	-------

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Нобелевскую премию 2018 года в области физиологии и медицины присудили за открытие терапии онкологических заболеваний путем ингибирования негативной регуляции иммунной системы. ....	58-59
---	-------

**ГАСТРО-НОРМ®**  
ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ  
РОЗУМНА ЦІНА

Р. П. № UA1034/01/01 від 22.08.2014 р. до 22.08.2019 р.

**Оновлений склад**  
ARTERIUM  
Відмінний результат

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить вісміту субцитрату, в перерахуванні на 120 мг вісміту оксиду — 320 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон, калію полакрилін, магію стеарат, суміш для покриття (поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), полівініловий спирт, тальк). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Вісміту субцитрат. Код АТХ А02В Х05. **Показання.** Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинений *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії);

хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. З боку імунної системи: зрідка — анафілактична реакція.

— Сучасна гастроентерологія, 2015 г., №1(81).  
\* Розумна ціна — згідно з листом ТОВ «Proxima research» від 29.11.17, вих. № 230. Інформація наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гастро-Норм®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ВДП/УСКА-СТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139), або ПАТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Стрицькаська 6/8). Інформація виключно для медичних (фармацевтичних) працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 24.09.2018 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM

**Takeda**  
GASTROENTEROLOGY

- Більше 100 пацієнтів отримали безоплатні лабораторні дослідження, необхідні при лікуванні запальних захворювань кишечника (ЗЗК)
- Спільно із Асоціацією пацієнтів, хворих із ЗЗК провели низку освітніх заходів до Міжнародного дня боротьби із ЗЗК
- Більш ніж 500 пересічних громадян взяли участь в освітньому заході та ознайомилися із збільшеною моделлю кишечника людини

**Пацієнт — в центрі уваги всього, що ми робимо**

ТОВ "Такеда Україна":  
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 09 09, факс: (044) 390 29 29  
www.takeda.ua

UA/IBDD/0918/0032

## Здоровое питание в контексте современной диетологии



Н.В. Харченко

«Мы едим то, что мы едим» – известное высказывание Гиппократов, которое до сегодняшнего дня не потеряло своей актуальности. Сейчас все больше людей активно интересуются здоровым образом жизни и правильным питанием. Эта тема настолько всем близка, что многие предприимчивые люди взяли ее за основу для создания популярного тренда, который, базируясь на такой светлой и правильной идее, превратился в своеобразный коммерческий «совет» касательно правил здорового питания. И каждый человек, который пытается сохранить свое здоровье, теряется в этом большом информационном потоке, пребывая в недоумении: какая пища будет для него полезной, а какая – вредной. Не следует забывать, что здоровое питание является важнейшим аспектом немедикаментозного лечения пациента с любым заболеванием. В этой ситуации слепое следование «популярным» рекомендациям может не только не принести желаемого эффекта, но и навредить здоровью, усугубить течение заболевания, спровоцировать развитие осложнений.

Здоровое питание играет важную роль в обеспечении нормального функционирования здорового организма, является мощным фактором, который (при условии разумного применения) может способствовать выздоровлению пациента с некоторыми видами патологии. Во всем мире диетотерапия уже давно является полноценным компонентом терапии при разных заболеваниях. Поэтому при создании индивидуального рациона для пациента нужно учитывать только ту информацию, которая имеет доказательную базу.

Об основных аспектах здорового питания и актуальных вопросах современной диетологии в эксклюзивном интервью нашему изданию рассказала ведущий отечественный эксперт в области гастроэнтерологии и диетологии, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.

**?** Уважаемая Наталия Вячеславовна, в последние годы к вопросам здорового питания приковано внимание ведущих мировых и отечественных ученых. Чем обусловлен такой интерес экспертов и как понимать термин «здоровое питание» в контексте современной диетологии?

– В последнее время здоровый образ жизни, в том числе рациональное питание, стал модным течением среди населения. Сейчас средства массовой информации (глянцевые журналы, телевизионные передачи) переполнены рекомендациями касательно здорового питания, приготовления полезных блюд, секретами быстрого похудения. В этом обилии советов важно, чтобы каждый человек, читающий или слушающий любую информацию, которая имеет отношение к его здоровью, отбирал только имеющие доказательную базу факты и сведения.

К сожалению, с течением времени здоровье населения не улучшается. Всемирная организация здравоохранения сделала неутешительный вывод, что каждое последующее поколение оказывается слабее предыдущего. Это связано со многими причинами, особенно – с ухудшением экологической ситуации на всей планете, а также с существенным снижением качества продуктов питания. Нынешняя пища содержит гораздо меньше питательных веществ, витаминов, макро- и микроэлементов, чем десятки лет назад. Сложившаяся ситуация является последствием истощения ресурсов Земли, снижения количества фермерских хозяйств, посевных полей, злоупотребления химическими добавками, стимуляторами роста растений, активного использования генетически модифицированных продуктов.

В разрезе современных реалий здоровое питание следует рассматривать уже не как средство для prolongации жизни и улучшения ее качества, а как способ выживания. Здоровое питание направлено на обеспечение организма всеми необходимыми веществами, в первую очередь эссенциальными (незаменимыми) элементами, и должно соответствовать индивидуальным потребностям человеческого организма. Рациональное питание предусматривает употребление только качественных продуктов, без которых все сказанное выше теряет смысл.

**?** Наталия Вячеславовна, в Ваших выступлениях в рамках научных конференций часто затрагивается тема здорового питания и влияния рациона пациентов

на течение различных заболеваний. Как Вы считаете, чем живет современная диетология? Какие научные достижения в этой сфере требуют особого внимания врачей и пациентов?

– Я возглавляю кафедру гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, на которой мы готовим квалифицированных специалистов-диетологов. Поэтому вопросы диетологии очень важны для наших сотрудников. В рамках научно-практических конференций мы часто представляем доклады, посвященные разным направлениям в диетологии, а также выступаем перед пациентами с целью повышения общей осведомленности населения в основных принципах правильного профилактического и лечебного питания.

Здоровое питание – это важный аспект профилактики развития или обострения уже имеющихся заболеваний, на что мы часто обращаем внимание врачей в рамках научных конференций, а также пациентов. Кроме того, рекомендации по питанию являются обязательными составляющими любой схемы лечения. Еще Гиппократ говорил: «Ваша пища должна быть вашим лекарством». Правильное питание – это не просто 3-4 приема пищи на протяжении дня. Все продукты, которые человек употребляет, должны приносить пользу организму, способствовать поддержанию его здоровья.

Новые знания в области диетологии накапливаются очень постепенно. Провести серьезные научные исследования в этом направлении сложно. В первую очередь, это связано с пищевой зависимостью у большинства людей. Следование той или иной диете требует от человека больших усилий. Как показывает практика, во время соблюдения диеты люди часто «срываются», даже осознавая тот вред, который им может принести потребляемая пища.

Для получения достоверных результатов научного исследования в области диетологии нужно привлечь к участию в нем большую популяцию, проанализировать характер питания, изучить изначальное состояние здоровья и наблюдать за изменениями функционирования организма при использовании диеты на протяжении очень длительного времени (до нескольких десятков лет). Все нюансы проведения клинических испытаний в диетологии требуют больших временных и человеческих ресурсов, поэтому их пока не так много.

Те результаты, которые сегодня уже имеются в нашем распоряжении, используются врачами в качестве новой информации для разработки диетических рекомендаций для конкретного пациента.

**?** Не так давно украинское медицинское сообщество отказалось от практического применения системы диет, разработанной советским ученым Мануилом Исааковичем Певзнером. Какова Ваша позиция в отношении такого радикального шага? Существуют ли сегодня альтернативные рекомендации по правилам питания пациентов с различными заболеваниями?

– В свое время разработка 15 диетических столов по Певзнеру была важным и даже революционным шагом для отечественной медицины. Но время идет, появляются новые подходы к лечению при разных заболеваниях, поэтому следует менять устаревшие представления о принципах правильного и рационального питания. Действительно, в Украине отменены диетические столы по Певзнеру, но Министерство здравоохранения Украины утвердило новые, которых намного меньше. Я считаю, что этот шаг сделан в правильном направлении. Хотя принятые новые столы не идеальны и не всех врачей и пациентов они устраивают в полной мере, но все в мире меняется, на смену этим диетическим рекомендациям со временем придут другие, усовершенствованные.

Важно помнить, что каждый человек, в частности при наличии определенного заболевания, особенный. Поэтому корректное ведение больного требует от врача с одной стороны – больших знаний, с другой – желания самого человека выздороветь. Еще ни одного пациента не удалось «насильно излечить» от болезни. Поэтому для врача крайне важно знать, как правильно донести информацию пациенту, каким образом выстроить алгоритм профилактического и лечебного питания, исходя из «слабых мест» у конкретного человека. Только при условии активного участия пациента в процессе лечения и соблюдения индивидуальных рационов общие правила здорового питания срабатывают, что способствует сохранению здоровья.

**?** В современной диетологии часто используется новый для отечественных врачей термин «функциональное питание». Расскажите, пожалуйста, что включает в себя это определение.

– Функциональное питание – это своеобразный подтип здорового питания, целями которого являются коррекция определенных нарушений в организме и профилактика развития заболеваний. Зачастую функциональное питание используют у лиц из групп повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и т.п. Функциональное питание, по сути, занимает промежуточное положение между обычным рационом и лечебной диетой и включает в себя вариант профилактического питания с учетом индивидуальных особенностей человека.

**?** Хотелось бы коснуться вопроса о влиянии питания на старение организма. Существуют ли сегодня достоверные данные о том, что с помощью модификации рациона можно замедлить необратимые процессы старения?

– Человечество во все века искало «эликсир молодости», а ученые всего мира – ответы на вопросы о «вечной жизни». И сегодня эта тема для многих остается интересной. Замедлить процессы старения, конечно, можно, но это включает целый комплекс мер. В первую очередь, должен быть порядок в мыслях. Не нужно запускать «программу самоуничтожения» и допускать возникновение деструктивных идей. Человек должен быть добрым, хорошо относиться к себе и окружающим. Положительный настрой – это мощный способ замедлить процесс старения. Нужно понимать, что старение неизбежно, но человек может повлиять на его темпы и качество жизни в этот период. На старение организма также воздействуют экология, качество продуктов питания, чистота питьевой воды.

Важным аспектом обеспечения нормальных темпов старения является профилактика заболеваний. Существует такой термин, как возрастзависимая патология. Человек редко умирает от старости. Как правило, его жизнь заканчивается вследствие определенного заболевания. Следовательно, замедлить процессы старения можно, проводя профилактику возрастзависимой патологии. Она включает умеренную дозированную физическую активность (без спортивных достижений) и, конечно же, рациональное и полноценное питание. Последнее должно соответствовать энергетическим затратам организма и содержать все эссенциальные вещества, которые поступают в организм человека исключительно

извне (аминокислоты, некоторые витамины, микроэлементы). Следует стремиться разнообразить свое питание с акцентом на употребление термически необработанной пищи (учитывая переносимость этих продуктов), полноценного белка, овощей.

**?** **Каково Ваше отношение к обогащению продуктов питания макро- и микроэлементами, пробиотиками в промышленных масштабах, например, как это делают с йодированием соли?**

— Жители Украины испытывают существенный недостаток йода, забывая о доступном продукте, который содержит большое количество данного микроэлемента, — морской капусте. Многие также не учитывают то, что йодированная соль имеет срок годности.

Добавление пробиотиков в продукты питания можно сравнить с медалью, всегда имеющей две стороны. Во-первых, если у человека присутствует дисбиоз кишечника, то употребление пищи, которая содержит пробиотики, не улучшит состояние его здоровья. В мире проблему дисбиоза кишечника часто недооценивают, а людей с этим нарушением намного больше, чем мы можем предположить. Во-вторых, все кисломолочные продукты должны правильно храниться, чтобы бактерии не потеряли свои полезные свойства. Кроме того, нужно понимать, что не все микроорганизмы, отнесенные к бифидо- и лактобактериям, на самом деле эффективны как пробиотики.

Целесообразность обогащения продуктов макро- и микроэлементами оправдана только в том случае, если это применяется в эндемических зонах, где существует реальный дефицит определенного элемента.

Большим нашим преимуществом является то, что Украина — аграрная страна. Но украинцы недооценивают возможность питаться действительно домашними и натуральными продуктами, которые не содержат вредных химических добавок. Идея обогащения продуктов дополнительными веществами рациональна — но только при условии, что это проводится разумно.

**?** **Сегодня существует множество источников информации, из которых каждый желающий может узнать о различных аспектах здорового питания. Как Вы считаете, насколько врачи и пациенты осведомлены в ключевых вопросах современной диетологии?**

— К сожалению, большинство рекомендаций по здоровому питанию, которыми переполнены средства массовой информации, носят исключительно поверхностный характер. И тех квалифицированных диетологов, которые действительно могут помочь человеку сохранить свое здоровье за счет коррекции рациона, очень мало. Уровень знаний о здоровом питании у врачей разных специальностей, в том числе диетологов, часто недостаточен. Считаю, что в Украине врачей-диетологов очень недооценивают. Большинство диетологов в наших больницах работают в пищеблоке, снимают пробы и составляют меню-раскладку, а в некоторых лечебных учреждениях вообще нет ни одного врача-диетолога. Это, по меньшей мере, неуважительное отношение к врачам этой специальности.

В других странах ситуация кардинально отличается. В ведущих европейских клиниках диетолог является полноценным членом междисциплинарной команды врачей, которая занимается лечением пациента. В соответствии с последними рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), посвященными питанию пациентов

с циррозом печени, диетолог должен быть включен в команду врачей наравне с гепатологом. В его обязанности входит обязательный аспект ведения больных циррозом — составление индивидуальных рекомендаций по питанию, что по важности не уступает лекарственному воздействию на пораженный орган.

В украинской системе здравоохранения врачам-диетологам не уделяют достаточно внимания, что, без сомнения, является большой проблемой. Если же говорить об осведомленности наших пациентов о здоровом питании, то и здесь ситуация не лучше.

**?** **Наталья Вячеславовна, Вы являетесь ведущим отечественным экспертом в области гастроэнтерологии и диетологии, признанным специалистом в системе последипломного образования. Как Вы видите механизмы преподавания основ диетологии современным врачам?**

— Считаю, что вопросы диетологии обязательно должны изучаться врачами разных специальностей, так как есть особенности питания при поражении любого органа и системы человеческого организма. Большой ошибкой является то, что ключевые принципы и важные вопросы диетологии преподаются только врачам-диетологам. Основы здорового питания должен знать семейный врач — специалист, к которому в первую очередь обращается пациент при возникновении жалоб, он владеет информацией касательно состояния здоровья всех членов семьи, которые приходят к нему за медицинской помощью на протяжении многих лет. По моему мнению, семейные врачи должны получать заработную плату не за количество приемов, а за количество дней, которые человек не болеет. Именно семейный врач должен давать советы по здоровому питанию детям и пожилым людям, больным и здоровым членам семьи. Поэтому первым моим предложением является введение обязательного цикла диетологии при подготовке врачей по специальности «Семейная медицина».

Важным аспектом образовательного обеспечения является постоянное усовершенствование знаний практикующих диетологов, чем наша кафедра постоянно занимается. Еще один вопрос, на котором я хочу акцентировать особое внимание, — это поднятие престижа этой специальности в клиниках на иной уровень. Врач-диетолог должен вести активную консультативную работу с пациентами. Только тогда пациенты почувствуют важность такого метода лечения, как диетотерапия.

В заключение хотелось бы высказать очень простую мысль. Для того чтобы организовать для себя действительно здоровое питание, важно повысить уровень самоуважения. Очень много проблем рождаются у нас в голове. Перед тем, как съесть очередную вкусность, важно честно ответить самому себе на вопрос: «А нужно ли это мне? Будет ли оно мне полезно?». Настоятельно рекомендую отказать от фаст-фуда, блюд из кулинарии и отдавать предпочтение домашней, полноценной и разнообразной пище. Нам не хватает осознанного подхода к питанию. Многие продолжают воспринимать прием пищи как своеобразный ритуал или шаблон. Нужно отказаться от такого стереотипного мышления, начать уважать себя и свой организм, и только тогда питание действительно будет на здоровье.

Подготовила **Илона Цюпа**



## Медицина 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. Венцівський**, 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 МОЗ України
- 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. Пасечнікова**, 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 фізіотерапії 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

### Медицина газета «Здоров'я України».

#### Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **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](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 521-86-98

Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-16

Відділ передплати та розповсюдження ..... (044) 364-40-28

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 19.10.2018 р.

Замовлення № ..... Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ № 14867-3838P від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи

точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв

та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе

рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу

редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

# КОНТРОЛОК®



antoprazole



## Надійний контроль кислотності\*

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Контролок®.

**Торгова назва:** Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C02. **Показання.** Таблетки 40 мг: *Дорослі та діти віком від 12 років:* рефлюкс-езофагіт. *Дорослі:* ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани; Таблетки 20 мг: *Дорослі та діти віком від 12 років:* симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. *Дорослі:* профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу; Порошок для розчину для ін'єкцій: *Дорослі:* Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. *Діти:* порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), так як дані про безпечність та ефективність препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті – діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпі з фундальних залоз (доброякісні), тромбобфлібіт у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки – Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/ Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій – Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. \* Кислотність шлункового соку. Scholten T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587–594.



ТОВ «Такеда Україна»:  
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,  
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



# Тривале застосування інгібіторів протонної помпи: ефективність та можливі ризики

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, проведених у країнах Західної Європи та США, симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із частотою принаймні 1 раз на тиждень виникають приблизно у 13% населення. Варто зауважити, що, порівняно з показниками середини 1990-х рр., поширеність ГЕРХ збільшилась на 50% (J. Richter, 2018). На сьогодні, за різними оцінками, поширеність захворювання становить від 8 до 33% (P. Gyawali, 2018). Пацієнти з кислотозалежними захворюваннями найчастіше скаржаться на печію. Проте серед загальної побутує думка, що цей симптом не є індикатором серйозного захворювання, тим більше з огляду на те, що печії можна позбутися за допомогою різних народних методів чи безрецептурних лікарських засобів, які хворі обирають на власний розсуд. Такі помилкові дії пацієнтів та самолікування з метою купірування печії можуть створити передумови для розвитку та прогресування кислотозалежних захворювань, серед яких провідне місце займає ГЕРХ. Ця патологія потребує активних дій лікаря, модифікації способу життя та у деяких випадках призначення медикаментозної терапії, яка, крім усунення симптомів, спрямована на відновлення слизової оболонки стравоходу та запобігання розвитку ускладнень (езофагіту, стриктур стравоходу, стравоходу Барретта, аденокарциноми стравоходу; R. Hunt, 2017).

Основний напрям медикаментозної терапії ГЕРХ – проведення антисекреторної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП; P. Gyawali, 2018), поява яких на світовому фармацевтичному ринку стала справжнім проривом у гастроентерології. Перший препарат групи ІПП схвалено Управлінням за контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США до застосування у 1989 році (I. Ng, 2016). ІПП швидко стали основною групою лікарських засобів, які застосовують для контролю продукції соляної кислоти (D. Strand, 2017). Висока терапевтична ефективність ІПП зумовила широке використання цих препаратів при кислотозалежних захворюваннях (M. Khan et al., 2018). Сьогодні ІПП перебувають у переліку препаратів, які лікарі найчастіше призначають для пригнічення продукції соляної кислоти. Наприклад, в Іспанії на частку продажу ІПП припадає 5,5% обігу лікарських засобів (A.S. Raghunath et al., 2005).

Разом із збільшенням кількості призначень ІПП зростає занепокоєння щодо безпечності їх тривалого застосування (D. Freedberg et al., 2017). Так само як під час прийому інших лікарських засобів, на тлі терапії ІПП можуть виникати побічні реакції, навіть якщо призначати препарат у дозі, рекомендованій в інструкції для медичного застосування. Тому режим і тривалість лікування кислотозалежних захворювань необхідно підбирати індивідуально для кожного пацієнта із врахуванням усіх аспектів конкретного клінічного випадку.

періодично переглядати дозу препарату та використовувати мінімальну можливу дозу (D.E. Freedberg et al., 2017). ІПП є також препаратами першої лінії при синдромі Золлінгера – Еллісона. У схемах лікування, спрямованого на ерадикацію *Helicobacter pylori*, ІПП є ключовим компонентом (C. Scarpignato et al., 2016).

## Чи існують ризики при застосуванні ІПП поряд з їх безсумнівною терапевтичною ефективністю?

– Безперечно, поява ІПП стала справжньою революцією у лікуванні кислотозалежних захворювань (L. Kia, 2016). Проте масове застосування цих препаратів, часті випадки невідповідності високого дозування та завищені очікування пацієнтів та лікарів щодо ефективності препаратів зумовлюють значне занепокоєння щодо безпечності цих лікарських засобів, особливо у випадку їх тривалого застосування. До категорій потенційного ризику слід віднести: ідіосинкразію, побічну дію препаратів, можливі наслідки тривалого пригнічення кислотності (дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, кишкові інфекції та ін.), взаємодію між лікарськими засобами та можливі негативні прояви у період вагітності та лактації.

## Якою є можлива побічна дія ІПП?

– Поширеність побічних ефектів ІПП становить 1-3%, найчастіше – це головний біль, нудота, абдомінальний біль, запори, діарея, висип, запаморочення (C. Scarpignato, 2017). Ці ефекти зазвичай зворотні та можуть зникати, якщо замінити препарат. Що стосується непередбачуваної побічної дії (ідіосинкразії), то слід виділити гострий інтерстиціальний нефрит. В емпіричних дослідженнях типу «випадок – контроль» встановлено, що абсолютний ризик ураження нирок внаслідок застосування ІПП становить 0,1-0,3% на 1 пацієнта протягом року (D.E. Freedberg et al., 2017). Після відміни ІПП та призначення кортикостероїдів цей патологічний стан має сприятливий прогноз, такі пацієнти можуть повністю одужати. Повідомлялося про поодинокі випадки тяжкої гіпомагніємії, мікроскопічного коліту, поліміозиту, міопатії, рабдоміолізу, гіперчутливості негайного та сповільненого типу.

## Які можливі наслідки тривалого пригнічення секреції соляної кислоти Ви б виділили? Які механізми їх розвитку?

– Тривале зниження продукції соляної кислоти у шлунку внаслідок пригнічення Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФ-ази зумовлює підвищення синтезу гастрину. Такий ферментативний дисбаланс може супроводжуватися гіперплазією ентерохромафінних клітин та розвитком феномену «кислотного рикошету». Тривала гіпоацидність шлунка може стати причиною розвитку *H. pylori*-асоційованого пангастриту, підвищеної бактеріальної колонізації шлунка, синдрому надмірного бактеріального росту у тонкому кишечнику. Окрім цього, підвищується ризик приєднання кишкових інфекцій (*Clostridium difficile*, *Salmonella*) та розвитку спонтанного бактеріального перитоніту при цирозі печінки. Неможливо не згадати про абсорбцію нутрієнтів, яка через нестачу соляної кислоти знижується. Як наслідок, може розвинути дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> та заліза (D.E. Freedberg et al., 2017). Припускалося, що існує зв'язок тривалої гіпоацидності з підвищеним ризиком раку шлунка, але жодне контрольоване дослідження це припущення не підтвердило (C. Scarpignato et al., 2016).

## Чи існує зв'язок між зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, переломами кісток та прийомом ІПП?

– За результатами проспективного дослідження, в якому використано базу даних населення провінції Манітоба (Канада), встановлено, що застосування ІПП не асоційоване з розвитком остеопору стегна або

поперекового відділу хребта при отриманні ≥1500 доз ІПП протягом попередніх 5 років. Не встановлено достовірний зв'язок прогресування остеопору із прийомом ІПП (L.E. Targownik et al., 2010). Згідно з результатами ще одного систематичного огляду та метааналізу не встановлено достовірний зв'язок ризику переломів кісток із тривалістю застосування та дозою ІПП (S. Ngamruengphong et al., 2011).

## Враховуючи високу частоту коморбідної патології у пацієнтів та потребу у призначенні кількох препаратів, роз'ясніть, які механізми взаємодії ІПП з іншими лікарськими засобами?

– Підвищення рН у шлунку внаслідок прийому ІПП впливає на абсорбцію слабких кислот або лугів, якими є багато лікарських засобів. ІПП метаболізуються за участю ферментів системи цитохрому Р450 (переважно СYP2C19), що може істотно впливати на метаболізм інших препаратів. За результатами аналізу літературних джерел до 2006 року щодо прийому ІПП та взаємодії між лікарськими засобами у систематичних оглядах повідомляється про те, що міжлікарські взаємодії, пов'язані з ІПП, рідко мають клінічне значення (H. Blume, 2006). Зустрічаються поодинокі публікації, в яких йдеться про незначну взаємодію з діазепамом, фенітоїном та варфарином, але без серйозних клінічних наслідків. Враховуючи те, що метаболізм ІПП відбувається за рахунок ферментів системи цитохрому Р450, цей аспект заслуговує особливої уваги.

Проте кількість повідомлень про взаємодію ІПП з іншими лікарськими засобами істотно зросла після появи клопідогрелю. Протягом тривалого часу цей препарат був другим рецептурним препаратом за кількістю призначень у світі, внаслідок чого збільшилась кількість випадків шлунково-кишкових кровотеч – геморагічного ускладнення при застосуванні клопідогрелю. Аналіз *ex vivo* продемонстрував пригнічення антиагрегантної активності клопідогрелю внаслідок застосування ІПП, хоча клінічна значущість цієї міжлікарської взаємодії є суперечливою (J. Focks et al., 2012). Генетичний поліморфізм (*цитохром Р450-2С19*), ймовірно, впливає на ефективність клопідогрелю та зумовлює підвищення ризику серцево-судинних подій (N. Simon et al., 2015). Так, в одному із застережень FDA рекомендовано уникати одночасного застосування омега-3 або езомега-3 з клопідогрелем.

## Яким чином можна уникнути усіх перелічених ризиків, пов'язаних із застосуванням ІПП, у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями?

– На фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент ІПП, тому до вибору оптимального лікарського засобу слід підходити дуже ретельно. Якщо порівняти ефективність та безпечність препаратів групи ІПП, серед її представників вирізняється пантопразол (Контролок®, фармацевтична компанія Takeda). На відміну від інших ІПП, пантопразол також зв'язується із цистеїном 822, що може забезпечити більш тривалий контроль секреції соляної кислоти у шлунку (G. Sachs, J.M. Shin, 2004). Частота побічних ефектів (головного болю та діареї) при застосуванні пантопразолу достовірно нижча, порівняно з омега-3, лансопразолом, рабепразолом та езомега-3 (A.B. Thomson, 2000).

Незважаючи на великий перелік можливих побічних ефектів ІПП, якість досліджень, в яких доведено зв'язок ІПП з ними, досить низька, крім того, абсолютний ризик їх виникнення незначний, особливо при прийомі 1 раз на добу. Враховуючи це, тривалий курс ІПП можна рекомендувати у пацієнтів із ГЕРХ та у пацієнтів високого ризику, які тривалий час отримують ІПП33 (D.E. Freedberg et al., 2017). Проблеми, які можуть виникнути на фоні прийому ІПП, здебільшого пов'язані із встановленням помилкових діагнозів кислотозалежних станів та призначенням надмірних доз ІПП. При виборі препарату завжди необхідно враховувати можливі ризики та обирати той лікарський засіб, у якого вони менші, що підтверджують результати клінічних досліджень. Враховуючи доведений низький рівень міжлікарської взаємодії (R. Wedemeyer et al., 2014), як препарат вибору для тривалого застосування у пацієнтів із кислотозалежними синдромами можна рекомендувати пантопразол (Контролок®).

Підготувала Ілона Цюпа

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»  
 UA/ (PPIF)/0918/0040



Про високу ефективність та можливі ризики тривалого застосування ІПП нашому кореспонденту розповів експерт-гастроентеролог, член президії Української гастроентерологічної асоціації та президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець.

## Який механізм дії ІПП вирізняє цю фармакологічну групу препаратів серед інших кислотознижувальних лікарських засобів?

– Секреція соляної кислоти паріетальними клітинами шлунка відбувається за рахунок електронейтрального обміну внутрішньоклітинних іонів Н<sup>+</sup> на позаклітинні іони К<sup>+</sup> проти градієнта концентрації. Цей процес потребує великої кількості енергії, тому для його реалізації необхідний фермент воднево-калієва аденозинтрифосфатаза (Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФ-аза). ІПП – фармакологічна група препаратів, механізм дії яких полягає у блокуванні протонної помпи системи Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФ-ази паріетальних клітин шлунка. ІПП являють собою проліки, більшість з яких за хімічним походженням є похідними бензімідазолу – найпотужнішого інгібітора секреції соляної кислоти у шлунку. Активация ІПП у шлунку проходить у два етапи: 1-й – утворення сульфенаміду; 2-й – утворення бензімідазолу внаслідок з'єднання сульфенаміду з іонами Н<sup>+</sup>, які зв'язуються із каналцевою Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФ-азою, блокуючи продукцію соляної кислоти (J. Shin et al., 2013).

## Які патологічні стани потребують призначення ІПП? При яких захворюваннях доцільно проводити тривалі курси терапії ІПП?

– Якщо розглядати ГЕРХ як найпоширенішу кислотозалежну патологію, то у таких пацієнтів ефект отримують як від короткочасного прийому ІПП для відновлення слизової оболонки стравоходу, так і від їх тривалого застосування з метою контролю симптомів захворювання. При використанні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи високого ризику слід призначати ІПП одночасно із протизапальними засобами. У випадку проведення тривалих курсів ІПП необхідно

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев; К.Ю. Дубров, ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Трансплантация фекальной микробиоты: европейские клинические рекомендации и первый украинский опыт

Одним из самых значительных прорывов в медицине, произошедших за последнее десятилетие, стало установление роли кишечной микробиоты (КМ) в понимании патогенеза многих заболеваний, особенно гастроэнтерологических и метаболических, а также появление новых возможностей их лечения при помощи модификации КМ. Число клинических исследований и публикаций, посвященных данному вопросу, за последнее десятилетие исчисляется сотнями. И все это – серьезные научные работы. Интерес к КМ особенно возрос после первых сообщений о великолепной терапевтической эффективности трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при *Clostridium difficile*-ассоциированном колите, а также других заболеваниях кишечника, трудно поддающихся лечению традиционными методами.

ТФМ представляет собой одномоментную терапевтическую процедуру, которая позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке. В октябре 2013 г. на XXI Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе ТФМ была представлена как одно из 3 самых весомых достижений гастроэнтерологии года. На протяжении нескольких десятилетий ТФМ во всем мире проводилась только в единичных центрах и, как правило, лишь в качестве крайней меры для пациентов с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*. На сегодняшний день имеется уже несколько сотен публикаций с описанием как клинических случаев, так и рандомизированных клинических исследований (РКИ), продемонстрировавших приблизительно 90% кумулятивную эффективность ТФМ в лечении рецидивирующей инфекции *C. difficile* без каких-либо клинически значимых побочных эффектов.

Во всем мире успешно проведено тысячи процедур ТФМ, показавших свою эффективность при тяжелой рецидивирующей инфекции *C. difficile*, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), кишечном дисбиозе и синдроме раздраженного кишечника (СРК). Кроме того, в последние годы появились работы, свидетельствующие об эффективности ТФМ и при негастроэнтерологических заболеваниях – сахарном диабете (СД) и инсулинорезистентности, ожирении, рассеянном склерозе, идиопатической аутоиммунной пурпуре и другой патологии. В течение последних 3 лет ТФМ системно проводится и в нашей стране – в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, где выполнено уже 46 таких процедур.

Несмотря на то что широкое распространение ТФМ ограничено из-за многих бюрократических вопросов (в основном связанных с подбором доноров и контролем безопасности), сама практика использования ТФМ за рубежом процветает. Поскольку этот метод лечения приобрел необычайную популярность, возникла необходимость разработки официальных клинических рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. На специально созванной европейской конференции, состоявшейся в конце 2016 г., 28 экспертов из 10 стран Европы обсуждали ключевые вопросы ТФМ, в частности показания для ее проведения, выбор доноров, подготовку фекального материала и клиническое мониторингирование.

В результате был принят Европейский консенсус по проведению ТФМ в виде клинического руководства для врачей, основные положения которого приведены ниже.

Сегодня основным и единственным официально утвержденным показанием для проведения ТФМ по-прежнему является псевдомембранозный колит (ПМК), вызванный инфекцией *C. difficile*. В рекомендациях подчеркивается, что использование фекальной микрофлоры от здорового донора к реципиенту при ПМК способно восстанавливать здоровую микробную флору в пораженной толстой кишке, приводя к полному купированию симптоматики. В нескольких открытых РКИ трансплантация фекальной микробиоты при ПМК дала значительно более высокие показатели излечения по сравнению с ванкомицином (94 и 90% против 31 и 26% соответственно), в связи с чем эти исследования даже были приостановлены. В нескольких систематических обзорах и метаанализах излечение от ПМК после ТФМ варьировало от 85 до 89,7%. Во всех исследованиях ТФМ продемонстрировала отличную безопасность как минимум в краткосрочной перспективе, поскольку лишь незначительно раз сообщалось о незначительных побочных эффектах. Хотя теоретически при ТФМ возможна передача потенциально опасных микроорганизмов, которые в течение десятилетий не проявляли свою активность, эту возможность следует рассматривать в контексте благоприятного соотношения «риск – польза», поскольку ТФМ является самым эффективным методом лечения ПМК и представляет собой жизненно важную терапию для данной категории больных. В связи с этим рекомендуется широкое внедрение ТФМ в клиническую практику для лечения как тяжелой, так и легкой формы ТФМ.

Ключевым вопросом, касающимся ТФМ, является отбор доноров. При этом главная цель – уменьшение и предупреждение нежелательных событий, связанных с введением фекального трансплантата. В рекомендациях предлагается несколько шагов по выбору доноров для ТФМ независимо от показаний. Прежде всего, эксперты рекомендуют общие критерии исключения для доноров перед проведением ТФМ. Первым шагом является письменный опрос, сфокусированный на анамнезе заболеваний и привычках потенциального донора, с целью выявления вероятных факторов риска (табл. 1). Это чрезвычайно важно для исключения проблем, которые невозможно обнаружить при анализе крови и кала. Чтобы

уменьшить вероятность сопутствующих заболеваний, предпочтение следует отдавать лицам младше 60 лет. Скринированные доноры также должны проходить дополнительное собеседование в день сдачи материала, чтобы исключить любую недавно возникшую и потенциально опасную проблему. Альтернативный способ, без использования анкеты, состоит в том, чтобы собирать донорские пробы сразу после результатов исследований, а также замораживать и хранить их, если центр имеет опыт работы с замороженными материалами и располагает доступными средствами для их хранения.

Следующим ключевым вопросом является тестирование доноров. Согласно рекомендациям, подходящим для ТФМ донорам должны быть выполнены анализы крови и кала не более чем за 4 недели до сдачи материала (табл. 2). Если нет изменений в состоянии здоровья донора, тестирование может быть повторено через 8 недель.



С.М. Ткач



Ю.Г. Кузенко

Таблица 2. Исследование крови и кала с целью проверки доноров на наличие любого потенциально передаваемого заболевания

Анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общий расширенный анализ крови</li> <li>Цитомегаловирус</li> <li>Вирус Эпштейна – Барр</li> <li>Гепатит А</li> <li>HBV, HCV, вирус гепатита E</li> <li>Сифилис</li> <li>ВИЧ-1 и ВИЧ-2</li> <li>Entamoeba histolytica</li> <li>C-реактивный белок</li> <li>Печеночные пробы, альбумин</li> <li>Креатинин и электролиты</li> </ul>
Копрологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анализ кала на токсин <i>C. difficile</i>, кишечные патогены, включая сальмонеллы, шигеллы, <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i> O157 H7, <i>Yersinia</i>, устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>, грамотрицательные мультирезистентные бактерии, <i>Norovirus</i></li> <li>Антигены <i>Giardia lamblia</i> и <i>Cryptosporidium parvum</i></li> <li>Простейшие (включая <i>Blastocystis hominis</i>) и гельминты</li> <li>Кал на скрытую кровь</li> </ul>

Согласно данным проведенного метаанализа, с точки зрения результатов ТФМ при лечении ПМК существенной разницы между выбранным пациентом и анонимными здоровыми донорами нет. Использование как родственных, так и неродственных доноров для ТФМ обеспечило отличные показатели в излечении ПМК в нескольких РКИ и больших сериях «случай – контроль». Тем не менее рандомизированные исследования, в которых сравнивались бы непосредственно эти категории доноров, пока еще отсутствуют. Использование неродственных здоровых доноров может быть полезно в центрах ТФМ с большим объемом пациентов для удовлетворения потребности в этом виде лечения. Доступность банка кала в этих центрах имеет первостепенное значение.

Ключевым практическим вопросом при проведении ТФМ является подготовка фекального материала. Хотя протоколы, используемые в разных исследованиях, схожи между собой, для приготовления взвеси свежих фекалий необходимо соблюдать определенную этапность, представленную в таблице 3. Количество использованного фекального материала варьирует от исследования к исследованию, при этом в большинстве исследований используется от 30 до 50 г фекалий. Вес кала является очень несовершенной мерой количества КМ, существует широкая изменчивость в микробном содержании в кале между отдельными лицами и даже различными пробами. Эксперты рекомендуют использовать фекальный материал и стерильный солевой раствор (0,9%) в соотношении 1:5 (30 г фекалий, которые должны быть разбавлены в 150 мл физиологического раствора). После гомогенизации твердые вещества должны быть

Таблица 1. Главные ограничения при отборе доноров для ТФМ

Инфекционные причины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анамнестически подтвержденные заболевания (ВИЧ, HBV или HCV, сифилис, человеческий Т-лимфотропный вирус I и II типа, малярия, трипаносомоз, туберкулез)</li> <li>Установленное инфекционное заболевание с неконтролируемым течением</li> <li>Наркомания</li> <li>Сексуальное поведение с высоким риском заражения заболеваниями, передающимися половым путем</li> <li>Предшествующая трансплантация тканей/органов</li> <li>Переливание крови (&lt;12 мес)</li> <li>Случайное травмирование иглой (&lt;6 мес)</li> <li>Татуаж тела, пирсинг и т.п. (&lt;6 мес)</li> <li>Наличие рисков, связанных с передачей заболеваний, вызванных прионами</li> <li>Недавний паразитоз, инфекция ротавирусами, <i>Giardia lamblia</i> и другие инфекционные и паразитарные заболевания с вовлечением ЖКТ</li> <li>Недавние (&lt;6 мес) поездки в тропические страны, страны с высоким риском развития инфекционных заболеваний или диареи путешественника</li> <li>Недавняя (&lt;6 мес) вакцинация живым аттенуированным вирусом</li> <li>Работа в сфере здравоохранения (чтобы исключить риск передачи микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью)</li> <li>Индивидуальная работа с животными (исключить риск передачи зоонозных инфекций)</li> </ul>
Гастроэнтерологические, метаболические либо неврологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие ВЗК, СРК, функционального хронического запора, целиакии, других хронических нарушений ЖКТ в анамнезе</li> <li>Хронические системные аутоиммунные нарушения с вовлечением ЖКТ в анамнезе</li> <li>Высокий риск развития рака и полипоза ЖКТ в анамнезе</li> <li>Недавнее появление диареи или крови в кале</li> <li>Неврологические, нейродегенеративные, психические расстройства в анамнезе</li> <li>Избыточный вес и ожирение (индекс массы тела &gt;25)</li> </ul>
Использование медикаментов, способных нарушить состав КМ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Недавняя (&lt;3 мес) терапия антибиотиками, иммунодепрессантами, химиотерапия</li> <li>Длительная терапия ингибиторами протонной помпы</li> </ul>

Таблица 3. Обязательные шаги для подготовки свежих и замороженных фекальных материалов

Свежие фекалии	Замороженный фекальный материал
<ul style="list-style-type: none"> <li>Свежий кал следует использовать в течение 6 ч после дефекации</li> <li>Для защиты анаэробных бактерий подготовка и консервирование должны быть проведены максимально быстро</li> <li>До дальнейшей обработки образец кала можно хранить при температуре окружающей среды (20-30°C)</li> <li>Обычно используется минимальное количество фекалий (30 г)</li> <li>Материал фекалий следует взбивать в физиологическом растворе с помощью блендера с последующим просеиванием, чтобы избежать засорения инфузионных шприцов и катетеров</li> <li>Необходимо использовать продезинфицированное помещение с применением мер, эффективных против спорообразующих бактерий</li> <li>Во время подготовки следует использовать защитные перчатки и маски для лица</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Используется не менее 30 г донорских фекалий и 150 мл солевого раствора</li> <li>Перед замораживанием необходимо добавлять глицерин до 10% от конечного объема</li> <li>Готовая суспензия должна быть четко маркирована и храниться при -80°C</li> <li>В день ТФМ фекальную суспензию следует размораживать на теплой (37°C) водяной бане и вводить в течение 6 ч с момента разморозки</li> <li>После разморозки для получения желаемого объема суспензии обычно добавляют солевой раствор</li> <li>Следует избегать повторного размораживания и замораживания</li> </ul>

извлечены с использованием марли, чайного фильтра или аналогичного устройства, а суспензию желательно вылить в стерильный контейнер.

Сравнительные РКИ показали аналогичную эффективность ТФМ в лечении ПМК, проведенную со свежими и замороженными фекальными образцами. Перед замораживанием в свежие фекалии добавляют глицерин до конечной концентрации 10%, что защищает микробные клетки от повреждений, вызванных замораживанием. Конечная суспензия должна быть четко маркирована (с использованием кодов, аналогичных трансплантации крови и ткани) и храниться при -80 °C. Хранение при -20 °C также может быть осуществимо, но его следует избегать, поскольку это позволяет некоторым ферментам сохранять свою активность, что способно привести к деградации чувствительных микробных популяций. В день фекальной инфузии фекальную суспензию размораживают на теплой (37 °C) водяной бане. После разморозки для получения желаемого объема суспензии добавляют солевой раствор, а замороженный фекальный материал следует вводить в течение 6 ч. Поскольку микробные клетки чувствительны к размораживанию, следует избегать повторных разморожек и заморожек, а замороженные образцы должны быть приготовлены в дозах, необходимых для каждой процедуры ТФМ.

В клинической практике применяются различные пути доставки фекалий – путем колоноскопии, при помощи клизмы либо введение через верхние отделы ЖКТ (через рабочий канал гастроскопа, назогастральный или назоэюнальный зонд). Многие систематические обзоры и метаанализы показали, что наиболее эффективным и безопасным методом введения фекального трансплантата является колоноскопия. В зависимости от общего состояния реципиента донорский кал в количестве 200-500 мл фекальной суспензии, полученной из 20-100 г фекалий, может быть безопасно доставлен через рабочий канал колоноскопа как в правые (преимущественно), так и левые отделы толстой кишки. При использовании колоноскопа как средства доставки материала реципиенты получают обычную подготовку полиэтиленгликолем, как для колоноскопии.

ТФМ может проводиться с помощью клизмы. При этом пациентам следует удерживать полученный материал в течение не менее 30 мин и оставаться в положении на спине, чтобы свести к минимуму возможную дефекацию. Фекальная суспензия также может быть доставлена через рабочий канал гастроскопа, через назогастральную, назоэюнальную или гастростомическую трубку. После этого пациенты должны находиться в вертикальном положении в течение 4 ч после инфузии, чтобы предотвратить аспирацию.

ТФМ является безопасной процедурой даже у пациентов с ослабленным иммунитетом и у критически больных пациентов независимо от пути доставки. В случае тяжелых состояний предпочтение следует отдавать клизме. Частота серьезных побочных эффектов у реципиентов, получавших фекальный трансплантат через верхние отделы ЖКТ, несколько выше. Так, сообщалось о развитии у некоторых пациентов лихорадки и аспирационной пневмонии из-за тошноты и рвоты. В исследовании Moayyedi и соавт. 15 пациентов с язвенным колитом (ЯК) сообщили о 15 ректальных абсцессах после введения инфузии при помощи клизмы.

При необходимости ТФМ можно проводить повторно, особенно в случае неудачного лечения или клинического рецидива ПМК. Успех ТФМ также может зависеть от количества доставленной фекальной суспензии, что решается за счет множественных повторных инфузий. Факторами, отрицательно влияющими на результат ТФМ, могут быть малый объем донорского кала, тяжелый колит и/или продолжающееся лечение антибиотиками. В случае неудачного или неполного клинического ответа рекомендуется использовать фекальный материал от другого донора. Считается, что помимо ПМК, повторное применение ТФМ при ВЗК повышает вероятность успеха, однако убедительные подтверждающие данные пока отсутствуют.

При удовлетворительном состоянии пациента ТФМ обычно проводится в амбулаторных условиях. Продолжительность периода наблюдения после ТФМ еще не определена, поскольку она зависит от пути доставки, сопутствующей патологии и общего состояния пациента. Наиболее распространенными кратковременными побочными эффектами после ТФМ при ПМК были диарея, спазмы в животе, отрыжка, запор, лихорадка, а также грамотрицательная бактериемия и перфорация. При ВЗК часто отмечалась диарея, вздутие живота и спазмы, лихорадка и ухудшение течения заболевания. Один пациент умер после срыгивания фекального материала, введенного в двенадцатиперстную кишку под общим наркозом. У другого пациента развился септический шок и токсический мегаколон после доставки донорского кала через предварительно установленную назогастральную трубку. У одного пациента был септический шок из-за фекальной аспирации после ТФМ, проведенной при гастроскопии.

Периодичность и продолжительность наблюдения за долгосрочными неблагоприятными событиями после ТФМ пока не определены, поскольку для этого нужны дополнительные клинические и аналитические данные. На сегодняшний день имеются сообщения о единичных случаях увеличения массы тела, развитии периферической нейропатии, болезни Шегрена, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и ревматоидного артрита. В то же время имеется много сообщений об улучшении состояния пациентов на фоне течения других заболеваний ЖКТ после ТФМ, а именно СРК, ВЗК, хронического запора, антибиотикассоциированной диареи (ААД). В частности, по данным систематического обзора с метаанализом (S.P. Costello et al., 2017), проведение ТФМ способствовало индукции ремиссии ЯК у 24-32% больных против 5-20% при традиционной терапии, а клиническая ремиссия отмечалась у 39-55% больных против 20-24% при классической терапии. Имеется также много данных об эффективности ТФМ при некоторых внекишечных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, метаболические нарушения (ожирение, СД) и заболевания детского возраста.

Согласно рекомендациям, пациенты, которым проведена ТФМ, должны находиться под наблюдением не менее 8 недель. Ответ на лечение подразумевает клиническое улучшение, а именно снижение частоты дефекации и улучшение консистенции кала, улучшение других параметров тяжести заболевания (лабораторных параметров, радиологических и/или эндоскопических данных). Повторение теста на *C. difficile* обычно не рекомендуется, так как токсины могут сохраняться еще в течение нескольких недель.

Как и в случае с другими техническими медицинскими процедурами, перед выполнением ТФМ требуется определенный период специального обучения. Поэтому врачи, которые собираются внедрить ТФМ в своем центре, должны пройти предварительную подготовку, состоящую обычно из нескольких этапов: клинической подготовки, включающей выбор доноров и пациентов, микробиологической подготовки (подготовка свежего и замороженного фекального материала), проведения

Таблица 4. Эффективность ТФМ при различной патологии (собственные данные)

Диагноз	Кол-во больных	Клиническое улучшение/ремиссия
ЯК	12	8 (66,6%)
Болезнь Крона	6	3 (50%)
<i>C. difficile</i> -ассоциированный колит	4	4 (100%)
Антибиотикассоциированная диарея (ААД)	5	4 (80%)
Постинфекционный СРК с диареей	15	10 (66,6%)
Метаболические заболевания (СД 2-го типа + ожирение)	4	1 (25%)

самой процедуры при помощи различных путей доставки (клизма, колоноскопия, назоэюнальный/назоэюнальный зонд), мониторинга пациентов после ТФМ.

Как уже указывалось выше, пока ТФМ в нашей стране системно проводится только в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, где с конца 2015 г. по настоящее время проведено 46 однократных процедур ТФМ, из них 22 – со свежим материалом и 24 – с замороженными образцами. Спектр патологии, при которой выполнялась ТФМ, а также ее эффективность представлены в таблице 4.

Как видно из приведенных данных, у всех пациентов с *C. difficile*-ассоциированным ПМК после однократной ТФМ было отмечено клиническое улучшение и наступление глубокой ремиссии, причем до настоящего времени рецидивов ПМК не отмечалось. Высокая эффективность ТФМ отмечена также при ААД (клиническое улучшение у 80% больных), постинфекционным СРК с диареей и ЯК (66,6%). У пациентов с болезнью Крона эффективность ТФМ была меньше (50%), причем у 1 пациента отмечались ближайшие побочные эффекты в виде повышения температуры и усиления абдоминальной боли в течение 3 дней после процедуры, которые в течение 1 недели разрешились. Каких-либо других существенных, клинически значимых побочных эффектов ТФМ в наших наблюдениях не отмечалось. Небольшое количество больных (4 пациента) и сравнительно малый срок наблюдения пока не позволяют нам сделать достоверные выводы об эффективности ТФМ при метаболических заболеваниях, таких как СД 2-го типа и ожирение.

**Таким образом, на основании принятого Европейского консенсуса и собственного опыта мы можем сделать вывод о том, что фекальная трансплантация является важным и эффективным терапевтическим методом в лечении инфекции *C. difficile* и ассоциированного ПМК. Кроме того, последние данные показывают, что ТФМ является перспективным и эффективным методом лечения других расстройств, ассоциированных с изменением кишечной микрофлоры, в частности ВЗК, СРК, ААД. Эффективность ТФМ при внекишечных заболеваниях, продемонстрированная в эксперименте и отдельных клинических наблюдениях, нуждается в дальнейшем изучении. Для широкого внедрения ТФМ в клиническую практику в Украине необходимы создание специализированных центров ТФМ и соответствующая подготовка специалистов, использующих клинические рекомендации, основанные на достоверных данных.**

#### Литература

- Baxter M., Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016; 92: 117-27.
- Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017; 66: 569-580.
- Cammarota G., Masucci L., Ianiro G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 835-43.
- Cui B., Feng Q., Wang H. et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30: 51-8.
- Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (Suppl 2): 1-26.
- Drekonja D., Reich J., Gezahegn S. et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 630-8.
- Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y. et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 500-8.
- Kelly C.R., Khorut A., Staley C. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 609-16.
- Kump P.K., Krause R., Steinger C. et al. Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation «stool transplantation»: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (GGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Z Gastroenterol.* 2014; 52: 1485-92.
- Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O. et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 142-9.
- Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015; 149: 102-9.
- Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 110-18.
- Satokari R., Mattila E., Kainulainen V. et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 46-53.
- Satokari R., Fuentes S., Mattila E. et al. Fecal transplantation treatment of antibiotic-induced, noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up. *Case Rep Med.* 2014; 2014: 913867.
- Trubiano J.A., Cheng A.C., Korman T.M. et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2016; 46: 479-93.

# Розлади здоров'я, асоційовані з синдромом подразненого кишечника: аналіз реєстру даних первинної ланки надання медичної допомоги

**Згідно з сучасними уявленнями, синдром подразненого кишечника (СПК) є наслідком порушення цереброінтестинальної взаємодії, що клінічно характеризується появою рецидивуючого абдомінального болю, асоційованого зі змінами частоти дефекації та характеру випорожнень [1]. За приблизними оцінками, його поширеність у загальній популяції становить 10% [2].**

Вважається, що розвиток СПК є результатом складної взаємодії між біологічними (наприклад, підвищеною проникністю кишечника, центральною сенситизацією тощо), психологічними (наприклад, тривожністю) та соціальними факторами (наприклад, несприятливими подіями в ранньому дитинстві, відсутністю соціальної підтримки) – тобто йдеться про біопсихосоціальну модель цього захворювання [3]. Згідно з цим концептуальним уявленням, СПК асоціюється з різноманітними медичними, психологічними та соціальними проблемами, включаючи фіброміалгію [4], тривожність і депресивні розлади [5], а також ризик стати жертвою сексуального або фізичного насильства [6]. Whitehead та співавт. [7] порівняли поширеність 76 медичних проблем у пацієнтів із СПК і спеціально підібраних за аналогічними характеристиками осіб контрольної групи, які не мали СПК. Дослідники виявили, що в осіб з СПК частіше виникають різноманітні інфекції (включаючи цистит, уретрит, простатит і респіраторні інфекції), а також розвивається інсульт. Автори цього дослідження припустили, що пацієнти з СПК є уважнішими щодо виявлення у себе соматичних симптомів і можуть мати нижчий поріг скарг для звернення до лікарів – феномен, який не спостерігається при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) [7].

Загалом відомо, що коморбідні медичні проблеми можуть виникати ще до розвитку СПК, паралельно з ним або вже після встановлення цього діагнозу, і це може деякою мірою пролити світло на їх роль в етіології СПК. Так, в одному дослідженні повідомлялося, що в осіб без СПК у початкових умовах рівні тривожності були предикторами наявності діагнозу СПК через 12 років, тоді як в осіб з СПК без початкової тривожності наявність цього функціонального гастроінтестинального розладу дозволяла прогнозувати її появу [8]. Інші автори виявили, що розвитку СПК часто передують тривожність [9-11], незадовільна якість сну, нездужання [12] та диспепсія [13]. Таким чином, дослідження супутніх захворювань при СПК може допомогти інтерпретувати медичні проблеми пацієнтів (з урахуванням спільної етіології з СПК і тенденцій у повідомленні лікарів про наявні симптоми).

Однак у більшості досліджень виявлено лише окремі медичні проблеми, пов'язані з СПК, або у них початково використовували катанестичний дизайн. Отже, наразі складно оцінити, чи слід розглядати ці медичні проблеми як окремі суб'єкти, які мають спільні фактори, котрі збільшують схильність до розвитку СПК, чи пацієнти з СПК справді мають загальне підсилення рівня сприйняття симптомів [7], чи треба розглядати СПК як системне захворювання, при якому можуть виникати проблеми з боку багатьох органів і систем, чи паттерни коморбідності у різних підгрупах пацієнтів відрізняються [14]. Таким чином, існує потреба «вписати» окремі коморбідні стани, що мають місце при СПК, в інтегральну концепцію та зрозуміти, коли саме вони виникають у часі, в зв'язку з встановленням діагнозу СПК. Тому наше дослідження має 3 додаткові мети, досягти яких ми запланували шляхом розгляду реєстру даних первинної ланки надання медичної допомоги в Бельгії. По-перше, мета цього дослідження полягала у тому, щоб ідентифікувати, які саме медичні проблеми асоціюються з СПК. По-друге, ми вивчили, яким чином ці медичні проблеми об'єднуються в межах інтегративної мережі супутніх захворювань при СПК (далі по тексту – карта коморбідності СПК). По-третє, ми з'ясували частоту наявності цих медичних проблем протягом тих років, що передували встановленню діагнозу СПК, та у подальші роки.

## Методи

### Реєстр даних первинної ланки надання медичної допомоги

У цьому дослідженні як джерело інформації був використаний реєстр даних первинної ланки надання медичної допомоги Intego [15], що функціонує у Фландрії (Бельгія) [16]. Лікарі загальної практики (ЛЗП) використовують програмне забезпечення MediDoc [17] для введення в цей реєстр діагнозів пацієнтів, включаючи ті діагнози, що були встановлені фахівцями вузького профілю (вони вводилися ЛЗП після госпіталізації хворих). Реєстр охоплював період з 1999 по 2015 рр., хоча діагностичні відомості до 1999 р. також враховувалися у дослідженні. Діагнози походили з тезаурусу (уніфікованого зведення термінів) з приблизно 65000 термінів, які були реструктуровані шляхом обчислень у 680 унікальних діагнозів згідно

з Міжнародною класифікацією первинної медичної допомоги (ICPC-2) [18]. Кожен діагноз у ICPC має код, який позначає систему органів однією літерою (наприклад, D – код для системи травлення), а тип діагнозу – цифрою (коди до 30 є діагнозами, що ґрунтуються на симптомах, далі – симптоми, а коди після 70 – діагнози, що ґрунтуються на діагностованих розладах, тобто поділені на інфекції, новоутворення та інші нозології). Іншими зафіксованими в реєстрі даними були ідентифікаційний номер (ІН) ЛЗП, ІН пацієнта, стать, рік народження, рік встановлення діагнозу та роки першого й останнього контакту з ЛЗП.

З метою забезпечення якості й узгодженості даних ми включали лише дані від ЛЗП з оптимальним виконанням реєстрації, яке визначалося за наявністю в середньому більше ніж 1 діагнозу на пацієнто-рік, а також за часткою діагнозів, зареєстрованих без використання ключових слів (менше ніж 50%) та за узгодженими параметрами протягом останніх 3 років. Загалом були включені дані від 79 ЛЗП, що зафіксували 4254325 діагнозів згідно з ICPC у 319068 окремих пацієнтів.

Ключові терміни, використані у цій публікації, наведено у таблиці 1.

### Мета 1. Проблеми зі здоров'ям, асоційовані з СПК

**Відбір пацієнтів і діагнозів згідно з ICPC.** З-поміж 319068 пацієнтів в аналізі були включені особи з наявністю даних за період як мінімум 10 років з метою зменшення кількості хибнонегативних випадків діагностування СПК. Поріг 10 років був обраний тому, що протягом цього часу поширеність СПК стабільно становила 9% – показник, який узгоджується з результатами епідеміологічних досліджень [2]. У результаті була сформована вибірка з 151496 пацієнтів, 13701 з яких мав шонайменше 1 раз вказаний діагноз СПК (код ICPC D93) у своїй електронній медичній документації. Дані 13701 пацієнта з СПК були зіставлені

з такими 2 контрольних груп: пацієнтів без гастроентерологічного діагнозу та пацієнтів з органічним захворюванням ШКТ, але без додаткового СПК (визначено в табл. 1). Зіставлення даних виконували у співвідношенні 1:1 залежно від статі та ІН ЛЗП, віку пацієнта на момент внесення першого запису до документації, року першого звернення та року останнього звернення за медичною допомогою, а також від тривалості періоду контакту та періоду даних. Остаточний аналіз включав дані 11244 та 7808 пацієнтів з контрольних груп без гастроентерологічних діагнозів і з діагнозом органічного захворювання ШКТ відповідно.

З 680 окремих діагнозів згідно з ICPC ми включили лише діагнози з наявністю як мінімум 20 таких випадків у підібраних групах пацієнтів, оскільки при розрахунку коефіцієнтів ризику ділення на малі числа може призводити до отримання екстремальних значень.

**Аналіз даних.** Для пацієнтів з СПК та осіб контрольної групи ми отримали інформацію щодо довгострокової поширеності кожного з діагнозів ICPC. Довгострокова поширеність визначається як поширеність протягом періоду, за який ми маємо дані (тобто це не поширеність протягом життя), котрий становить як мінімум 10 років на одного пацієнта. Були обчислені коефіцієнти ризику. Їх статистичну значущість не перевіряли з двох причин: по-перше, статистична значущість майже гарантована з урахуванням великого розміру вибірки, а по-друге – коефіцієнти ризику не будуть відтворюваними і стануть предметом різноманітних систематичних помилок через неоднакову частоту консультацій у ЛЗП при порівнянні групи з позитивним діагнозом із групою без такого діагнозу. Щоб подолати ці обмеження, ми використали методику, яка зазвичай застосовується у генетиці, – аналіз функціонального збагачення [19]. Ця методика підсумовує ранговий порядок коефіцієнтів ризику і становить єдину статистичну процедуру, а не тестування гіпотез для багатовимірних даних. Така методика була застосована до всіх діагностичних категорій (n=16, тобто за літерою кодів ICPC), а також до підрозділів у межах певної категорії, тобто симптомів, інфекцій, новоутворень та інших діагнозів (n=64, тобто 4 набори даних для кожної категорії).

Таблиця 1. Визначення ключових термінів, використаних у цій публікації

Термін	Визначення
Діагноз ICPC	Категоризація 18 діагнозів, введених ЛЗП. Охоплює медичні проблеми зі здоров'ям, а також окремі симптоми, соціальні проблеми та загрози для здоров'я
Діагностична категорія	Діагнози ICPC загального типу або залежно від органа. Позначається літерою в коді ICPC
Розлад, що зустрічається частіше	З діагностичної категорії: більш поширена у пацієнтів з СПК, ніж в осіб контрольної групи, зустрічається більш послідовно, ніж інші діагностичні категорії
Контакт	Момент консультування та внесення змін в електронний файл пацієнта. Встановлення діагнозу не є необхідним
Період контакту	Період з першого до останнього контакту пацієнта з ЛЗП
Період даних	Період з першого до останнього фіксування даних про пацієнта (включає хронологічні дані про минулі періоди)
Гастроентерологічні діагнози	Гастроентерологічні діагнози за межами окремих симптомів/скарг. Прикладами є СПК, гастроінтестинальні інфекції, новоутворення й ушкодження (коди ICPC D70, 72-81, 84-99)
Органічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ)	Гастроентерологічні захворювання з визначеною патофізіологією, такі як новоутворення, виразки та хронічний ентерит (коди ICPC D72, 74-77, 81, 85-86, 88, 94-95). Випадки СПК були виключені з цієї групи
Карта коморбідності СПК	Інтегративна схема, яка демонструє всі проблеми зі здоров'ям, що є типовими при СПК, і відображає те, яким чином вони асоціюються одна з одною

Таблиця 2. Об'єднана Міжнародна класифікація діагнозів первинної медичної допомоги

Концепт	Включені діагнози ICPC	Концепт	Включені діагнози ICPC
Страх захворювання	A-C, F-Y: 23-27	Інфекції сечових шляхів	U: 70, 72
Симптоми з боку серця	K: 01-02, 04-05	Симптоми, пов'язані з менструацією	X: 02-03, 05-10
Симптоми з боку руки/кисті	L: 09, 11-12	Симптоми з боку статевих органів у жінок	X: 01, 04, 14-17
Симптоми з боку стегна/ноги/стопи	L: 13-17	Симптоми з боку грудних залоз у жінок	X: 18, 20-21
М'язовий біль/симптоми	L: 18-19	Інфекції статевих органів у жінок	X: 70-71, 73-74, 90-92
Мимовільні рухи	N: 04, 07-08	Симптоми з боку статевих органів у чоловіків	Y: 01-02, 04-06, 29
Психологічні розлади	P: 71, 77, 79-80, 82, 86	Інфекції статевих органів у чоловіків	Y: 72-76
Респіраторні симптоми	R: 02-04, 06-09	Проблеми у взаєминах	Z: 12-13, 16, 20-21, 24
Симптоми, пов'язані із сечовиділенням	U: 01-02, 05	Проблеми зі здоров'ям у іншої особи	Z: 14-15, 18-19, 22-23

**Мета 2. Взаємозв'язок проблем зі здоров'ям у межах карти коморбідності СПК**

**Відбір пацієнтів і діагнози ІСРС.** Діагнози за ІСРС були включені на основі їх асоціації з СПК, який є верхнім тертилем коефіцієнтів ризику в меті 1, а довгострокова поширеність становить як мінімум 5% у пацієнтів з СПК. Загалом 28 діагнозів ІСРС задовільняли ці критерії. Інші 118 діагнозів ІСРС містилися у верхньому тертилі коефіцієнтів ризику в меті 1, проте мали поширеність нижче 5%. Вони були згруповані у 18 новостворених діагностичних пулах (табл. 2).

Крім того, ми додали до діагнозів діарею та закреп (коди D11 та D12), щоб зрозуміти, як відрізняється коморбідність у пацієнтів з СПК з різними паттернами консистенції калу. Таким чином, до аналізу увійшло 46 діагнозів ІСРС або пулів.

Для кожного з 46 діагнозів ІСРС, скажімо, «Х», ми зіставляли пацієнтів з СПК, які мали діагноз «Х», з пацієнтами з СПК без діагнозу «Х» за критеріями, аналогічними таким в меті 1.

**Аналіз даних.** Ми виконали системний аналіз, щоб підсумувати дані про супутні захворювання при СПК в інтегративній перспективі і вивчити, яким чином їх слід інтерпретувати. Коротко кажучи, ми обчислили коефіцієнти ризику (як в меті 1) для всіх 46 діагнозів ІСРС. Отримана в результаті цього матриця коефіцієнтів ризику була логарифмічно трансформована з метою отримання вагової матриці. Коефіцієнти ризику, що ґрунтувалися на менш ніж 20 випадках, були переведені у втрачені дані, і в таких випадках ми вводили середнє значення вагової матриці, оскільки системний аналіз несумісний з відсутніми значеннями. Для створення зваженої системи з 46 діагнозів ІСРС використовували R-пакет *qgraph* [20] із застосуванням алгоритму Фрухтермана – Рейнгольда [21]. У підсумку ми виділили субсистеми діагнозів ІСРС на підставі клінічних/концептуальних засад.

**Мета 3. Частота проблем зі здоров'ям у роки перед встановленням діагнозу СПК та після нього**

**Відбір пацієнтів і діагнози ІСРС.** З-поміж 319068 пацієнтів 17301 пацієнт мав діагноз СПК. Пацієнти, які мали діагноз СПК до періоду контакту, були виключені з аналізу, оскільки щільність діагностичних даних до 1999 р. була набагато нижчою. Результатом цього стало формування вибірки з 10861 пацієнта з СПК, дані яких були зіставлені з даними осіб контрольної групи. Підхід до їх зіставлення відрізнявся від такого в меті 1, оскільки для отримання надійних значень щодо частоти необхідно набагато більше даних, ніж щодо поширеності. Нижче підсумовані розбіжності у стратегії зіставлення між метою 1 та 3. По-перше, 10-річний період даних не був необхідним для пацієнтів з СПК, оскільки він не відіграє ролі в аналізі за один рік, але може застосовуватися щодо осіб контрольної групи з метою запобігання випадкам хибнонегативного діагностування СПК. По-друге, учасники контрольної групи були представлені особами без СПК, а не пацієнтами без будь-якого гастроентерологічного діагнозу з метою максимального збільшення розміру вибірки. По-третє, зіставлення даних здійснювалося у співвідношенні 1:3 як оптимальний розмір вибірки і з погляду надійності. По-четверте, зіставлення даних було також строгим щодо віку, оскільки тут ми отримуємо дані за один рік, а не в довгостроковій перспективі. По-п'яте, ми включали лише контактні дані в межах 10 років до та після першого встановлення діагнозу СПК або (для осіб контрольної групи без СПК) за 10 років до та після того року, в який відповідному пацієнту з СПК був встановлений цей діагноз. По-шосте, діагнози ІСРС були об'єднані у пул

з використанням субсистем з мети 2 для того, щоб збільшити потужність аналізу; ми також включили інфекції ШКТ (коди D70 та D73) та новоутворення ШКТ (коди від D74 до D78). Ми включили дані 8779 та 26337 пацієнтів з СПК та осіб контрольної групи, охопивши 89379 та 268137 людин-років відповідно.

**Аналіз даних.** Як у пацієнтів з СПК, так і в осіб контрольної групи без СПК ми обчислили показники частоти на один діагноз ІСРС для від -10 до +10 років відносно року діагностування СПК (при 95% довірчому інтервалі) [22]. Роки від -10 до -8, від -7 до -6, від +6 до +7 та від +8 до +10 були об'єднані у пул з метою підвищення статистичної достовірності. Для новоутворень ШКТ ми об'єднали у пул роки від -10 до -1 та від +1 до +10 і виключили рік 0 через міркування потужності та систематичної помилки (є повідомлення про діагностичну плутанину внаслідок наявності перехресних симптомів між СПК і новоутвореннями ШКТ [23]). Показники частоти були розділені залежно від загальної кількості негастроентерологічних діагнозів, встановлених для відповідної групи пацієнтів на певний момент часу, з метою отримання інформації про причини звернення до ЛЗП, а не просто про частоту як таку. Отже, цей аналіз контролює розбіжності в тенденціях консультування ЛЗП пацієнтів з СПК та осіб контрольної групи. Скоректовані показники захворюваності для пацієнтів з СПК та осіб контрольної групи без СПК були розділені, що дозволило отримати дані про скоректовані коефіцієнти захворюваності при 95% довірчому інтервалі. Таким чином, скоректований показник захворюваності вищий за 1,0 свідчить про високу частоту певної патології у пацієнтів з СПК порівняно з особами контрольної групи без СПК, яка не пояснюється узагальненим збільшенням кількості діагнозів ІСРС.

**Результати**
**Реєстр даних первинної ланки надання медичної допомоги**

СПК був діагностований у 17301 пацієнта у віці, медіана якого склала 39 років. Органічне захворювання ШКТ було діагностовано у 24615 пацієнтів (медіана віку – 45 років). Дві третини пацієнтів з СПК становили жінки. Медіана кількості окремих діагнозів згідно з ІСРС на одну особу склала 42, 18 і 34 у пацієнтів з СПК, пацієнтів без діагнозу захворювання ШКТ та пацієнтів з органічним захворюванням ШКТ відповідно. З них 25% становили симптоми (коди за ІСРС <30), а 75% – інфекції, новоутворення або інші діагнози (коди за ІСРС >70).

**Мета 1. Проблеми зі здоров'ям, асоційовані з СПК**

Пацієнти з СПК мали вищу поширеність 98% діагнозів ІСРС порівняно з особами контрольної групи без будь-якого діагностованого захворювання ШКТ. При цьому медіана (та міжквартильний діапазон) коефіцієнтів ризику склала 1,80 (1,48; 2,34). Пацієнти з СПК мали вищу поширеність 79% діагнозів ІСРС порівняно з особами контрольної групи з органічним захворюванням ШКТ; медіана (та міжквартильний діапазон коефіцієнтів ризику) – 1,15 (1,03; 1,32).

Коефіцієнт ризику для соматизованого розладу (код за ІСРС R75) входив у топ-10 при порівнянні пацієнтів з СПК з особами обох контрольних груп – без гастроентерологічного діагнозу (4,45) та з органічним захворюванням ШКТ (2,24). Коефіцієнт ризику для вагітності (код за ІСРС W78), який розглядався як можливий індикатор технічної системної помилки (оскільки вагітність не може мати ні медичного стосунку до СПК, ні піддаватися впливу з боку персональних тенденцій у консультуванні конкретного ЛЗП

[24]), був помірно підвищений при порівнянні пацієнтів з СПК з особами контрольної групи без діагностованого захворювання ШКТ (1,45), але не при їх порівнянні з особами з наявним органічним захворюванням ШКТ (1,02).

В цілому у пацієнтів з СПК частіше порівняно з особами контрольної групи без гастроентерологічного захворювання зустрічалися такі діагностичні категорії: психологічні проблеми (P;  $p < 0,001$ ), захворювання жіночих статевих органів (X;  $p = 0,02$ ), патологія чоловічих статевих органів (Y;  $p = 0,05$ ) та соціальні проблеми (Z;  $p = 0,02$ ). Крім того, частіше фіксували симптоми таких категорій: м'язово-скелетні (L;  $p < 0,001$ ), респіраторні (R;  $p = 0,001$ ), загальні (A;  $p = 0,007$ ), урологічні (U;  $p = 0,03$ ) та серцево-судинні симптоми (K;  $p = 0,04$ ). Інфекції жіночих і чоловічих статевих органів зустрічалися частіше ( $p < 0,05$ ), проте цього не спостерігалося щодо новоутворень (у будь-якій категорії). При порівнянні пацієнтів з СПК з особами контрольної групи з наявним органічним захворюванням ШКТ паттерни збільшення частоти вказаних проблем були аналогічними, але різниця – меншою. Результати наведено в таблиці 3.

**Мета 2. Взаємозв'язок проблем зі здоров'ям у межах карти коморбідності СПК**

Карта коморбідності СПК містила 46 діагнозів ІСРС. Психосоціальні та соціальні діагнози ІСРС разом зі страхом хвороби сформували окремий перший кластер – «психосоціальні проблеми». Симптоми з боку жіночих і чоловічих статевих органів та інфекції разом з урологічними симптомами й інфекціями сформували другий кластер – «урогенітальні симптоми та інфекції». М'язово-скелетні симптоми сформували третій кластер – «м'язово-скелетні симптоми». Інші різні типи симптомів, такі як загальні, респіраторні, серцево-судинні, неврологічні та шкірні симптоми, разом зі струсом головного мозку, периферичним невритом/нейропатією та гемороєм сформували кластер за назвою «інші соматичні симптоми». Медіани показників відносного ризику у межах зазначених кластерів становили 1,7; 1,4; 1,5 та 1,3 відповідно, а між кластерами – 1,2. Таким чином, наявність однієї супутньої патології підвищувала ризик наявності декількох захворювань у межах усіх кластерів. Закреп був найсильніше пов'язаний з кластером «урогенітальні симптоми та інфекції», тоді як діарея – із кластером «психосоціальні проблеми». Карта коморбідності СПК зображена на рисунку 1.

**Мета 3. Частота проблем зі здоров'ям у роки перед встановленням діагнозу СПК та після нього**

Проблеми зі здоров'ям з 4 кластерів у меті 2 частіше, ніж інші проблеми зі здоров'ям, фіксували в межах 10 років до та після встановлення діагнозу СПК (скоригований показник частоти становив  $> 1,0$ ; рис. 2). Для кластерів «психосоціальні проблеми» та «урогенітальні симптоми та інфекції» скоригований показник частоти був найвищим у рік встановлення діагнозу СПК (1,6 та 1,3). Для кластера «м'язово-скелетні симптоми» він був високим весь час. Скоригований показник частоти проявів з кластера «інші соматичні симптоми» мав тенденцію до деякого зниження після встановлення діагнозу СПК. Пацієнти з СПК мали підвищену частоту розвитку гастроінтестинальних інфекцій як до, так і після встановлення діагнозу СПК (її величина була зіставна з підвищенням частоти уrogenітальних інфекцій). Однак підвищення частоти розвитку новоутворень ШКТ не відзначалося (рис. 2).

**Обговорення**

У цьому дослідженні було продемонстровано, що СПК має спільні тривалі асоціації з багатьма проблемами зі здоров'ям, зокрема:

- 1) психосоціальними проблемами;
- 2) уrogenітальними симптомами та інфекціями;
- 3) м'язово-скелетними симптомами;
- 4) іншими соматичними симптомами, котрі сформували 4 кластери в карті коморбідності СПК.

Більше того, ми показали, що психологічні проблеми й уrogenітальні симптоми часто виявляють у той самий рік, що й СПК, вони структурно не передують встановленню діагнозу СПК та не виникають після нього.

**Мета 1. Проблеми зі здоров'ям, асоційовані з СПК**

Дані про діагностичні категорії, що з більшою частотою виявляли в цьому дослідженні, узгоджуються з даними систематичних оглядів супутніх захворювань при СПК [4, 7, 25–27]. Так, фіброміалгія – стан, клінічна картина якого включає м'язово-скелетний біль, наявна приблизно у третини пацієнтів з СПК та лише у 2% осіб у загальній популяції [28]. Аналогічно цьому дослідженню, Whitehead та співавт. [7] виявили, що багато психіатричних діагнозів та уrogenітальних інфекцій частіше фіксують у пацієнтів з СПК, ніж у підібраних контрольних групах осіб без СПК і пацієнтів із ЗЗК. Whitehead та співавт. [7] припускають, що частота уrogenітальних інфекцій при СПК може бути вищою, оскільки пацієнти з СПК дуже уважні до виникнення соматичних симптомів і мають низький поріг для звернення за консультацією до лікаря. Наші результати свідчать на користь теорії про посилене сприйняття болю пацієнтами

Продовження на стор. 14.

Категорія	СПК/відсутність гастроентерологічного діагнозу					СПК/органічне захворювання ШКТ				
	Разом	Симптоми	Інфекції	Новоутворення	Інше	Разом	Симптоми	Інфекції	Новоутворення	Інше
A Загальні		$p < 0,01$								
B Кров/імунна система										
F Око										
H Вухо										
K Кардіоваскулярні		$p < 0,05$								
L М'язово-скелетні		$p < 0,001$					$p < 0,001$			
N Неврологічні						$p < 0,10$				
P Психологічні	$p < 0,001$	$p < 0,05$			$p < 0,05$	$p < 0,01$				$p < 0,001$
R Респіраторні		$p < 0,01$								
S Шкіра		$p < 0,10$					$p < 0,05$			
T Ендокринні/метаболічні										
U Урологічні		$p < 0,05$					$p < 0,10$			
W Вагітність										
X Симптоми з боку статевих органів у жінок	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,05$			$p < 0,10$				
Y Симптоми з боку статевих органів у чоловіків	$p < 0,05$		$p < 0,05$		$p < 0,10$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		
Z Соціальні	$p < 0,05$	$p < 0,05$								

E. Clevers, B. Vaes, S. Henrard, G. Goderis, J. Tack, H. Tornblom, M. Simren, L. van Oudenhove

## Розлади здоров'я, асоційовані з синдромом подразненого кишечника: аналіз реєстру даних первинної ланки надання медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 12.

з СПК, оскільки більшість асоційованих з болем станів були представлені у діагностичних категоріях, які частіше зустрічалися у пацієнтів з СПК. Між СПК та урогенітальними інфекціями може існувати патофізіологічний зв'язок. Для того щоб розшифрувати цей зв'язок і його механізми (наприклад, мікробіота [29, 30], імунна система [31], анатомічна близькість [32]), потрібні подальші дослідження, які виходять за рамки даної роботи.

Порівняння пацієнтів з СПК з особами контрольної групи з органічним захворюванням ШКТ надало аналогічні, проте слабші результати, вказуючи на перехрест між профілями коморбідності при СПК та органічному захворюванні ШКТ, при якому психосоціальна, урогенітальна, м'язово-скелетна та соматична природа має певну специфічність щодо СПК. Аналогічного висновку дійшли Whitehead та співавт. [7], які виявили, що поширеність соматичних розладів у пацієнтів із ЗЗК була проміжною порівняно з такою при СПК та в осіб контрольної групи без СПК.

Отримані нами результати мають ще кілька аспектів окрім вищевказаних. По-перше, всі діагностичні субкатегорії, що частіше зустрічалися у пацієнтів з СПК, були симптомами, а не новоутвореннями чи інфекціями (за винятком урогенітальних інфекцій), і це підтверджує симптоматичну та доброякісну природу СПК. По-друге, симптоми, що частіше фіксувалися при СПК, охоплювали численні органи та системи, це може свідчити про складну

взаємодію між центральними та периферичними процесами. По-третє, профіль коморбідності за наявності органічного захворювання ШКТ був проміжним порівняно з таким в осіб контрольної групи без гастроентерологічного діагнозу та у пацієнтів з СПК. Це свідчить, що більшість супутніх захворювань при СПК первинно не зумовлені таким фактором, як запалення, оскільки саме воно є відмінністю більшості органічних захворювань ШКТ. Таким чином, ми можемо припустити, що центральна сенситизація або інші центральні механізми, які посилюють сприйняття соматичних симптомів, є найбільш сумісними з тим паттерном коморбідності, що спостерігався при СПК.

### Мета 2. Взаємодія проблем зі здоров'ям у межах карти коморбідності СПК

Карта коморбідності СПК та її 4 кластери є демонстрацією потенційно пов'язаних супутніх діагнозів, які можуть мати спільні етіологічні фактори або бути важливими з точки зору покращення ведення пацієнтів з СПК. По-перше, якщо пацієнт з СПК повідомляє про біль у зоні сечостатевої системи, то він часто асоційований з інфекціями статевих органів або сечових шляхів, а не з іншими соматичними симптомами. Біль в області сечостатевої системи, таким чином, не повинен одразу ж розцінюватися як частина генералізованої гіперчутливості до болю, зумовленої центральними процесами, а обстеження на наявність урогенітальних інфекцій може виявитися доцільним. По-друге, враховуючи позиціонування закреп та діареї в карті коморбідності, можуть існувати патофізіологічні асоціації закреп з урогенітальними інфекціями, а діареї та інфекції ШКТ – з тривожністю, що також спостерігалось у моделях гастроінтестинальних інфекцій у тварин [33]. По-третє, м'язово-скелетні й інші соматичні симптоми не асоційовалися з інфекцією або ураженням і були лише слабо пов'язані з психосоціальними проблемами, що узгоджується з теорією про посилення сприйняття соматичних симптомів як про той первинний фактор, котрий впливає на розвиток супутніх соматичних захворювань при СПК. Хоча окремі компоненти карти коморбідності СПК вже були описані у попередніх дослідженнях [4-7], вона є першим інтегративним зображенням супутніх захворювань при СПК та того, яким чином вони пов'язані один з одним.

### Мета 3. Частота проблем зі здоров'ям у роки перед встановленням діагнозу СПК та після нього

Шляхом вивчення показників частоти встановлення певних діагнозів у роки до та після діагностування СПК ми дослідили потенційні механізми розвитку фонових коморбідних патологій. Оскільки СПК є розладом церебральної взаємодії, деякі дослідження оцінювали часову спрямованість розладів з боку кишечника та психіки. Було встановлено, що у практиці лікарів первинної ланки охорони здоров'я тривожні розлади часто передують діагностуванню СПК, і ця спрямованість підтримує теорію про те, що тривожність відіграє певну роль у розвитку цього функціонального захворювання (як мінімум, у деяких пацієнтів) [9-10]. Хоча ми також виявили підвищену частоту тривожних розладів у період до встановлення діагнозу СПК, скоригований показник частоти психосоціальних проблем був найвищим саме у рік діагностування СПК. Те ж саме стосується супутніх урогенітальних захворювань, що свідчить про прямий зв'язок між гастроінтестинальними й урогенітальними симптомами або інфекціями. Підвищена частота гастроінтестинальних інфекцій у пацієнтів з СПК порівняно з особами контрольної групи була добре описана (особи з гастроінтестинальними інфекціями більш схильні до розвитку СПК, а пацієнти з попередньою наявністю симптомів з боку ШКТ – до гастроінтестинальних інфекцій [34]; обидва ці явища ми також виявили у цьому дослідженні). Підвищення частоти гастроінтестинальних інфекцій не було більш вираженим, ніж урогенітальних інфекцій.

Paula та співавт. [35] виявили, що некишкові інфекції мають більшу прогностичну значущість щодо розвитку СПК, ніж гастроінтестинальні інфекції. Можливо, некишкові інфекції також можуть виступати тригерами розвитку постінфекційного СПК. Norgaard та співавт. [23] проаналізували частоту розвитку колоректального раку у ході дослідження, дизайн якого був дуже схожий на такий нашого дослідження, і встановили відсутність підвищення цього ризику у період між 1-м та 10-м роком після встановлення діагнозу СПК.

Однією з сильних сторін нашого дослідження є його велика вибірка, представлена загальною фламандською популяцією. Крім того, (хоча є багато повідомлень про наявність асоціацій між СПК й окремими супутніми захворюваннями) ми застосували інтегративний підхід – карту коморбідності

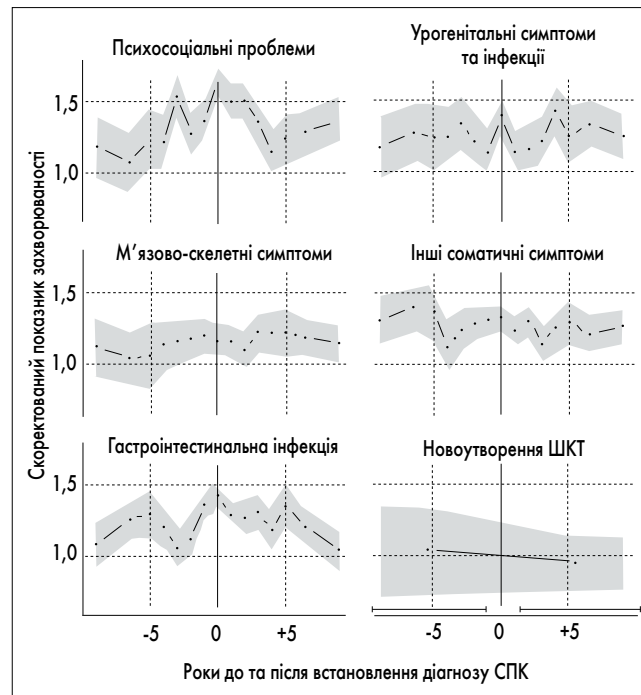


Рис. 2. Скориговані показники частоти 6 груп діагнозів. Корекція проведена за віком, статтю та загальною кількістю діагнозів. Відмітки відображають 95% довірчий інтервал

СПК, що показує підвищення частоти виявлення певних діагностичних категорій при СПК, та безперервну вісь часу для оцінювання спрямованості діагнозів. Основним обмеженням цього дослідження є систематичні помилки у повідомленні інформації ЛЗП. Ми спробували вирішити цю проблему шляхом зіставлення практики різних ЛЗП, виключаючи пацієнтів з коротким періодом даних, та шляхом використання аналізу функціонального збагачення з метою інтерпретації коефіцієнтів ризику. Ми також вирішили, що оптимально буде виключити діагнози ІСРС з боку травної системи, інакше це призводитиме до систематичних помилок різних типів (наприклад, збільшення обсягу обстежень ШКТ у пацієнтів з СПК, плутанина у діагнозах) [23, 26]. Друге обмеження полягає у тому, що рік встановлення діагнозу може не збігатися з роком появи симптомів. Тому ми також вибрали інформацію щодо захворюваності протягом 10 років до та після встановлення діагнозу СПК.

Таким чином, СПК має спільні довгострокові асоціації з психологічними проблемами, урогенітальними симптомами й інфекціями, м'язово-скелетними та іншими соматичними симптомами, документально зафіксованими лікарями на рівні первинної ланки охорони здоров'я. Ці асоціації були стійкішими при СПК, ніж при органічних захворюваннях ШКТ, і, ймовірно, можуть бути зумовлені специфічними для СПК факторами (такими як генералізована гіперчутливість до болю), а не зниженням порогу для звернення за консультацією до ЛЗП. Супутні психологічні проблеми й урогенітальні розлади часто діагностували у той самий рік, що й СПК (тобто структурно вони не передували СПК та не виникали за ним). Клініцистам рекомендується обов'язково враховувати супутні захворювання при діагностуванні та лікуванні СПК, оскільки це може мати важливі наслідки для ведення пацієнтів.

### Література

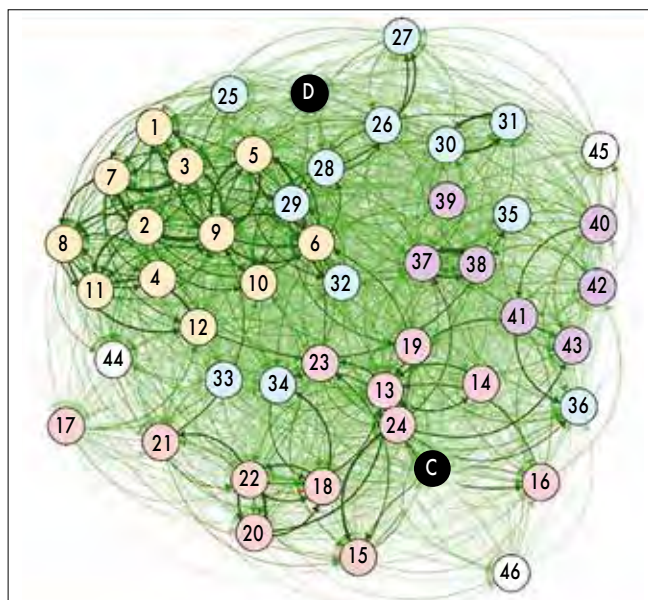
- Mearin F, Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393-1407.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 712-721.
- van Oudenhove L., Levy R.L., Crowell M.D. et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1355-1367.
- Whitehead W.E., Palsson O., Jones K.R. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002; 122: 1140-1156.
- Sibelli A., Chalder T., Everitt H., Workman P., Windgassen S., Moss-Morris R. A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychol Med*. 2016; 46: 3065-3080.
- Walker E.A., Katon W.J., Roy-Byrne P.P., Jemelka R.P., Russo J. Histories of sexual victimization in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1502-1506.
- Whitehead W.E., Palsson O.S., Levy R.R., Feld A.D., Turner M., Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2767-2776.
- Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012; 61: 1284-1290.
- Jones M.P., Tack J., Van Oudenhove L. et al. Mood and anxiety disorders precede development of functional gastrointestinal disorders in patients but not in the population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1014-1020.
- Sykes M.A., Blanchard E.B., Lackner J., Keefer L., Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med*. 2003; 26: 361-372.
- Spiller R. Is it diverticular disease or is it irritable bowel syndrome? *Dig Dis*. 2012; 30: 64-69.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Clevers E., Vaes B., Henrard S., Goderis G., Tack J., Tornblom H., Simren M., van Oudenhove L. Health problems associated with irritable bowel syndrome: analysis of a primary care registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(10): 1349-1357.

Переклала з англ. Олена Терещенко



Психосоціальні проблеми	Урогенітальні симптоми та інфекції
1. Тривожність/знервованість	13. Симптоми, пов'язані з актом сечовипускання
2. Гостра стресова реакція	14. Нетримання сечі
3. Депресивне почуття	15. Інфекції сечових шляхів
4. Порушення сну	16. Сечокам'яна хвороба
5. Тривожний розлад	17. Симптоми, пов'язані з менструацією
6. Соматизований розлад	18. Симптоми з боку статевих органів у жінок
7. Депресивний розлад	19. Симптоми з боку грудних залоз у жінок
8. Неврастенія	20. Генітальний кандидоз у жінок
9. Психологічне порушення	21. Інфекції статевих органів у жінок
10. Страх захворювання	22. Вагініт/вульвіт (інше не вказано)
11. Проблеми у взаєминах	23. Симптоми з боку статевих органів у чоловіків
12. Проблеми зі здоров'ям в іншій особі	24. Інфекції статевих органів у чоловіків
Соматичні симптоми	М'язово-скелетні симптоми
25. Загальна слабкість	37. Біль у грудях (інше не вказано)
26. Головний біль	38. Симптоми з боку грудної клітки
27. Мігрень	39. М'язовий біль/симптоми
28. Головний біль напруження	40. Симптоми з боку стегна/ноги/стопа
29. Синдром гіпервентиляції	41. Симптоми з боку плеча
30. Вертиго/запаморочення	42. Симптоми з боку спини
31. Вертигінний синдром	43. Симптоми з боку руки/кисті
32. Симптоми з боку серця	
33. Мимовільні рухи	Інші діагнози
34. Симптоми з боку глотки	44. Струс головного мозку
35. Респіраторні симптоми	45. Периферичний неврит
36. Свербіж	46. Геморой
	С. Закреп
	Д. Діарея

Рис. 1. Карта коморбідності СПК, що відображає 46 проблем зі здоров'ям, асоційованих з СПК. Темніші стрілки вказують на вищі коефіцієнти ризику. Однаковими кольорами позначено діагнози зі спільною патогенетичною основою

# Роль противовоспалительной терапии при заболеваниях кишечника

**Патология кишечника занимает «почетную нишу» среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Несмотря на современные методы диагностики и разработку новых алгоритмов лечения, частота поражений кишечника повышается, а возраст пациентов с этими болезнями «омолаживается». Поэтому врачам важно вооружиться эффективными препаратами, которые помогут положительно повлиять на эту статистику.**



В рамках научно-практической конференции с международным участием «Х гастроэнтерологическая неделя», которая состоялась 27-28 сентября 2018 г. в г. Днепре, проблему заболеваний кишечника обсуждали ведущие специалисты из Украины и других стран. В частности, с докладом «Модулирование слизистого барьера у пациентов с неспецифическим язвенным колитом» выступил доктор медицинских наук, профессор Андрей Эдуардович Дорощев (Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев).

— Сложно переоценить актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). С каждым годом частота тяжелых форм болезни Крона и неспецифического язвенного колита (НЯК) непрерывно возрастает. Такие пациенты нуждаются в постоянном и дорогостоящем лечении. Длительное лечение при НЯК ассоциировано с развитием ряда осложнений, требующих оперативных инвазивных вмешательств. Поэтому возрастает роль медикаментозной терапии пациентов с ВЗК, которая позволила бы предупредить прогрессирование патологии, достичь ремиссии хронической болезни и улучшить качество жизни больного.

При ВЗК существует несколько мишеней для медикаментозного воздействия. В последнее время все больше внимания акцентируется на модулировании слизистого барьера кишечника — многофункциональной системы, которая состоит из кишечного микробиома, слизи, ее компонентов и метаболитов, клеток эпителия толстой кишки.

Одним из ключевых механизмов дисфункции слизистого барьера при ВЗК является нарушение образования слизи. В ходе рутинных гистологических исследований с использованием стандартного окрашивания микропрепаратов гематоксилином и эозином и PAS-реакции было выявлено, что в участках изъязвлений наблюдается уменьшение или полное отсутствие секрета слизи в отдельных бокаловидных клетках части желез, уменьшение количества бокаловидных клеток и размеров вакуолей в них. При поддержке кафедры патоморфологии Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика нами проводится более детальное изучение слизи кишечника при НЯК с помощью лектинной гистохимии, показывающее существенное изменение ее структуры. В нарушении синтеза слизи большое значение имеет структура гликопротеидов, определяющих изменения слизистого барьера. При НЯК регуляторная роль в развитии воспаления принадлежит белку Мис-2. Эту теорию подтвердили наши коллеги из США. В настоящее время в сотрудничестве с американскими учеными мы разрабатываем новую систему биомаркеров, которые могли бы указать на изменения слизистого барьера кишечника с помощью неинвазивных лабораторных методов исследования.

Сегодня применяется три основных направления коррекции слизистого барьера: противовоспалительная терапия, средства, модифицирующие кишечный микробиом (пробиотики, пребиотики, синбиотики, антибиотики, фекальная трансплантация) и адьювантная терапия. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и неспецифического язвенного колита (ЕССО), стартовым препаратом для лечения легкой и среднетяжелой стадии проктита является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) (1 г/сут в форме ректальных суппозиториев или пены). В случае плохого ответа на монотерапию лечение дополняется топическим кортикостероидом (КС). Пероральные формы кортикостероидов назначают при отсутствии

эффекта от представленной выше схемы. Лечение левостороннего активного колита легкой и средней степени тяжести следует начинать с применения 5-АСК в виде клизмы 1 раз в сутки в комбинации с пероральным приемом месалазина. При отсутствии ответа на терапию месалазином тактика такова, как и в случае проктита. Стартовая терапия при распространенном НЯК легкой и средней степени тяжести включает пероральный прием 5-АСК, который должен комбинироваться с топическим введением этого же препарата.

Для того чтобы оказать надлежащий эффект, месалазину нужно достичь пораженного участка слизистой оболочки кишечника. Если действующее вещество не достигает зоны воспаления, то одно лишь повышение дозы препарата не приводит к повышению эффективности. Поэтому для врача и пациента важно иметь разные лекарственные формы месалазина, которые можно использовать при разных клинических вариантах одного заболевания. Самым широким является диапазон лекарственных форм месалазина у препарата Салофальк (фармацевтическая компания «АльпенФарма»): он включает таблетки (по 250 и 500 мг), гранулы (500, 1000 мг и 1,5, 3,0 г), суппозитории (250, 500 и 1000 мг). Уникальная форма гранул препарата Салофальк работает по технологии двойного высвобождения, что обеспечивает равномерное распределение действующего вещества до дистальных отделов кишечника. Благодаря гастрорезистентному покрытию выделение месалазина начинается при pH  $\geq 6$  от подвздошной кишки до правых отделов толстой кишки.

Кроме месалазина важным компонентом терапии пациентов с ВЗК являются топические КС. Эффективность этой фармакологической группы зависит от аффинности стероидных рецепторов к препарату. Так, аффинность у будесонида к рецепторам в 60 раз выше, чем у преднизолона, благодаря чему его активность во много раз выше, чем у других КС. Среди представленных на рынке топических КС доверие врачей заслужил препарат Буденофальк (фармацевтическая компания «АльпенФарма»).

Таким образом, назначение месалазина (Салофальк) *per os* и *per rectum* доказало свою эффективность и рекомендовано стандартами ЕССО. Ректальное применение будесонида (Буденофальк) является альтернативой месалазину при проктитах. Комбинированное назначение будесонида показано при тяжелых формах НЯК. Только полный контроль над воспалительным процессом в кишечнике является главным критерием эффективности лечения при ВЗК.



Новые позиции в диагностике и лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) представил директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

— Впервые термин СРК был упомянут в 1892 г. английским клиницистом W. Osler, который описал основные проявления синдрома и отметил, что они чаще встречаются у пациентов с истерией. До сегодняшнего дня вопросы диагностики и лечения СРК не потеряли своей актуальности и постоянно обсуждаются ведущими учеными во всем мире. Согласно Римским критериям IV (2016), СРК включает такие симптомы: рецидивирующая абдоминальная боль, возникающая как минимум 1 раз в неделю на протяжении последних 3 мес (обязательный диагностический критерий) в сочетании с двумя или более клиническими характеристиками, а именно: связана с актом дефекации, изменением ее частоты и формы кала (B.E. Lacy et al., 2016). Но каждый врач должен помнить, что

наличие характерных для СРК симптомов не дает основания исключить органическую патологию кишечника, а отказ от проведения инструментальных исследований чреват серьезными диагностическими ошибками. Поэтому СРК следует рассматривать в качестве диагноза исключения.

Главный клинический признак СРК — абдоминальная боль — имеет много патогенетических механизмов: соматическое восприятие, дистензия, ослабление висцеросоматического и висцеровисцерального рефлекса, вздутие, висцеральная гиперчувствительность. В Римских критериях IV акцентируется внимание на определении функциональных гастроинтестинальных расстройств как на нарушении взаимодействия между желудочно-кишечным трактом и головным мозгом. Это объясняет влияние психоэмоциональных факторов на развитие СРК. Но существует другая сторона медали. Нарушение функционирования оси «головной мозг — кишечник» приводит к выделению кортикотропин-рилизинг-фактора, активации энтеральной нервной системы и изменению микробиоты. Эти механизмы вызывают синтез провоспалительных цитокинов, повышение проницаемости кишечного барьера, нарушение слизистого барьера и микробной пленки, избыточную рецепторную чувствительность, трансформацию иммунорективности. Поэтому при любом типе СРК присутствуют минимальные признаки воспаления, что раньше считалось аргументом против этого диагноза. Структурные изменения кишечного эпителия, связанные с СРК, дают основания предполагать органическую составляющую этого синдрома.

Изменение концепции СРК стало поводом к изучению эффективности противовоспалительной терапии при данной патологии. Выявлено, что применение современного препарата Салофальк в дозе 2 г в сутки достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, снижает частоту дефекации и купирует метеоризм. В сравнении с эффективностью стандартной терапии прием месалазина обеспечивает гораздо лучшие результаты (А.Э. Дорощев, 2011). В другом исследовании (А.Э. Дорощев, 2018), в котором критерием оценки эффективности противовоспалительной терапии был уровень кальпротектина у молодых пациентов с СРК, выявлено, что на фоне применения гранул Салофальк количество больных с повышенным уровнем кальпротектина уменьшилось с 13 до 4 (31%) в сравнении с контролем — с 11 до 10 (91%).

Препарат Салофальк представлен широким спектром лекарственных форм, которые позволяют обеспечить эффективную противовоспалительную терапию при любой локализации очага патологии. Улучшенная форма гранул дает возможность доставить препарат «к месту назначения». После достижения подвздошной кишки действующее вещество постепенно высвобождается на всем протяжении кишечника, охватывает большую площадь поверхности слизистой оболочки. Терапия препаратом Салофальк в форме гранул характеризуется высокой комплаентностью за счет его однократного введения, а прием пищи не влияет на его фармакодинамику и эффективность лечения. Эти преимущества расширяют терапевтические возможности препарата Салофальк и повышают приверженность пациентов с СРК к противовоспалительной терапии.

Подготовила Илона Цюпа



## Салофальк®

### Ефективність та безпека, перевірена часом

#### Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважній більшості пацієнтів<sup>1-4</sup>
- Потужна протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки<sup>1-4</sup>
- Висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86% пацієнтів<sup>1-4</sup>

**УВАГА!** Тепер в Україні Салофальк гранули 3 г та 1,5 г для стартової та підтримуючої терапії виразкового коліту.

Різноманіття лікарських форм при будь-якій локалізації запального процесу для індивідуального підбору ефективного лікування при виразковому коліті та хворобі Крона

Представитель: АльпенФарма АГ - 04079 Київ, Пучківська, вул. Рівня, 35А, тел.: (044) 401-14-03; 401-81-04; 401-84-31; факс: (044) 401-81-01. Інформація для студентів та лікарів: Салофальк (гранули) РП № UA/3745/03/02; РП № UA/3745/01/02; РП № UA/3745/01/04; Салофальк (суппозитории) РП № UA/3745/03/01; РП № UA/3745/03/02; Салофальк (таблетки) РП № UA/3745/04/01; РП № UA/3745/04/02; РП № UA/3745/04/03; РП № UA/3745/04/04; РП № UA/3745/04/05; РП № UA/3745/04/06; РП № UA/3745/04/07; РП № UA/3745/04/08; РП № UA/3745/04/09; РП № UA/3745/04/10; РП № UA/3745/04/11; РП № UA/3745/04/12; РП № UA/3745/04/13; РП № UA/3745/04/14; РП № UA/3745/04/15; РП № UA/3745/04/16; РП № UA/3745/04/17; РП № UA/3745/04/18; РП № UA/3745/04/19; РП № UA/3745/04/20; РП № UA/3745/04/21; РП № UA/3745/04/22; РП № UA/3745/04/23; РП № UA/3745/04/24; РП № UA/3745/04/25; РП № UA/3745/04/26; РП № UA/3745/04/27; РП № UA/3745/04/28; РП № UA/3745/04/29; РП № UA/3745/04/30; РП № UA/3745/04/31; РП № UA/3745/04/32; РП № UA/3745/04/33; РП № UA/3745/04/34; РП № UA/3745/04/35; РП № UA/3745/04/36; РП № UA/3745/04/37; РП № UA/3745/04/38; РП № UA/3745/04/39; РП № UA/3745/04/40; РП № UA/3745/04/41; РП № UA/3745/04/42; РП № UA/3745/04/43; РП № UA/3745/04/44; РП № UA/3745/04/45; РП № UA/3745/04/46; РП № UA/3745/04/47; РП № UA/3745/04/48; РП № UA/3745/04/49; РП № UA/3745/04/50; РП № UA/3745/04/51; РП № UA/3745/04/52; РП № UA/3745/04/53; РП № UA/3745/04/54; РП № UA/3745/04/55; РП № UA/3745/04/56; РП № UA/3745/04/57; РП № UA/3745/04/58; РП № UA/3745/04/59; РП № UA/3745/04/60; РП № UA/3745/04/61; РП № UA/3745/04/62; РП № UA/3745/04/63; РП № UA/3745/04/64; РП № UA/3745/04/65; РП № UA/3745/04/66; РП № UA/3745/04/67; РП № UA/3745/04/68; РП № UA/3745/04/69; РП № UA/3745/04/70; РП № UA/3745/04/71; РП № UA/3745/04/72; РП № UA/3745/04/73; РП № UA/3745/04/74; РП № UA/3745/04/75; РП № UA/3745/04/76; РП № UA/3745/04/77; РП № UA/3745/04/78; РП № UA/3745/04/79; РП № UA/3745/04/80; РП № UA/3745/04/81; РП № UA/3745/04/82; РП № UA/3745/04/83; РП № UA/3745/04/84; РП № UA/3745/04/85; РП № UA/3745/04/86; РП № UA/3745/04/87; РП № UA/3745/04/88; РП № UA/3745/04/89; РП № UA/3745/04/90; РП № UA/3745/04/91; РП № UA/3745/04/92; РП № UA/3745/04/93; РП № UA/3745/04/94; РП № UA/3745/04/95; РП № UA/3745/04/96; РП № UA/3745/04/97; РП № UA/3745/04/98; РП № UA/3745/04/99; РП № UA/3745/04/100.

# Рекомендації по питанню для пацієнтів с воспалительними захворюваннями кишечника

**Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются группой патологических состояний пищеварительной системы воспалительной природы, которые клинически проявляются разнообразной симптоматикой, включающей абдоминальную боль, дискомфорт и диарею. ВЗК могут приводить к серьезным нарушениям нутритивного статуса больного. Рекомендации по питанию для пациентов с ВЗК имеют целью предупреждение или компенсацию нарушений всасывания, переваривания и метаболизма ключевых пищевых веществ.**

Своевременная и эффективная коррекция питания у таких больных предотвращает клинически значимые нарушения нутритивного статуса – мальнутрицию. Наличие данных нарушений часто обуславливает необходимость интенсивных интервенций, включая энтеральное и реже – парентеральное питание, для устранения последствий мальнутриции (рис. 1).

Пациенты, которые потеряли от 5 до 10% мышечной массы, как правило, не имеют серьезных клинических последствий. В то же время потеря более 10% массы тела ассоциирована с увеличением заболеваемости, в том числе ухудшением заживления повреждений, высоким риском инфекционных осложнений после операций и др. [1].

Основными причинами снижения мышечной массы являются воспаление (усиливает катаболизм и расщепление белков), снижение физической активности, а также лечение глюкокортикоидами [2]. Неадекватное поступление белка с пищей может приводить к уменьшению мышечной массы, однако это более характерно для длительного и значительного ограничения питания или голодания.

Уменьшение плотности костной ткани является распространенной проблемой среди пациентов с ВЗК и может быть вызвано разнообразными причинами. Данный риск повышается при лечении кортикостероидами, на фоне высокой активности воспалительного процесса, выраженной мальабсорбции и гипогонадизма.

Пациенты с ВЗК, в частности с болезнью Крона, имеют высокий риск дефицита различных нутриентов вследствие ограничения объема употребляемой пищи, абсорбции пищевых веществ и увеличения их катаболических потерь. У взрослых пациентов наиболее часто наблюдается дефицит микронутриентов – воды и жирорастворимых витаминов, а также таких минералов, как кальций и железо.

## Распространенность мальнутриции среди пациентов с ВЗК

Вместе со значительными успехами в лечении язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) в течение последних 30 лет наблюдается снижение распространенности белково-калорийного дефицита у данного контингента пациентов [3]. В исследовании при участии 102 взрослых пациентов с ВЗК у 7 (14%) из 50 больных БК был дефицит массы тела [4]. В то же время только у 3 (6%) из 52 больных с ЯК наблюдалось снижение ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>.

Среди пациентов с БК мальнутриция является более распространенным осложнением в активной фазе заболевания в сравнении с ремиссией (12 против 2%). При ЯК не наблюдается достоверного различия распространенности нутритивных дефицитов во время обострения и вне его (4 против 2%).

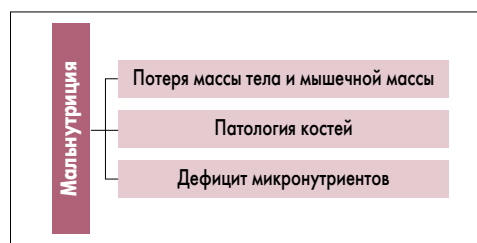


Рис. 1. Последствия мальнутриции у пациентов с ВЗК

В таблице 1 приведены данные по частоте дефицита отдельных нутриентов у пациентов с ЯК и БК [5].

Риск развития мальнутриции, которая имеет разнообразные клинические последствия, часто повышается при элиминации (исключении) одной или нескольких групп пищевых продуктов из диеты пациента с ВЗК. Подобная элиминация может быть рекомендована лечащим врачом или введена пациентом самостоятельно на основании информации об эффективности данного подхода, полученной из разных источников.

Одной из наиболее часто исключаемых групп пищевых продуктов являются молочные и кисломолочные продукты. Jowett и соавт. в своем исследовании не обнаружили ассоциации между повышением потребления молочных продуктов и риском рецидива ВЗК [6]. В то же время в исследовании, проведенном в Италии, было установлено, что диета пациентов с ЯК и БК содержит меньше кальция в сравнении со здоровыми людьми, что может быть ассоциировано со снижением количества молочных продуктов в их рационе [7].

Интересные данные получены в исследовании, проведенном в Новой Зеландии. Согласно его результатам, симптомы ВЗК больше ассоциированы с количеством жира в молочных продуктах, чем с наличием лактозы [8]. Снижение употребления молочных и кисломолочных продуктов часто ассоциируется с дефицитом витамина D, который, в свою очередь, коррелирует с активностью заболевания [9].

Таблица 1. Проявления мальнутриции у стационарных и амбулаторных пациентов с ВЗК

Показатель	Болезнь Крона		Язвенный колит	
	Стационарные пациенты, (%)	Амбулаторные пациенты, (%)	Стационарные пациенты, (%)	Амбулаторные пациенты, (%)
Потеря массы тела	65-75	54	18-62	43
Гипоальбуминемия	25-80	0	25-50	–
Анемия (различная)	60-80	54	66	–
Железодефицитная	25-50	37-53	81	–
Фолиеводефицитная	56-62	10	30-41	–
Дефицит витамина В <sub>12</sub>	48	3-4	5	–
Дефицит витамина А	11-50	–	93	–
Дефицит витамина D	23-75	–	35	–
Дефицит кальция	13	–	–	–
Дефицит магния	14-33	–	–	–

Таблица 2. Результаты опроса пациентов с ВЗК в отношении диеты

Вопрос	Ответ «да», (%)	Ответ «нет», (%)	Не ответили, (%)
Изменили ли Вы свое питание после установления диагноза ВЗК?	56	42	2
Избегаете ли Вы употребления определенных продуктов с целью предотвратить рецидив ВЗК?	68	31	1
Как Вы считаете, Ваше заболевание влияет на аппетит и получение удовольствия от еды?	73	26	2
Есть ли продукты, облегчающие симптомы во время рецидива?	16	78	7
Существуют ли продукты, способные ухудшить состояние во время рецидива?	60	32	8
Как Вы оцените свой аппетит во время ремиссии/рецидива ВЗК (от 1 до 10 баллов)	8 баллов в среднем во время ремиссии и 4,3 балла в среднем при рецидиве		

Патофизиологические механизмы дефицита пищевых веществ при ВЗК включают следующие:

- уменьшение их потребления при исключении определенных продуктов;
- снижение абсорбции вследствие нарушения функций кишечника;
- ускорение транзита при диарее;
- взаимодействие между лекарственными средствами и нутриентами;
- повышенные потребности в пищевых веществах при активном воспалении.

## Питание как этиологический фактор ВЗК

Пищевые антигены являются мощными триггерами иммунного ответа, который может приводить к развитию ВЗК. Однако специфические алиментарные антигены до сих пор не установлены. Модель питания, известная под названием «западная диета» (с преобладанием технологически обработанной пищи с высоким содержанием соли, сахара и жира), ассоциирована с повышением риска развития БК и, возможно, ЯК.

Гиперчувствительность к протеинам коровьего молока в раннем детском возрасте считается предиктором развития ВЗК, в частности ЯК. По результатам исследования при участии пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев установлено большую распространенность гиперчувствительности к протеинам молока у больных с ЯК и БК в сравнении с группой контроля – 21, 9 и 3% соответственно [10].

Употребление продуктов, содержащих большое количество простых углеводов,



О.В. Швець

повышает риск развития ВЗК (рис. 2), особенно БК [11], и других хронических заболеваний. Напротив, постоянное употребление в пищу значительного количества растительных пищевых волокон (особенно тех, которые содержатся в разнообразных фруктах) снижает риск развития БК. В то же время уровень употребления пищевых волокон не влияет на частоту ЯК [12].

Высокий уровень употребления жира, включая животный жир, полиненасыщенные жирные кислоты, молочный жир, а также белка молока ассоциирован с увеличением заболеваемости ВЗК [11]. При этом также повышается риск рецидива ЯК [13]. Увеличение употребления ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с одновременным уменьшением употребления ω-6 ПНЖК снижает риск развития БК [14].

## Значение питания в развитии и течении ВЗК с точки зрения пациентов

Большинство больных БК и ЯК считает определенные пищевые продукты триггерами ухудшения их состояния. Пациенты ищут понятные и реально применимые рекомендации по питанию и отмечают проблемы с их доступностью. Самостоятельные ограничения в диете часто приводят к социальной изоляции, депрессии, ухудшению течения заболевания и снижению качества жизни.

Результаты недавнего опроса 400 пациентов с ВЗК [15] дают серьезную пищу для размышлений в отношении предоставления рекомендаций по питанию. Половина респондентов сообщили о том, что вообще не получали таких рекомендаций. В то же время более 2/3 больных остро в них нуждаются.

Пациенты, которые все-таки получили такие рекомендации, сообщают, что в 31% случаев их консультировал диетолог, в 17% – гастроэнтеролог, в 12% – медсестра и в 10% случаев – врач общей практики. И, наконец, 13% респондентов в качестве источника информации назвали интернет и еще 8% – различные информационные брошюры. В таблице 2 приведена статистика ответов опрошенных пациентов.

## Принципы подготовки индивидуальных диетических рекомендаций для пациента с ВЗК

Неудовлетворенность пациентов с разнообразной хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая ВЗК, содержанием и качеством

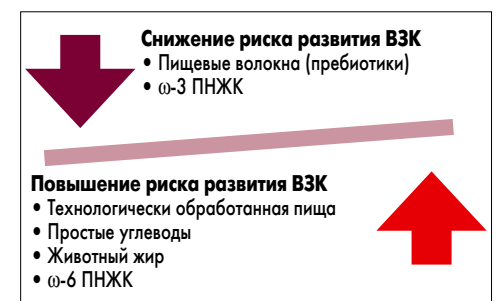


Рис. 2. Алиментарные факторы риска развития ВЗК



рекомендаций по питанию связана с рядом их типичных недостатков:

- назначение шаблонных групповых диет (диета № 4 по Певзнеру и др.);
- недостаточное внимание к вопросам диеты и питания во время консультаций;
- заявления врачей о второстепенной важности питания и низкой эффективности диетотерапии.

Следствием низкого качества диетических рекомендаций являются потеря доверия пациента к своему врачу, самостоятельный поиск доступной информации об эффективной диете, что зачастую приводит к необоснованным ограничениям питания и исключению определенных продуктов, которые могут стать причиной дефицита пищевых веществ.

В ходе подготовки рекомендаций по питанию необходимо ответить на ряд клинических вопросов, имеющих непосредственное отношение к способности пациента с ВЗК переваривать и усваивать адекватное количество пищевых веществ:

- Какое ВЗК присутствует у больного: ЯК или БК?
- Какая фаза заболевания наблюдается в настоящее время: обострение или ремиссия?
- Какой сегмент пищеварительного канала поражен?
- Насколько существенными являются нарушения основных функций пищеварения?
- Какие препараты принимает пациент?
- Жалуются ли больной на непереносимость некоторых пищевых продуктов?
- Есть ли у пациента осложнения ВЗК?

Диетические рекомендации должны быть не только понятны пациенту, но и легко осуществимы. При составлении рекомендаций по питанию не стоит оперировать категориями, которые не могут быть использованы при формировании ежедневного меню. Вместо количества калорий, белков, жиров и углеводов следует предложить перечень обычных продуктов, которые пациент регулярно покупает и употребляет (овощи, фрукты, крупы, мясо, рыба и т.п.).

Необходимо избегать необоснованных ограничений питания и исключения определенных продуктов, которые оказывают негативное влияние на получение удовольствия от употребления пищи и снижают комплаенс.

Рациональные индивидуальные рекомендации по питанию для пациента с ВЗК должны учитывать следующее:

- статус питания пациента (ИМТ, окружность талии и плеча, результаты лабораторных тестов) на текущий момент;
- обычный рацион больного (воспроизводимость за 24 и 72 ч);
- особенности течения заболевания (локализация процесса, ремиссия/обострение, осложнения);
- наличие пищевой непереносимости;
- эффективность рекомендованных интервенций;
- взаимодействие пищевых веществ и принимаемых лекарств.

Нутритивную поддержку у пациентов с ВЗК следует проводить с использованием предложенного алгоритма (рис. 3).

### Диета для пациента с обострением ВЗК

Основная цель диетических интервенций при первой манифестации БК и ЯК или при последующих обострениях – предотвращение мальдигестии/мальнутриции. При умеренной активности воспаления во время обострения адекватной может быть Легкая полноценная диета.

При недостаточном обеспечении нутриентами за счет Легкой полноценной диеты может быть назначена высококалорийная жидкая диета. Возможно дополнение Легкой полноценной диеты высококалорийными смесями для энтерального питания, т.е. комбинация с высококалорийной жидкой диетой. Наличие у пациента мальнутриции обуславливает обязательное добавление к диете смесей для энтерального питания ( $\geq 500$  ккал/день за счет таких смесей).

При выраженной диарее наряду с назначением эффективных антидиарейных препаратов должна обеспечиваться регидратация.

Продукты, которые хорошо переносятся большинством пациентов	Продукты, которые чаще всего плохо переносятся
<b>Мясо</b> Нежирные говядина, телятина, птица	<b>Мясо</b> Жирная свинина, баранина
<b>Обработанные мясные продукты</b> Постная ветчина, вареные сосиски	<b>Обработанные мясные продукты</b> Жирные и копченые колбасы, балыки
<b>Рыба</b> Форель, треска, щука, окунь, камбала, сайра, палтус, моллюски	<b>Рыба</b> Сельдь, лосось, угорь, скумбрия, карп, рыбные консервы, готовые рыбные салаты, тунец в масле
<b>Яйца</b> 2-3 яйца в неделю в виде омлета или всмятку	<b>Яйца</b> Яйца вкрутую, яичница-глазунья, салаты из яиц
<b>Молочные продукты</b> Нежирное молоко, творог, йогурт в умеренном количестве, твердый сыр (<45% жирности)	<b>Молочные продукты</b> Жирные молочные продукты в значительных количествах, мороженое, сливки
<b>Жиры</b> Умеренное количество растительного и сливочного масла	<b>Жиры</b> Сало, бекон, смалец, поджарка, майонез
<b>Гарниры</b> Картофель, рис, овсянка, перловка, макароны	<b>Гарниры</b> Жареный картофель, картофельный салат, готовые завтраки с мюсли
<b>Хлеб</b> Цельнозерновой и белый хлеб, крекеры, лаваш, тосты, бисквиты, сдобные сухари	<b>Хлеб</b> Свежий хлеб, хлеб и лаваш из муки грубого помола, в т.ч. из кукурузной
<b>Выпечка</b> Нежирные булочки и бисквиты, в т.ч. из дрожжевого теста, нежирное печенье	<b>Выпечка</b> Жирные и сладкие кондитерские изделия, например торты с кремом
<b>Отварные овощи</b> Баклажаны, цветная капуста, цуккини, чищенные помидоры, огурцы, морковь, свекла, кольраби, сельдерей, цикорий, спаржа, укроп, шпинат	<b>Овощи</b> Сырые овощи и салаты из них, особенно с добавлением уксуса, брюссельская капуста, лук, лук-порей, чеснок, грибы
<b>Свежие фрукты</b> Бананы, дыня	<b>Свежие фрукты</b> Остальные виды фруктов
<b>Печеные или вареные фрукты</b> Все фрукты, кроме тех, к которым есть непереносимость	<b>Печеные или вареные фрукты</b> Смородина, крыжовник, чернослив
<b>Снеки и сладости</b> Нежирные	<b>Снеки и сладости</b> Любые сладости, орехи, чипсы
<b>Напитки</b> Негазированная минеральная вода, чай, разбавленный водой сок	<b>Напитки</b> Ликер, вино, кофе, газированные напитки

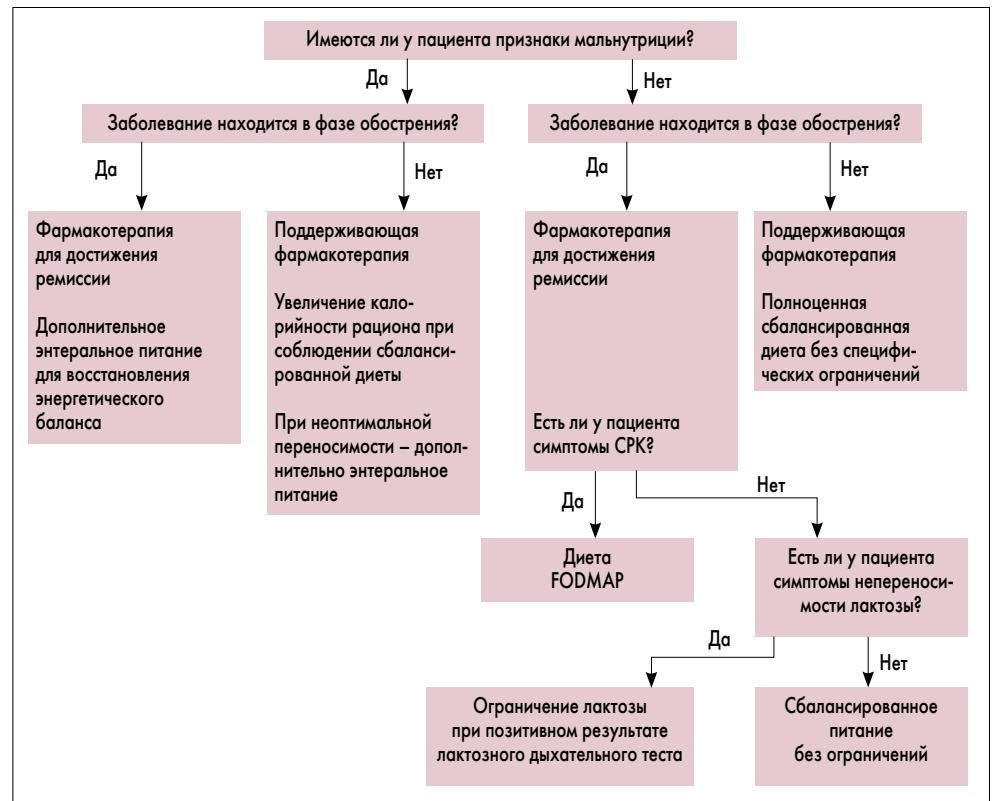


Рис. 3. Алгоритм нутритивной поддержки у пациентов с ВЗК

Парентеральное питание назначается при высокой активности воспаления и непереносимости энтерального питания.

Легкая полноценная диета является обоснованным выбором во время обострения БК и ЯК. При ее составлении необходимо придерживаться следующих принципов:

- предпочтение следует отдавать нежирной пище и способам приготовления блюд без добавления жира;
- начинать с ограничения пищевых волокон с постепенным увеличением их количества при хорошей переносимости за счет овощей, фруктов, картофеля, измельченных цельных злаков;
- избегать бобовых и продуктов, провоцирующих газообразование (например, капуста);
- фрукты и овощи лучше употреблять приготовленными на пару, чем сырыми;
- избегать продуктов и блюд, к которым есть пищевая непереносимость;
- пить много жидкости (2-3 л в день), исключить или максимально ограничить употребление газированных напитков;
- избегать употребления в пищу слишком горячих или холодных блюд, а также острой пищи;
- есть медленно, тщательно пережевывать пищу, не переедать;
- часто включать в меню блюда в протертом виде (пюре), которые обычно лучше переносятся.

Используя вышеперечисленные принципы, пациент может самостоятельно следовать Легкой полноценной диете, которая будет удовлетворять потребности организма в энергии и пищевых веществах. В таблице 3 приведена сравнительная информация о переносимости пищевых продуктов.

Данные, приведенные в таблице, основаны на результатах опроса пациентов. Пациенты с высокой чувствительностью или наличием пищевой непереносимости также могут плохо переносить продукты, указанные в левой колонке.

### Диета для пациента во время ремиссии ВЗК

Результаты исследований и наблюдений дают основания усомниться в том, что определенная диета и конкретные пищевые продукты способны вызывать рецидив ВЗК. Соблюдение правил здорового сбалансированного питания снижает вероятность негативных последствий употребления нежелательных продуктов и блюд.

После купирования обострения ВЗК рекомендуется постепенное расширение

диеты до сбалансированного и адекватного по калорийности набора пищевых продуктов. Необходимо стремиться к оптимальному уровню потребления пищевых волокон, за исключением случаев стенозирования кишечника при БК, когда их количество следует ограничить до 5 г в день.

Нижеперечисленные десять правил помогут пациенту с ВЗК организовать полноценное питание во время ремиссии заболевания:

1. Употреблять разнообразную пищу.
2. Есть пять овощей и фруктов в день.
3. Увеличить употребление цельных злаков.
4. Ежедневно употреблять нежирные молочные продукты, регулярно – умеренное количество мяса и яиц, несколько раз в неделю – рыбу.
5. Уменьшить употребление жира и жирных продуктов и блюд.
6. Ограничить употребление сахара (<25 г/день) и соли (<5 г/день).
7. Есть медленно.
8. Употреблять достаточное количество жидкости.
9. Использовать щадящие способы кулинарной обработки пищевых продуктов.
10. Следить за массой тела, вести физически активный образ жизни.

### Контроль за выполнением диетических рекомендаций при ВЗК

Вопросы питания врачу следует обсуждать с пациентом во время каждого визита. В промежутках между визитами пациент должен обладать возможностью получить диетические рекомендации по телефону или электронной почте.

Во время ремиссии заболевания целесообразно один раз в год проводить исследование для оценки статуса питания пациента, которая включает антропометрические параметры (ИМТ, окружность талии и плеча) и лабораторные показатели (перечень которых устанавливается индивидуально в зависимости от клинической ситуации).

При обострении заболевания необходимо контролировать основные параметры нутритивного статуса пациента во время каждого визита. Пациенту следует рекомендовать ведение дневника питания для оценки связи употребления определенных продуктов со степенью выраженности симптомов ВЗК. Анализ записей в дневнике питания помогает лучше адаптировать диетические рекомендации к индивидуальным особенностям пациента.

Список литературы находится в редакции.



# ЛІНЕКС ФОРТЕ® з 1-го дня прийому антибіотиків\*



ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2016



ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2017

При використанні антибіотиків зменшується кількість корисних бактерій, особливо біфідобактерій<sup>1</sup>

Тому дуже важливо використовувати пробіотики до складу яких входять біфідобактерії та лактобактерії<sup>1</sup>



*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*

1x10<sup>9</sup>  
КУО

*Lactobacillus acidophilus*

1x10<sup>9</sup>  
КУО

Штами ВВ-12 та LA-5 зменшують ймовірність розвитку гострої діареї

на **64,4%**<sup>2</sup>



Приймайте Лінекс форте® через 3 години після прийому антибіотиків<sup>3</sup>

## Бактерії у складі Лінекс Форте®<sup>2</sup>:

Сприяють нормалізації роботи кишечника

Знижують частоту та тяжкість симптомів діареї

Сприяють відновленню нормальної мікрофлори<sup>2</sup>

Стимулюють імунну систему

Статус переможця сумарно отримали Лінекс® та Лінекс Форте® у номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2016» та «Панацея 2017» у групі A07FA.

\* Мається на увазі через 3 години після прийому антибіотиків, згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Форте®, капсули тверді № 14, Р.П.№UA/14763/01/01 від 11.01.2016.

\*\*Не всі антибіотики мають таку форму та колір.

1. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea, Stephen Olmstead, MD, Dennis Meiss, PHD, and Janet Ralston, BS 2. Mikkel Jungersen, The science behind the probiotic strain Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12®, Microorganisms 2014. 3. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Форте®, капсули тверді № 14, Р.П.№UA/14763/01/01 від 11.01.2016.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 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 ознайомитись 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).

**SANDOZ** A Novartis Division

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

# Кишковий мікробіом: склад, функції та терапевтичні можливості його відновлення

Гастроентерологія – дуже захоплива наука. Постійно оприлюднюються нові відомості та цікаві факти, які іноді повністю змінюють наше уявлення про норму та патологію. Нещодавно активно використовували поняття «мікрофлора», але зараз воно втратило свою актуальність. Завдяки масштабним дослідженням, проведеним у рамках проекту «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project), стало відомо, що майже 90% клітин у людському тілі належать не людині, а мікробам. При цьому геном людини становить лише невелику частину усієї ДНК сукупного біому (мікробіому): генетична потужність бактеріального генома у 150 разів перевищує таку генома людини [1]. Таким чином з'явилося нове поняття «мікробіом», яке пояснює, що наше тіло є місцем проживання численної популяції мікроорганізмів, свого роду мікробною екосистемою, яка має власну генетичну регуляцію, реагує на вплив факторів зовнішнього і внутрішнього середовища та взаємодіє з ними. Ця система настільки унікальна, що в світі не знайдеться двох людей з ідентичними мікробіомами. Сукупність генома людини та мікробіому називають гологеномом, який визначає метаболічні характеристики організму.

Мікробіом – це сукупність бактерій, вірусів, грибів та археобактерій усередині людини та на поверхні її шкіри. Дуже часто це поняття звужують, розуміючи під ним сукупність бактерій, а для інших спільнот вводять окремі назви, наприклад, віром для сукупності вірусів і мікобіом для популяції грибів. Мікробіом розподілений у нашому організмі нерівномірно, за його локалізацією та видовим складом розрізняють мікробіом шкіри, ротової порожнини, дихальних шляхів, уrogenітального тракту і кишечника (рис. 1).

У цій статті ми розглянемо особливості формування кишкового мікробіому, його склад, функції та сучасні можливості його відновлення.

## Склад і функції кишкового мікробіому

Найбільшим мікробіомом нашого тіла є, безсумнівно, кишковий. Бактерії (бактеріум), гриби (міком) та віруси (віром) живуть разом у гармонії та динамічній рівновазі у кишковому тракті. Незважаючи на те що вірусам приділяють небагато уваги, вони відіграють важливу роль у кишковій екосистемі: 90% інтестинального вірому складається з бактеріофагів, тоді як решта 10% припадає на різноманітні рослини та тваринні віруси, які постійно надходять до організму з їжею.

Ця мікробна спільнота починає колонізувати організм ще до народження дитини і живе у ньому у тісному взаємозв'язку до смерті людини [3]. Донедавна вважали, що розвиток плода відбувається у стерильній матці, а перший контакт організму людини з мікробами відбувається після пологів. Проте нині з'являється все більше доказів, що плід розвивається в середовищі, яке не є повністю вільним від мікробів. У низці досліджень переконливо доведено, що у плаценті, навколоплідних водах, пуповинній крові та первинному калі присутні різноманітні бактерії *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* і *Streptococcus*, а у недоношених немовлят – сліди *Enterobacter*, *Enterococcus* (менше, ніж у доношених), *Lactobacillus*, *Photobacterium* і *Tannerella*. При цьому наявність значених бактерій

не асоціюється з погіршенням самопочуття малюків або розвитком захворювання.

Після народження дитина отримує мікроби з навколишнього середовища, їжі та людей, котрі її оточують (батьків, членів сім'ї). У перший місяць життя мікробіота кишечника є відносно стабільною, а протягом наступних декількох місяців її біологічна різноманітність значно зростає. Одночасно з мікробною колонізацією імунна система людини стикається з великою кількістю антигенів, що сприяє розвитку та становленню імунної системи.

Спочатку кишкова мікробіота представлена переважно *Firmicutes* та *Bacteroidetes* (на їх частку припадає до 70% мікробів від всієї мікробіоти), згодом до них приєднуються *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, але в значно меншій кількості. Склад кишкової мікробіоти неоднорідний: бактерії, що перебувають у просвіті кишечника (просвітна флора), значно відрізняються від таких біля його слизової оболонки (мукозна флора) [1, 3]. У просвіті кишечника домінують представники родів *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* та *Ruminococcus*, тоді як біля слизової оболонки переважають *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* та *Akkermansia*. Мукозна мікробіота відіграє дуже велику роль у підтриманні гомеостазу через її тісний контакт з кишковим епітелієм та імунну активність слизової оболонки кишечника [3].

Кишковий мікробіом сприяє перетравленню поживних речовин, підтримує метаболічні функції, стимулює імунну систему, захищає організм хазяїна від різноманітних патогенів. Дистальний відділ кишечника можна назвати своєрідним «анаеробним біореактором» з високою метаболічною активністю – її можна порівняти з такою печінки. Саме тому мікробіоту вважають реальним органом: він отримує, зберігає та перерозподіляє енергію, сприяє перебігу фізіологічно важливих хімічних процесів і перетворень, здатний самостійно підтримувати свій склад і чисельність, а також відновлюватися завдяки самореplikації. Як

і всі органи тіла людини, мікробіота виконує цілу низку важливих функцій (рис. 2).

Відомо, що мукозна флора підвищує колонізаційну резистентність стінки кишечника, запобігаючи її заселенню патогенними мікроорганізмами, та здатна вибірково пригнічувати ріст і розмноження багатьох із них. Доведено, що кишковий мікробіом виконує такі функції:

- посилює фагоцитарну активність макрофагів, моноцитів і гранулоцитів, збільшує синтез секреторного імуноглобуліну (Ig) А, цитокінів і підтримує роботу інших імуннокомпетентних органів;
- бере участь у порожнинному травленні, перетравлюючи ті речовини, які не могли бути перетравлені у тонкому кишечнику, посилює перистальтику травного тракту та сприяє підвищенню активності травних ферментів;
- продукує низку гормоноподібних речовин, може регулювати секрецію гормонів іншими ендокринними органами;
- формує нормальну слизову оболонку кишечника (бере участь у фізіологічному запаленні слизової оболонки та заміні епітелію), забезпечуючи її функціонування;
- бере участь в обміні ліпідів, білків, стероїдних гормонів, холестерину та жовчних кислот;
- забезпечує організм людини різними вітамінами (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, К; нікотинова, пантотенова, фолієва кислоти);
- впливає на вивільнення кортизолу (гормону надниркових залоз, який синтезується завдяки сигналам гіпоталамуса та гіпофіза);
- проявляє антимутагенну та антиканцерогенну активність;
- впливає на функцію мозку та поведінкові реакції [1, 3-6].

## Фактори, що впливають на мікробіом

Склад і функціональна активність мікробіому може змінитися під впливом різноманітних факторів. Перша масивна колонізація

кишечнику у немовлят залежить від способу народження (вагінальні пологи або кесарів розтин), типу харчування (грудне, змішане або штучне вигодовування), прийому ліків та антибіотиків, рівня гігієни, впливу навколишнього середовища та генетичного фону. У дорослих на стан і функції мікробіому впливають їжа та деякі харчові компоненти (забруднюючі речовини та харчові добавки), використання про-, пре-, синбіотиків, тривала антибіотикотерапія, зловживання алкогольними напоями. Стрес, патологія травного тракту, спосіб життя, інфекційні захворювання чинять значний вплив на мікробіоту [3]. Небезпечні та нераціональні харчові звички негативно позначаються на складі та функціональній активності мікробіоти.

## Інтестинальний дисбіоз

Нобелівський лауреат Ілля Мечников стверджував: «Більшість захворювань починається у травному тракті, коли «хороші» бактерії не можуть контролювати «погані» бактерії, що призводить до розвитку дисбіозу». Нині переконливо доведено, що батько вітчизняної імунології мав рацію: порушення рівноваги в екосистемі кишечника призводить до домінування потенційно патогенних мікробів над корисними мікроорганізмами, зменшення загальної мікробної різноманітності.

Інтестинальний дисбіоз деякі автори класифікують на дефектний, гнильний, ферментативний, грибковий і дисбіоз, асоційований з порушенням чутливості [3]. Дефектний дисбіоз характеризується зменшенням загальної кількості корисних бактеріальних видів/штамів (наприклад, лактобактерій і/або біфідобактерій); він розвивається внаслідок дотримання нераціональної дієти, тривалої антибіотикотерапії або може бути пов'язаний з непереносимістю їжі внаслідок дефіциту травних ферментів (молока чи м'яса). Гнильний дисбіоз

Продовження на стор. 20.

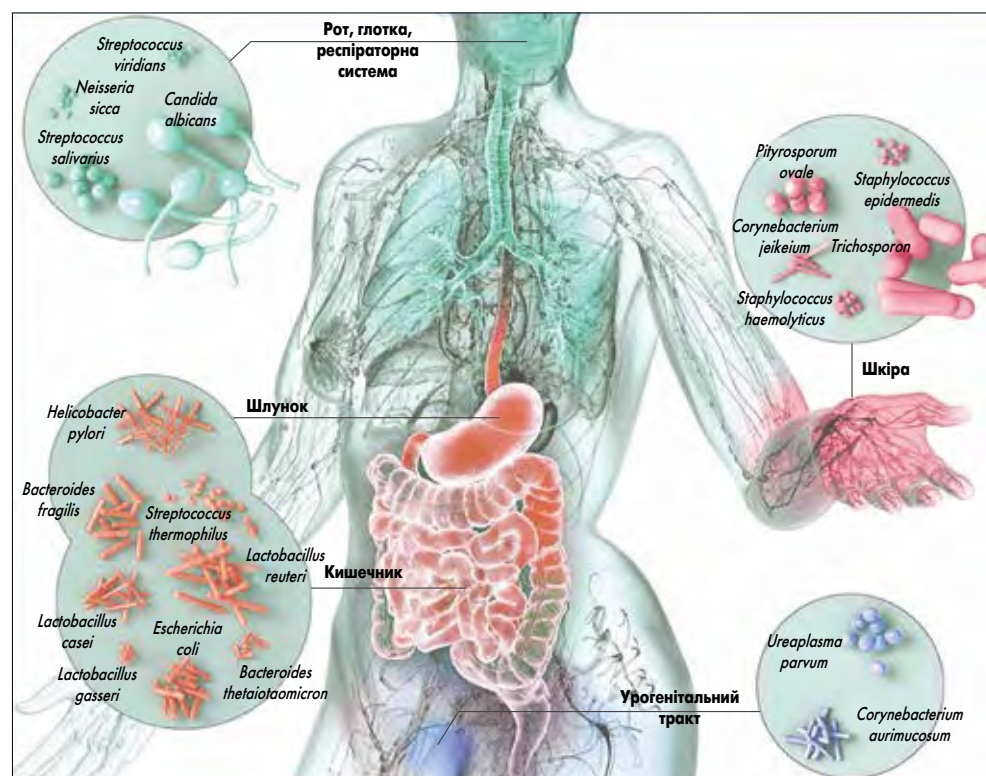


Рис. 1. Мікробіом людини (за матеріалами сайту Nutrition Review [2])

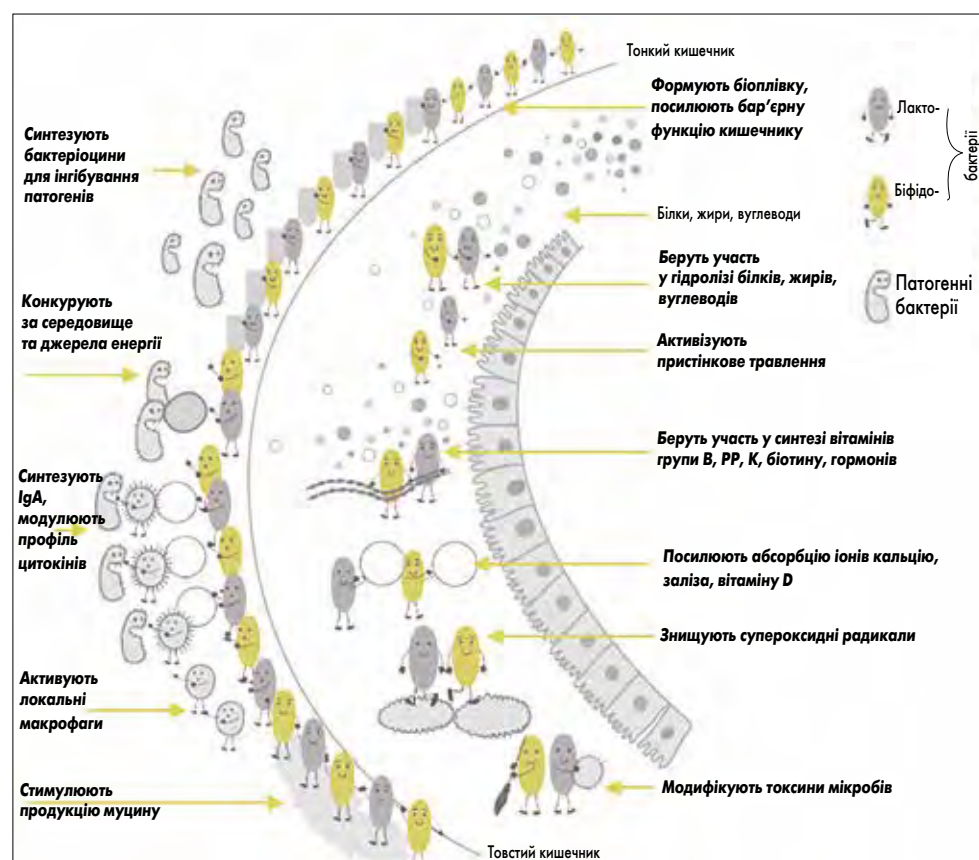


Рис. 2. Функції мікробіому людини [4]

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

# Кишковий мікробіом: склад, функції та терапевтичні можливості його відновлення

Продовження. Початок на стор. 19.

отримав свою назву через зростання при ньому кількості гнильних бактерій (переважно бактероїдів) у разі споживання великої кількості жирів, м'яса та незначному вживанні харчових волокон. Перетравлювання такої їжі відбувається з утворенням аміаку, амінів і фенолів, саме вони можуть стати причиною появи позакишкових симптомів і вплинути на стан всього організму. У деяких випадках дисбіоз асоціюється із синдромом надмірного бактеріального росту у тонкому кишечнику, тоді його називають ферментативним. Ферментативний дисбіоз часто спостерігається при синдромі подразненого кишечника (СПК), після проведення антибіотикотерапії або у разі незначного споживання вуглеводів. Дисбіоз, асоційований зі зниженням або втратою толерантності імунної системи до інтестинальної мікробіоти, проявляється виникненням аномальної імунної відповіді на компоненти кишкового мікробіому. При цьому типі дисбіозу порушення екосистеми кишечника характеризується зменшенням кількості пробіотичних бактерій, збільшенням числа потенційних патогенів, зміною рухомості кишечника, запаленням його стінки. Грибовий дисбіоз характеризується надмірним розвитком представників роду *Candida* або інших грибів у кишкової мікробіоти, цьому сприяє дієта з великим вмістом цукру та низьким – харчових волокон.

У різних клінічних дослідженнях встановлено, що дисбіоз кишечника пов'язаний із виникненням або прогресуванням різноманітних захворювань: СПК, бронхіальної астми, харчової алергії, запальних захворювань кишечника (виразкового коліту, хвороби Крона), цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, атеросклерозу, патології печінки, аутизму, целиакії, хвороби Паркінсона, неопластичних процесів, депресії, шизофренії, аутоімунних захворювань.

## Відновлення балансу екосистеми кишечника

Доведено, що при виникненні дисбіозу мікробіота не може належним чином виконувати свої численні функції, що позначається на функціональній активності багатьох органів. Тому наукове співтовариство визнало важливість підтримання балансу кишкової мікробіоти задля підтримання належного рівня здоров'я. З метою відновлення та/або підтримання еубіотичного стану кишкової мікробіоти використовують декілька терапевтичних

стратегій: прийом пробіотиків (які сприяють витісненню потенційно патогенних бактерій і відновленню балансу), пребіотиків (нутрієнти, що переважно або винятково метаболізуються пробіотичними бактеріями) та синбіотиків; також застосовують фаготерапію, фекальну трансплантацію та трансплантацію бактеріального консорціуму.

## Пробіотики, пребіотики та синбіотики

Всесвітня гастроентерологічна організація (ВГО) у своєму практичному керівництві «Пробіотики та пребіотики» (2017) наводить такі дефініції пробіотиків та пребіотиків:

- пробіотики – живі мікроорганізми, прийом яких в адекватній кількості чинить позитивний вплив на стан здоров'я людини;
- пребіотики – селективно ферментовані інгредієнти, які утворюються при специфічних змінах у складі і/або активності шлунково-кишкової мікробіоти, і, таким чином, справляють позитивний вплив на стан здоров'я людини;
- синбіотики – продукти, які містять пробіотики та пребіотики та позитивно впливають на стан здоров'я людини.

Пробіотики використовують для запобігання розвитку дисбіозу при впливі провокувальних факторів, а також як терапевтичне втручання з метою корекції вже наявного дисбіозу. Серед низки необхідних вимог, що пред'являються до пробіотичних штамів, найголовнішими є:

- належність до GRAS-мікроорганізмів (generally regarded as safe; загалом визнані безпечними);
- перебування в активному та життєздатному стані при потрапінні у кишкове середовище;
- висока резистентність до впливу кислого вмісту шлунка та лужного – дванадцятипалої кишки (жовч, секрет підшлункової залози).

Корисні ефекти пробіотичних штамів умовно поділяють на імунологічні та неімунологічні. Імунологічні переваги включають активацію місцевих макрофагів, збільшення продукції імуноглобулінів, модуляцію профілів цитокінів та індукцію гіповідності на харчові антигени. Неімунологічні ефекти включають поліпшення процесу травлення, конкуренцію з потенційними патогенами за нутрієнти та місця адгезії, зміну рН, продукцію бактеріоцинів. Пробіотикам також притаманні протипухлинні властивості. Вони діють як антимулагени та можуть впливати на різні стадії канцерогенезу.

Нині у клінічній практиці досить активно використовують лакто- та біфідобактерії, ентерококи, дріжджі *Saccharomyces boulardii*, молочні пропіонобактерії, штами *Bacillus spp.* та грамнегативний штам *Escherichia coli* Nissle 1917. Лактобактерії є модуляторами активності кишкового запалення та агресивності імунної відповіді. Прийом лактобактерій рекомендований при різноманітних гастроентерологічних захворюваннях, що характеризуються високою активністю запального процесу, а також з профілактичною метою для запобігання розвитку діареї, інфекційних захворювань, спровокованих кишковими патогенами. Лактобактерії призначають немовлятам, що страждають від колик, з профілактичною або лікувальною метою.

Біфідобактерії здатні продукувати вітаміни, ензими, оцтову та молочну кислоти. Вони знижують рН товстої кишки, інгібують збудників різноманітних захворювань та активують імунну систему. Доведено, що пероральний прийом *Bifidobacterium bifidum* асоційований з пригніченням вироблення специфічного IgE та підвищенням рівня IgA, що використовується при різноманітних алергічних захворюваннях. Біфідобактерії домінують у мікробіоті немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Наявність цих пробіотичних штамів позитивно корелює з добрим самопочуттям і задовільним станом здоров'я. Кишкова мікробіота немовлят, що перебувають на змішаному або штучному вигодовуванні, навпаки характеризується зменшенням кількості біфідобактерій і збільшенням представників виду *Bacteroides* та *Escherichia coli*. Поява цих штамів у кишкової мікробіоти асоціюється зі зростанням ризику розвитку коліток та інших порушень кишкового тракту.

Деякі штами ентерококів, а саме *Enterococcus faecium*, використовуються як пробіотики. Доведено, що *E. faecium* впливає на структуру мікробіома кишечника, регулює активність імунної системи, інгібує ріст деяких кишково-живих патогенів, сприяє синтезу молочної кислоти. Наприклад, у деяких джерелах описані *E. faecium* M-74 і *E. faecium* SF68 – два комерційно доступні пробіотичні штами. Науковцями відзначено, що *E. faecium* SF68 відіграє важливу роль у зниженні періоду відновлення гострої діареї та зниженні рівня холестерину в крові [11]. Інші дані присутні в літературі щодо антибактеріальної активності *E. faecium* у відношенні до *Vibrio cholerae* та інших патогенів [12]. Слід зауважити, що *E. faecium* не належить до GRAS-мікроорганізмів, тому деякі автори сумніваються у доцільності його клінічного застосування. Вчені упереджено ставляться до *E. faecium*, вважаючи, що якщо інші представники роду ентерококів можуть провокувати розвиток деяких інфекційних захворювань, то клінічне застосування окремого з них не є безпечним, незважаючи на відсутність даних про патогенну дію зазначеного штаму.

Пребіотики можна порівняти зі специфічним «паливом», яке допомагає існувати та рости пробіотичним бактеріям. Пребіотики становлять собою переважно дієтичні компоненти продуктів харчування та містяться у печиві, кашах, шоколаді, спредах, молочних продуктах. Найбільш відомі пребіотики – це олігофруктоза, інулін, галактоолігосахариди, лактулоза, олігосахариди грудного молока. У клінічній практиці деякі пребіотики використовують самостійно, наприклад, лактулозу застосовують для усунення запорів і печінкової енцефалопатії. Пребіотики зазвичай вводять до складу синбіотичних продуктів, які містять пробіотичні бактерії, з метою забезпечення їх швидкого росту в кишковому середовищі. Такі пребіотики, як правило, у незміненому вигляді можуть досягнути товстої кишки, де вони частково метаболізуються пробіотичними штамми. Перетравлення пребіотиків зазвичай супроводжується значним зниженням рН, що створює несприятливе середовище для росту патогенних бактерій (наприклад, клостридій). Синбіотики володіють усіма властивостями, притаманними пробіотикам і пребіотикам, котрі входять до їх складу.

## Особливості клінічного застосування про-, пре- та синбіотиків

В еру доказової медицини майже усі рішення про призначення та відміну медикаментів приймають на основі практичних рекомендацій, сформованих за результатами різноманітних

метааналізів, систематичних оглядів і рандомізованих клінічних досліджень. Існують декілька відомих міжнародних практичних керівництв, що регулюють особливості терапії про-, пре- та синбіотичними препаратами. Найбільш відомі практичні рекомендації ВГО «Пробіотики та пребіотики» (2017), у яких наведені сучасні дані щодо безпеки, ефективності та доцільності застосування зазначених засобів. (табл.) [5].

Підкреслюючи переваги деяких препаратів, експерти ВГО визнають: «Зменшення абдомінального метеоризму та здуття живота при СПК – це незмінний результат застосування пробіотиків; деякі штами мають властивість зменшувати біль та забезпечувати поліпшення самопочуття, якості життя пацієнтів з функціональним абдомінальним болем».

Підтримку клінічного застосування пробіотиків можна знайти у положеннях Римського консенсусу IV: «Пробіотики модифікують мікробіоту, поліпшують імунну та бар'єрну функції слизової оболонки кишечника, а також дію нейроендокринних клітин та ферментацію... *Bifidobacterium infantis* 35624 значно зменшує абдомінальний біль/дискомфорт, здуття і/або утруднену перистальтику кишечника порівняно з плацебо» [6].

Нині пробіотики використовують для лікування гострої та антибіотикасоційованої діареї, профілактики *Clostridium difficile*-асоційованої діареї, підвищення ефективності ерадикаційної терапії, а також при печінковій енцефалопатії, неалкогольній жировій хворобі печінки, в тому числі неалкогольному стеатогепатиті, СПК, функціональному запорі, дивертикулярній хворобі, асоційованому з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів ураженні тонкого кишечника, запальних захворювань кишечника (виразковому коліті).

## Вибір клініциста

Нині на вітчизняному фармацевтичному ринку представлена велика кількість пробіотичних препаратів. Серед цього різноманіття виділяється торгова марка Лінекс® (Sandoz, Словенія), до складу якої входять декілька вартих уваги комбінацій пробіотиків, у тому числі з додаванням пребіотика. Зазначений препарат має декілька форм випуску.

Одна капсула Лінекс® містить не менше ніж  $1,2 \times 10^7$  КУО антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: *L. acidophilus* (sp. *L. gasseri*) (не менше ніж  $4,5 \times 10^6$  КУО), *B. infantis* (не менше ніж  $3 \times 10^6$  КУО) та *E. faecium* (не менше ніж  $4,5 \times 10^6$  КУО). Показаннями до застосування є, зокрема, й запобігання та лікування діареї, спричиненої вірусними та бактеріальними інфекціями, включаючи ротавірусну.

У Лінекс Форте® кількість пробіотичних бактерій збільшена: *L. acidophilus* (не менше ніж  $1 \times 10^9$  КУО) та *Bifidobacterium animalis* підвиду *lactis BB-12* (не менше ніж  $1 \times 10^9$  КУО), крім цього, додатково введений унікальний пребіотичний комплекс – Beneo® Synergy, що складається з двох пребіотиків: інуліну та олігофруктози.

Таке різноманіття складу дозволяє диференційовано призначати цей синбіотичний препарат, за необхідності (наявності тяжкої клінічної симптоматики, обтяженого анамнезу, дії декількох провокувальних факторів) підвищуючи дозу пробіотичних штамів і використовуючи пребіотик. Ефективність і безпека штамів, що входять до складу Лінекс® та Лінекс Форте®, доведена у багатьох клінічних дослідженнях [7-10].

Ми поділяємо думку вітчизняних і зарубіжних вчених щодо доцільності клінічного застосування найбільш фізіологічних, безпечних і ефективних пробіотичних і синбіотичних препаратів, а саме – лінійки препаратів Лінекс®. Адже, до їх складу входять пробіотичні бактерії, котрі є представниками нормальної кишкової мікробіоти, продукують молочну кислоту, підтримують та регулюють фізіологічну рівновагу мікрофлори та сприяють відновленню порушеного балансу мікроорганізмів у кишечнику у випадках діареї, здуття та інших порушень з боку травного тракту, спричинених вірусними або бактеріальними інфекціями та діареєю, зумовленою застосуванням антимікробних засобів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-64-ЛІН-ОТС-0918

Таблиця. Пробіотики та пребіотики, рекомендовані ВГО [5]

	Назва пробіотичного штаму	Доза, схема прийому
II рівень доказовості	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	$10^8$ КУО, 1 р/добу
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 у ферментованому молоці (зі <i>Streptococcus thermophilus</i> та <i>Lactobacillus bulgaricus</i> )	$10^{10}$ КУО, 2 р/добу
	<i>Bacillus coagulans</i> та фруктоолігосахариди	$15 \times 10^7$ КУО, 3 р/добу
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	$10^7$ КУО, 3 р/добу
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	$5 \times 10^7$ КУО, 1 р/добу
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB30175, <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB30176	10 млрд бактерій
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> підвиду <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> підвиду <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	$10^{10}$ КУО, 1 р/добу
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	$10^9$ КУО/капсулі, 2 р/добу
	Галактоолігосахариди	3,5 г/щодня
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC2012, 2013	$10^{10}$ КУО, 1 р/добу
III рівень доказовості	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	$1 \times 10^9$ КУО, 1 р/добу
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	$2 \times 10^9$ КУО, 1 р/добу
	<i>Lactobacillus animalis</i> підвиду <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> підвиду <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 млрд КУО, 2 р/добу
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	$3-6 \times 10^9$ КУО/капсулі, 1 р/добу
	Коротколанцюгові фруктоолігосахариди	5 г/щодня

II рівень доказовості – дані рандомізованих або обсерваційних досліджень, які підтвердили значний позитивний вплив; III рівень доказовості – дані нерандомізованих контрольованих когортних досліджень/динамічного спостереження; КУО – колонієутворювальні одиниці.

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ГО «Наукове товариство хірургів м. Києва і Київської області»  
ВГО «Асоціація колопроктологів України»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

## «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології»

22-23 листопада 2018 р., м. Київ

### Наукова програма:

- Історія наукових товариств хірургів різних регіонів України, основні напрями та результати їх діяльності, перспективи розвитку.
- Бойова травма органів черевної, грудної порожнини і малого тазу.
- Малоінвазивні хірургічні втручання – пріоритетний напрям розвитку хірургії та колопроктології в Україні.
- Проблема шлунково-кишкових кровотеч.
- Перитоніт: сучасні стандарти діагностики та лікування, тактичні та технічні можливості санації черевної порожнини; новітні технології лікування, труднощі та невирішені проблеми.
- Хронічні запальні захворювання кишечника: сучасний стан проблеми.
- Передракові захворювання товстої кишки та колоректальний рак – глобальна проблема сучасної медицини світового масштабу.
- Ургентна та амбулаторна колопроктологія.
- Дитяча хірургія та колопроктологія.
- Медико-соціальна реабілітація пацієнтів хірургічного та колопроктологічного профілю.

Місце проведення: м. Київ, вул. Малишка, 1-А, готель «Братислава»

До участі у конференції для обговорення актуальних проблем сучасної хірургії та колопроктології запрошуємо членів наукових хірургічних товариств України, лікарів різних спеціальностей – хірургів, колопроктологів, гастроентерологів, онкологів, дитячих хірургів та колопроктологів, анестезіологів, ендоскопістів – з усіх регіонів України та зарубіжних фахівців.

З усіх питань звертатися до оргкомітету:

**М.П. Захараш, професор, д. мед. н.** – тел.: (093) 330-70-22; e-mail: kyivsurgeons@gmail.com;

**В.В. Мороз, к. мед. н.** – тел.: (097) 954-53-29; e-mail: kyivsurgeons@gmail.com

За адресою: 01030, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра хірургії № 1



III НАУКОВИЙ КОНГРЕС З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ  
ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

29-30/11/2018

КОНФЕРЕНЦ-ХОЛ «ДЕПО»  
УКРАЇНА, КИЇВ, ВУЛ.АНТОНОВИЧА, 50

ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ЗА ТЕЛЕФОНОМ +38 (044) 4691140 АБО ЗА ЕЛЕКТРОННОЮ АДРЕСОЮ ORG@GASTROKIDS.COM.UA

## 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? .....



## XXXI<sup>st</sup> International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer

September 14 - 15, 2018 | Kaunas | Lithuania



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

# Нові досягнення у вивченні інфекції *Helicobacter pylori*: від фундаментальних наукових досліджень до клінічної практики

14-15 вересня 2018 р. в м. Каунас (Литва) пройшла XXXI Міжнародна робоча нарада Європейської групи з вивчення інфекції *Helicobacter pylori* і мікробіоти (European Helicobacter and Microbiota Study Group, EHMSG). Експерти обмінялися думками про сучасний стан епідеміології, діагностики та патогенезу захворювань, спричинених *Helicobacter pylori*, та клінічне значення дисбактеріозу, що зумовлений наявністю цієї інфекції.

Сьогодні грамнегативна бактерія *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), що колонізує слизову оболонку шлунка, розглядається як патоген, який викликає низку захворювань людини. За результатами останніх систематичних оглядів і метааналізів глобальна поширеність *H. pylori* становить приблизно 50% популяції. Відзначено, що в Європі утримується тенденція до зниження поширеності інфекції *H. pylori*, а наприклад, у деяких країнах Близького Сходу поширеність залишається відносно стабільною. Протягом минулого року було опубліковано дані низки систематичних оглядів і метааналізів, у яких відзначено найнижчу поширеність інфекції на островах та атолах у центральній і західній частинах Тихого океану (24,4%), найвищу – в Африці (79,1%) і визначено загальну щорічну частоту рецидивів захворювань, спричинених *H. pylori* (4,3%; Ноої et al., 2017). Встановлено, що частота рецидивів безпосередньо пов'язана з індексом розвитку потенціалу людини та поширеністю інфекції. У кількох дослідженнях було розглянуто взаємозв'язок між інфекцією *H. pylori* та соціально-демографічними умовами (X. Wen, 2017), джерелами питної води та дієтичними факторами (K. Vennehan, 2018). Було запропоновано та розглянуто гіпотезу про роль комарів і дріжджів у передачі *H. pylori* (F. Siavoshi, 2018). Результати цілої низки досліджень підтверджують зв'язок інфікування *H. pylori*

з виразковою хворобою, раком шлунка та пухлиною лімфоїдної тканини, що асоційована зі слизовими оболонками (MALT). Рак шлунка розвивається поступово з ділянки хронічної інфекції *H. pylori*, проходячи стадії атрофічного гастриту, кишкової метаплазії та дисплазії. Тяжкий атрофічний гастрит і кишкова метаплазія є добре відомими факторами ризику формування виразок шлунка, а також раку шлунка. У цілому, незважаючи на великі прориви в галузі персоналізованої медицини, рак шлунка залишається клінічно складною хворобою, ефективних варіантів терапії при якій надзвичайно мало, а надійні молекулярні інструменти для прогнозування результатів лікування пацієнтів і відповіді на нього відсутні.

Дуже цікавим був симпозіум «Патологія», що відкрив **Thomas Meyer (Берлін, Німеччина)** із доповіддю «Епітеліальна динаміка стовбурових клітин та *Helicobacter*», у якій розповів про оригінальне дослідження на культурі клітин слизової оболонки шлунка. Так, мукозійні культури є стабільними культурами, що представлені високополярізованими клітинами та повністю відтворюють структуру шлункових залоз. Мукозійні культури виявилися стійкими до інфекції *H. pylori* протягом декількох тижнів. Культури слизової оболонки шлунка здатні продукувати та накопичувати з апікального боку рясний слиз, що запобігає безпосередньому



М.Б. Щербиніна та В.М. Гладун

контакту епітеліальних клітин із патогенами і дозволяє контролювати проліферацію бактерій. Сильною запальною відповіддю реагують на інфекцію *H. pylori* тільки базальні клітини.

Продовжив тему впливу інфекції *H. pylori* на слизову оболонку шлунка з формуванням епітеліальної метаплазії виступ **Jason C. Mills, професора Вашингтонського університету (США)**. Він розповів, що ще у 2002 р. було описано метаплазію, яка експресує спазмолітичний поліпептид (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia, SPEM). Ці зміни характеризуються експресією TFF2-спазмолітичного поліпептиду та мають місце у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом, що є наслідком персистенції *H. pylori*. Цей стан вважають передвісником кишкової метаплазії та аденокарциноми шлунка. На підставі аналізу молекулярних і гістологічних маркерів дослідники виявили, що SPEM розвивається навіть за відсутності клітинної проліферації. Отже, SPEM не виникає зі стовбурових клітин. При гістологічному аналізі зразків тканин, отриманих при резекції шлунка у 10 пацієнтів з аденокарциномою, були виявлені нормальні зимогенні головні клітини, що перейшли у клітини SPEM тільки в залозі, проте не в проліферативних стовбурових клітинах. Результати свідчать, що SPEM виникає шляхом прямого перепрограмування існуючих клітин, насамперед головних клітин. Таким чином, виявлення морфологічних змін слизової оболонки у вигляді SPEM можна вважати маркером високого ризику розвитку раку шлунка.

Особливий інтерес викликала доповідь «Система OLGA для прогнозування ризику раку шлунка» **Massimo Rugge (Падуя, Італія)**. Наявні формати гістологічної класифікації гастриту не включають ранжування ризику розвитку раку шлунка. Застосування системи OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) для гістологічного оцінювання гастриту дозволяє прогнозувати прогресування пухлини. Ділянка атрофічного гастриту – це зона, в якій розвивається рак шлунка. Автор повідомив про дослідження за участю 93 італійських пацієнтів, яких спостерігали протягом понад 12 років (діапазон 144-204 місяці). Клінічні дослідження, серологічну діагностику рівня пепсиногену, верхню ендоскопію, гістологічне дослідження, оцінювання наявності *H. pylori* виконували на початку та в кінці спостереження. Внутрішньоепітеліальна неоплазія шлунка послідовно асоціювалася із стадіями OLGA високого ризику – III/IV. Спостерігалася значна зворотна кореляція між середнім відношенням рівня пепсиногену та стадією OLGA (тест тренду,  $P < 0,001$ ). Це тривале дослідження дає перший доказ того, що система встановлення діагнозу OLGA відображає інформацію про клініко-патологічний розвиток гастриту та може використовуватись для спостереження за пацієнтами та контролю захворювання. За системою OLGA і статусом *H. pylori* пацієнтів з гастритом можна впевнено стратифікувати на різні групи ризику розвитку раку шлунка. Під час обговорення результатів дослідження оратор заострив увагу слухачів на тому, що витрати коштів на лікування пацієнтів з раком шлунка значно перевищують такі



Учасники наради з інтересом слухали доповіді провідних іноземних вчених

на біопсію слизової оболонки шлунка. Ця система відома, проте, на жаль, рідко застосовується в Україні внаслідок необхідності взяття множинних біопатів протягом дослідження та їх подальшого оцінювання.

Під час XXXI Міжнародної робочої наради ЕНMSG відбувся також симпозиум, присвячений клінічному значенню дисбактеріозу. Низка доповідей була присвячена діагностиці дисбактеріозу та значенню мікробного спектра для здоров'я людини. **Tomica Milosavljevic (Белград, Сербія)** та **Gianluca Ianiro (Рим, Італія)** повідомили про дослідження мікробіому людини за допомогою технології високопродуктивного секвенування, що зумовила революцію в діагностиці дисбактеріозу. Технологія високопродуктивної послідовності дає можливість зосередитися на складних мікробних системах без необхідності клонування окремих генів. Раніше дослідження мікробіоти базувалися на композиційних дослідженнях (відповідаючи на питання: що там?) та функціональних дослідженнях (тобто, що вони роблять?). З розвитком технології секвенування та аналізу біоінформатики все цікавішим стає вивчення активності мікробів у мікробних асоціаціях. Секвенування РНК (RNAseq) дозволяє аналізувати експресію генів, додаючи цінні відомості щодо експресії в набори композиційних даних. Доповідачі вказували на те, що існує потреба в оптимальній характеристиці мікробних профілів шляхом стандартизації методів, зокрема для вивчення впливу «мікробної терапії» (наприклад, пробіотичними добавками) на профілі асоціації і здоров'я людини. Профілювання фекальних зразків з використанням гена *16S rRNA* є економічно ефективним методом для проведення великомасштабних клінічних досліджень з метою отримання інформації про мікробіоту кишечника і, крім того, дозволяє характеризувати окремі когорти пацієнтів. Значна кількість дослідників прагнула оптимізувати протокол профілювання *16S rRNA* для забезпечення стандартизації вивчення зразків фекалій із додаванням пробіотиків або без них. Доповідачі фокусувалися на взаємодіях між мікробіотою та організмом людини як її хазяїном, щоб показати роль мікробів в основних біологічних процесах, а також у розвитку та прогресуванні низки негастроентерологічних захворювань людини, таких як інфекційні захворювання, хвороби печінки, шлунково-кишковий рак, метаболічні, респіраторні захворювання, психічні або психологічні розлади й аутоімунні захворювання.

У межах сесії «Інфекція *H. pylori* та її викорінення – серйозна проблема суспільної охорони здоров'я» у вступному слові «*H. pylori* – найбільш відповідна мета для профілактики раку шлунка» **Peter Malfertheiner (Німеччина)** нагадав, що рак шлунка є глобальним тягарем у медичній практиці. За відсутності стратегій для раннього виявлення хвороба продовжує мати невтішний прогноз. Можливості для лікування пацієнтів з клінічними проявами раку шлунка є обмеженими. Таким чином, раннє виявлення та профілактика відіграють ключову роль у боротьбі з цією патологією. Серологічні методи діагностики дають змогу виявити підгрупи пацієнтів з високим ризиком виникнення раку шлунка, що потребують ретельного клінічного та ендоскопічного спостереження. Сьогодні отримано вже чимало даних

на користь ерадикації *H. pylori* як ефективної стратегії профілактики розвитку раку шлунка. Варіанти лікування пацієнтів з поширеним захворюванням, як і раніше, обмежені, але розроблення нових терапевтичних агентів відкриває більш оптимістичну перспективу.

Багатогранність та актуальність проблеми інфекції *H. pylori* на Міжнародній робочій нараді ЕНMSG відобразив і симпозиум «Запалення та імунітет». Виступ **Keith Wilson (США)** був присвячений питанню запальної відповіді як провідній ознаці імунопатогенезу інфекції *H. pylori*. Доповідач проаналізувала індукцію та роль гемоксигенази-1 (НО-1) макрофагів при інфекції *H. pylori*. НО-1 є індукцибельним ферментом, що виконує протизапальні функції. Встановлено, що фосфорилування фактора вірулентності *H. pylori*, пов'язаного з цитотоксином А (CagA) в макрофагах, призводить до експресії *hmx-1* – гена кодування НО-1 – шляхом 2-подібної передачі сигналів за допомогою еритроїдів 2 (р38/NF). Блокування фагоцитозу запобігає фосфорилуванню CagA та НО-1. Ці дані вказують на механізм, шляхом якого *H. pylori* порушує імунну відповідь, що і сприяє її виживанню за допомогою активації макрофагів НО-1.

**Мойса Vencina (Любляна, Словенія)** в доповіді «Ухилення від розпізнавання TLR5 *H. pylori*» представила результати роботи, що значно сприяють розумінню механізму активації Toll-подібних рецепторів 5 (TLR5), який відіграє важливу роль у захисті організму-хазяїна від декількох патогенів, у тому числі *H. pylori*. Флагелін є поширеним бактеріальним фактором вірулентності. TLR5 розпізнає консервативну ділянку в межах домену D1 флагеліну, що має вирішальне значення для взаємодії субодниць у джгутіках і рухливості бактерій. Результати дослідження показують, що TLR5 здатний одночасно відчувати кілька просторово розділених ділянок флагеліну. Це необхідно для його функціональності та перешкоджання ухиленню бактерій від розпізнавання імунною системою.

**Професор Markus Gerhard (Мюнхен, Німеччина)** розповів про розроблення очолюваною ним дослідницькою групою нового підходу до лікування інфекції *H. pylori*, а також профілактики ускладнень. Враховуючи, що стандартне лікування інфекції *H. pylori* антибіотиками призводить до розвитку порушень кишкової флори та формування резистентності до антибіотиків, потрібні пошуки нових підходів до лікування. Дослідницька група в Мюнхені спільно зі вченими в Ессені та Брюсселі виявила дуже специфічний і винятково сильний варіант адгезії, при якому бактеріальна поверхнева молекула НорQ зв'язується з так званими молекулами клітинної адгезії, пов'язаними з карциноембріональним антигеном (carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule, CEACAM). CEACAM не зустрічається у здорових тканинах шлунка, а насамперед з'являється при запаленні його слизової оболонки (гастриті), що викликане інфекцією *H. pylori*. Після «прив'язки» до CEACAM *H. pylori* може передавати додаткові білки (так звані фактори вірулентності) у клітини шлунка. Ця система секреції робить істотний внесок у розвиток виразок шлунка та раку кишечника. Вчені припускають, що молекулу НорQ можна використовувати для діагностики та терапії. Нині дослідники вивчають різні підходи,



щоб замінити наявні схеми лікування пацієнтів з інфекцією *H. pylori* через вищезазначені побічні ефекти. Адгезії бактерій до клітин шлунка можна запобігти за допомогою введення розчинної форми НорQ або частин білка. Як додатковий варіант терапії пропонується застосовувати спеціально розроблені антитіла проти CEACAM для боротьби із захворюваннями, пов'язаними з *H. pylori*. Додатковим варіантом лікування є імунізація проти білка НорQ, а отже – вакцинація проти *H. pylori*.

При обговоренні варіантів лікування для усунення *H. pylori* учасники Міжнародної робочої наради ЕНMSG зазначали, що більшість із них узгоджуються з останніми рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V. Найчастіше використовують потрійну терапію, особливо у регіонах із низькою чутливістю *H. pylori*

до кларитроміцину. Кращих результатів можна досягти, якщо лікування за цією схемою з подвійною дозою інгібітора протонної помпи проводити протягом як мінімум 10 днів. Квадротерапія набуває поширення, особливо в районах із підвищеною стійкістю *H. pylori* до стандартної потрійної терапії. Широко використовується левофлоксацин як терапія другої лінії, проте лікування препаратами вісмуту у разі їх доступності є більш ефективним. Послідовна терапія є складною з точки зору дотримання її схеми, тому більше не рекомендується.

Таким чином, практичне вирішення порушених на Міжнародній робочій нараді ЕНMSG питань, безсумнівно, сприятиме подальшим успіхам у боротьбі з інфекцією *H. pylori*.

3

## АНОНС



**ВДНЗУ «Українська  
медична стоматологічна академія»  
ГО «Українська  
гастроентерологічна асоціація»**



**Вельмишановні колеги!**

**Запрошуємо вас узяти участь у роботі науково-практичної конференції**

**«Від нових наукових концепцій  
в гастроентерології до конкретного пацієнта»**

(до 75-річчя від дня народження д. мед. н., професора І.І. Дегтярьової)

**7-8 листопада 2018 року**

**Місце проведення:** м. Полтава, приміщення Полтавського академічного обласного українського музично-драматичного театру імені М.В. Гоголя.

Наукова програма передбачає пленарні та секційні засідання з широкого кола питань.

- Епідеміологічні та популяційні аспекти хвороб органів травлення
- Новітні дослідження щодо патогенезу хвороб органів травлення
- Сучасні методи діагностики хвороб органів травлення
- Вікові аспекти хвороб органів травлення
- Сучасні методи медикаментозного та немедикаментозного лікування захворювань органів травлення
- Особливості ведення пацієнтів із захворюваннями органів травлення на тлі коморбідної патології
- Медикаментозно-індуковані ураження органів травлення
- Первинна та вторинна профілактика хвороб органів травлення

До участі в науково-практичній конференції запрошуємо гастроентерологів, дитячих гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів, хірургів, педіатрів та лікарів інших спеціальностей.

**Контактна особа оргкомітету:** Гопко Олександр Феліксович, секретар ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», e-mail: olgopko@gmail.com, м. тел.: (097) 512-26-76.

**Докладніша інформація** на сайті асоціації: [www.ukrgastro.com.ua](http://www.ukrgastro.com.ua).

# ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

## Європейський пантопразол за українською ціною!<sup>1</sup>

### Для лікування

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

Опануй свою  
«ЯЗВУ»!



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](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://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



Dalbir S. Sandhu, Ronnie Fass, Центр лечения заболеваний пищевода и нарушений глотания, Медицинский центр MetroHealth и Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США

# Современные тенденции в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Согласно определению, приведенному в руководстве Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой «симптомы или осложнения, возникающие в результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод или за его пределы – в ротовую полость (включая гортань) или легкие» [1]. В настоящее время выделяют три основные клинические формы (так называемые фенотипы) ГЭРБ: эрозивный эзофагит (ЭЭ), неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) и пищевод Барретта [2]. При этом отмечается тенденция к сохранению у пациента определенной фенотипической формы заболевания в течение жизни с незначительным прогрессированием либо регрессированием. ГЭРБ относится к весьма распространенным заболеваниям, ее максимальная распространенность регистрируется в Северной Америке. По данным систематического обзора, распространенность ГЭРБ варьирует в диапазоне от 18,1 до 27,8% в Северной Америке, от 8,8 до 25,9% в Европе, от 2,5 до 7,8% в Восточной Азии и от 8,7 до 33,1% в странах Ближнего Востока; в Австралии и Южной Америке она составляет 11,6 и 23% соответственно [3].

Основными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация [4]. Однако в клинической картине данного заболевания может отмечаться множество других симптомов, в том числе повышенное слюноотделение, боль или дискомфорт в грудной клетке, дисфагия, отрыжка, эпигастральная боль, тошнота и вздутие живота. Кроме того, у пациентов с ГЭРБ могут возникать внепищеводные симптомы, такие как кашель, охриплость голоса, першение, боль или жжение в горле, эпизоды свистящего дыхания и нарушения сна. Исследования продемонстрировали, что частота и тяжесть симптомов (либо сочетание обеих этих характеристик) не являются прогностическими факторами при любой специфической фенотипической форме ГЭРБ [5]. Однако у пациентов пожилого возраста с ГЭРБ, по-видимому, отмечается тенденция к более выраженному поражению слизистой оболочки пищевода, которое в целом клинически ассоциировано с более легкими и менее типичными симптомами [6].

В настоящее время большинство пациентов с типичными симптомами ГЭРБ получают эмпирическое лечение ингибитором протонной помпы (ИПП) и не проходят углубленное диагностическое обследование. Однако у пациентов с симптомами тревоги (такими как дисфагия, одинофагия, анорексия, уменьшение массы тела и кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) необходимо проводить лабораторно-инструментальное обследование с обязательным выполнением фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Другие диагностические тесты (такие как катетерная рН-метрия, беспроводная капсульная рН-метрия, рН-импедансометрия и пр.) используются в качестве резервных при специфических клинических сценариях, при которых необходимо решать вопрос о дальнейшем ведении пациентов с частичным или полным отсутствием ответа на терапию ИПП.

В данном обзоре подробно рассматриваются современные подходы к ведению пациентов с ГЭРБ, включая медикаментозные, эндоскопические и хирургические методы лечения (табл. 1).

## Изменение образа жизни

Изменение образа жизни остается краеугольным камнем любого терапевтического вмешательства по поводу ГЭРБ. К сожалению, оно зачастую упускается из виду лечащими врачами либо сами пациенты не следуют данным им рекомендациям. В то время как согласно многочисленным сообщениям пациентов табак, шоколад, газированные напитки, лук, томатный соус, мята, алкоголь, соки цитрусовых, острая и жирная пища усугубляют связанные с ГЭРБ симптомы, пока по-прежнему отсутствуют высококачественные исследования, которые предоставляли бы четкие доказательства целесообразности отказа от употребления этих пищевых продуктов либо от определенных привычек. Систематический обзор клинических исследований, в которых оценивали влияние модификации образа жизни на течение ГЭРБ на основании

динамики симптомов, значений пищевода рН и базального давления нижнего пищевода сфинктера (НПС), продемонстрировал отсутствие либо наличие лишь слабых доказательств в пользу того, что после прекращения табакокурения, употребления алкоголя, кофеина или кофе, цитрусовых, мяты или приправленной специями пищи отмечается уменьшение клинических симптомов или улучшение физиологических параметров течения этого заболевания [7].

Было показано, что важным фактором риска развития ГЭРБ или усугубления ее течения является ожирение. Крупное когортное исследование, проведенное в США с участием 10545 женщин, подтвердило, что любое увеличение индекса массы тела у лиц с нормальной массой тела было ассоциировано с повышенным риском ГЭРБ. Даже умеренная прибавка массы тела может усугублять симптомы ГЭРБ, а женщины, которым удалось снизить индекс массы тела на 3,5 единицы и более, сообщили об уменьшении частоты возникновения симптомов ГЭРБ на 40% в сравнении с контрольной группой [8]. Таким образом, уменьшение массы тела, по-видимому, является эффективной модификацией образа жизни, к которой прибегают с целью улучшения клинического течения ГЭРБ. Было также показано, что изменение образа жизни, связанные со сном, могут уменьшать выраженность ассоциированных с ГЭРБ симптомов и даже приводить к излечению легкого ЭЭ [9]. При ведении пациентов с ночными рефлюксами целесообразно использовать следующие терапевтические подходы:

- избегать приема пищи как минимум за 3 ч до отхода ко сну;
- поднять головной конец кровати;
- избегать сна в положении лежа на правом боку;
- тушить свет, ложась в постель, а также минимизировать влияние факторов, способных нарушать нормальный сон;
- назначить лечение ИПП (если симптомы преимущественно проявляются ночью – принимать их перед обедом);
- разделить дозу ИПП (утром и вечером перед приемом пищи);
- дополнительно применять перед сном блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, сукральфат, комбинированный препарат из группы альгинатов (натрия альгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат) и др.;
- рассмотреть возможности немедикаментозного лечения.

Помимо поднятия головного конца кровати, пациентам следует избегать приема пищи как минимум за 3 ч до отхода ко сну, а также положения лежа на правом боку во время сна. Более того, пациенты нуждаются в улучшении гигиены сна, поскольку сон уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс посредством подавления транзиторных расслаблений НПС (ТР НПС) [10]. Лечащие врачи должны рекомендовать дополнительные модификации образа жизни на основании собираемой больным информации и избегать предоставления стандартного «подробного перечня» рекомендаций, которым вряд ли последует среднестатистический пациент с ГЭРБ.

## Медикаментозная терапия

Пациентам, которые несмотря на предпринятые изменения образа жизни продолжают отмечать связанные с ГЭРБ симптомы, обычно назначают медикаментозную терапию. Она включает применение антацидов, комбинированного

препарата из группы альгинатов (натрия альгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат), блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ИПП, сукральфата, прокинетики и средств, угнетающих ТР НПС.

В настоящее время именно ИПП рассматриваются как наиболее эффективные средства фармакотерапии при ГЭРБ ввиду их способности вызывать глубокую и стойкую кислото-супрессию (табл. 2).

Первый представитель этого класса лекарственных средств – омепразол – был выведен на фармрынок еще в конце 80-х гг. прошлого столетия. В целом ИПП являются безопасными препаратами, а удовлетворенность пациентов лечением этими средствами варьирует от 56 до 100% в сравнении с другими антирефлюксными препаратами [11]. ИПП являются наиболее широко назначаемыми препаратами как при ЭЭ, так и при НЭРБ, хотя, по данным систематических обзоров, у пациентов с НЭРБ ответ на терапию этими препаратами несколько хуже, чем у больных ЭЭ [12].

В нескольких крупномасштабных исследованиях было продемонстрировано, что лечение ИПП превосходит лечение блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в плане эффективности уменьшения выраженности симптоматики как ЭЭ, так и НЭРБ [13]. При этом в исследованиях не отмечалось статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений между ИПП и блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или между ИПП и плацебо. Было показано, что общая частота достижения уменьшения выраженности симптомов на фоне терапии ИПП у пациентов с НЭРБ достигала 51,4% (95% доверительный интервал – ДИ – от 0,433 до 0,595; p=0,0001) [14]. Терапия ИПП оказалась более эффективна по сравнению с комбинацией блокатора H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов с прокинетиком в заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода (относительный риск – ОР – 0,51; 95% ДИ от 0,44 до 0,59). Примечательно, что монотерапия прокинетиками не была более эффективной, чем плацебо, в заживлении поражений при ЭЭ (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,46 до 1,10). Вышеупомянутые исследования, а также другие клинические испытания закрепили превосходство ИПП перед любой другой медикаментозной терапией ГЭРБ в контроле симптомов, заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода и профилактике рецидивов как клинической симптоматики, так и воспалительных поражений слизистой оболочки пищевода [15].

Применение ИПП является наиболее эффективным видом фармакотерапии по сравнению с другими лекарственными средствами в контроле симптомов, которыми проявляются различные фенотипы ГЭРБ. В частности, ИПП значимо улучшают частоту ответа со стороны симптоматики в сравнении с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов у пациентов с НЭРБ [16].

После появления омепразола на фармацевтический рынок было выведено еще 6 ИПП. Большинство из них лишь незначительно отличаются друг от друга по своей структуре. Некоторые из этих более современных ИПП (лансопризол, рабепразол и пантопризол) сравнивали с омепразолом по способности обеспечивать контроль изжоги и заживление эрозий слизистой оболочки пищевода. Метаанализ этих исследований позволил сделать вывод о том, что более современные ИПП обладают аналогичной с омепразолом эффективностью в плане контроля изжоги, заживления эрозий и показателей частоты рецидивирования заболевания. Было выявлено, что все ИПП превосходят ранитидин и плацебо в заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода и снижении частоты рецидивов ЭЭ.

В настоящее время в США к отпуску без рецепта доступны 4 препарата из класса ИПП (омепразол, лансопризол, эзомепразол и омепразол в комбинации с натрия бикарбонатом), а 3 ИПП могут отпускаться только по рецепту (декслансопризол, пантопризол и рабепразол). Эзомепразол представляет собой S-энантиомер омепразола, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США в 2001 г. В 2006 г. был выполнен метаанализ по оценке эффективности эзомепразола в сравнении с другими ИПП (омепразолом, лансопризолом и пантопризолом) в заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода. Через 4 и 8 недель лечения отмечалось относительное увеличение достоверности заживления на 10 и 5% (ОР 1,05; 95% ДИ от 1,02 до 1,08). Через 8 недель было констатировано снижение абсолютного риска на 4%, а показатель числа пролеченных больных на одного излеченного (NNT) составил 25. По сравнению с омепразолом, лансопризолом и пантопризолом эзомепразол обеспечивал статистически значимое улучшение, но клинически – лишь умеренное общее преимущество в заживлении эрозий слизистой

Тип лечения	Подтип
Изменение образа жизни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поднятие головного конца кровати</li> <li>• Отказ от приема пищи за 3 ч до отхода ко сну</li> <li>• Уменьшение массы тела</li> </ul>
Медикаментозное лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антациды</li> <li>• Комбинированный препарат из группы альгинатов (натрия альгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат)</li> <li>• ИПП</li> <li>• Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов</li> <li>• Прокинетики</li> <li>• Баклофен</li> <li>• Сукральфат</li> </ul>
Хирургическое лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фундопликация</li> <li>• Установка магнитного кольца Linx™</li> </ul>
Эндолюминальные методики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансоральная безразрезная фундопликация</li> <li>• Процедура Стретта (Stretta)</li> </ul>

ИПП	Доза, мг	Безрецептурный отпуск в США
Омепразол	10, 20, 40	Да
Эзомепразол	20, 40	Да
Лансопризол	15, 30	Да
Рабепразол	10, 20	Нет
Пантопризол	20, 40	Нет
Деклансопризол	30, 60	Нет
Омепразол с натрия бикарбонатом	20, 40	Да

Продолжение на стр. 26.

Dalbir S. Sandhu, Ronnie Fass, Центр лечения заболеваний пищевода и нарушений глотания, Медицинский центр MetroHealth и Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США

# Современные тенденции в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Продолжение. Начало на стр. 25.

оболочки пищевода и уменьшении выраженности симптоматики. Кроме того, клиническое преимущество эзомепразола оказалось крайне незначительным при легкой ГЭРБ (NNT=50), но более выраженным при тяжелом ЭЭ (NNT=8). По-видимому, ИПП обладают в целом аналогичной эффективностью [18]. Однако декслансопрозол – ИПП, созданный с использованием технологии двойного замедленного высвобождения и обеспечивающий пролонгированный профиль «концентрация – время» и увеличенную длительность кислотосупрессии, – продемонстрировал свою эффективность и преимущество в качестве средства монотерапии у пациентов, которые нуждаются в приеме стандартной дозы ИПП 2 раза в сутки с целью контроля симптоматики [19].

Возможные преимущества постоянного лечения ИПП в сравнении с терапией по требованию или интермиттирующей терапией по-прежнему остаются дискуссионным вопросом. В нескольких исследованиях сообщалось, что постоянная терапия позволяет достичь большей удовлетворенности пациентов лечением, чем терапия по требованию. Однако другие исследования показали, что терапия по требованию превосходит постоянную терапию у пациентов с легкой ГЭРБ, поскольку она менее затратна финансово, устраняет обеспокоенность пациентов в отношении потенциальной опасности постоянного приема ИПП и в целом характеризуется высоким уровнем удовлетворенности лечением [20, 21].

В заключение следует отметить, что на основании имеющихся в настоящее время доказательств ИПП могут обеспечить уменьшение выраженности симптоматики примерно у 57-80% пациентов с ЭЭ и у около 50% пациентов с НЭРБ. Кроме того, заживление эрозий слизистой оболочки пищевода (все степени) может быть достигнуто более чем у 85% пациентов с ГЭРБ, которые получают лечение ИПП в стандартных дозах. Однако необходимо помнить, что рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) представляют собой исследования по оценке эффективности, сообщающие данные о благоприятном эффекте лекарственного препарата при его применении в тщательно контролируемых условиях [22]. В реальных условиях на ответ на лечение (эффективность препарата) могут влиять многие факторы, такие как доступ к лечению, правильность установленного диагноза, приемлемость вмешательства для пациента и его приверженность к терапии [23]. Таким образом, ответ на лечение ИПП в клинической практике вряд ли будет соответствовать тем же показателям частоты достижения успеха, о которых сообщалось в ходе РКИ.

Неудовлетворительный комплаенс, отсутствие приверженности к соблюдению рекомендуемого времени приема ИПП и неверно установленный диагноз – вот лишь некоторые важные барьеры, которые оказывают отрицательное воздействие на успешность лечения пациентов с ГЭРБ в клинической практике [24].

## Оптимизация терапии ИПП

В соответствии с рекомендациями ACG, первым этапом в лечении пациентов с рефрактерной ГЭРБ является оптимизация терапии ИПП, которая включает следующие практические шаги [1]:

- изменение образа жизни;
- улучшение комплаенса;
- обеспечение соблюдения надлежащего времени приема препарата;
- разделение дозы ИПП;
- переход на прием другого ИПП.

Таким образом, очевидно, что важнейшим первоначальным шагом на пути к оптимизации лечения ИПП является улучшение комплаенса. Врачи, назначающие ИПП, должны обучать пациентов, рассказывая им о важности ежедневного приема ИПП с целью достижения максимального эффекта. Недавнее исследование показало, что комплаенс при терапии ИПП был максимальным в том случае, когда препарат был назначен гастроэнтерологом, и самым низким в случае, если пациенты приобретали ИПП по собственной инициативе (без рецепта) [25]. Обеспечение приверженности к соблюдению надлежащего времени приема ИПП также представляет собой ключевой этап в оптимизации терапии ИПП. Одно из исследований продемонстрировало, что 100% пациентов, которые были рефрактерны к ИПП при их приеме 1 раз в сутки, в реальности не принимали ИПП оптимальным образом (за 30 мин до еды) [26]. Вместо этого они принимали ИПП более чем за 1 ч до приема пищи, во время еды и перед сном. Таким образом, крайне важно объяснять пациентам значимость соблюдения надлежащего времени и условий приема ИПП для достижения максимального эффекта лечения.

Другим важным шагом на пути к оптимизации лечения ИПП является необходимость постоянно придерживаться образа жизни, рекомендуемого при ГЭРБ [7]. Независимо от приема ИПП пациенты должны избегать употребления больших объемов пищи, приправленных специями и жирных блюд, уменьшать массу тела и прибегать к мерам предосторожности в ночное время (поднятие головного конца кровати, отказ от приема пищи как минимум за 3 ч до отхода ко сну, следование рекомендациям по гигиене сна).

Примечательно, что, согласно данным недавних исследований, распределение дозы ИПП в течение дня улучшает контроль интрагастрального pH. Сообщалось, что медиана значений интрагастрального pH составляла 4,8; 5,7 и 6,6 на фоне приема рабепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки, 20 мг 2 раза в сутки или 10 мг 4 раза в сутки соответственно [27]. Однако распределение дозы ИПП в течение дня может ухудшать комплаенс.

Доказательства ценности удвоения дозы ИПП в улучшении контроля симптомов у пациентов, у которых оказалось неэффективным применение ИПП 1 раз в сутки, ограничиваются очень незначительным количеством исследований. В группе из 96 пациентов с ГЭРБ, у которых прием омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки оказался неэффективным, лишь у 26,1% был продемонстрирован определенный тип ответа на применение омепразола в дозе 40 мг в сутки в сравнении с 22,7% при приеме лансопрозола в дозе 30 мг 2 раза в сутки (p=ND) [28]. Однако другое исследование показало, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода (и в особенности – раннего заживления) была достоверно выше у пациентов, получавших 40 мг пантопрозола в сравнении с 20 или 10 мг в сутки – независимо от тяжести ЭЭ [29]. Сравнение эффективности омепразола в дозах 40 и 20 мг продемонстрировало статистически значимое различие в заживлении эрозий при эзофагите (p=0,05) через 4 недели, однако

это различие было нивелировано спустя 8 недель (p=0,10). Кроме того, на заживление влияла степень тяжести ЭЭ на момент включения – менее чем у половины пациентов с ЭЭ степени D согласно Лос-Анджелесской классификации удалось достичь заживления на фоне приема омепразола в дозе 20 или 40 мг [30].

## Ведение пациентов с рефрактерной изжогой

Рефрактерная изжога определяется как сохранение симптомов, связанных с рефлюксом желудочного содержимого, несмотря на прием двойной дозы ИПП на протяжении как минимум 8 недель [31]. Успешное лечение рефрактерной изжоги зависит от возможности устранения механизма, лежащего в основе ее развития. На рисунке отображен алгоритм ведения и различные варианты лечения пациентов с изжогой, у которых оказалась неэффективной терапия ИПП.

Недавние исследования показали, что большинство пациентов с рефрактерной изжогой или другими типичными для ГЭРБ симптомами часто не имеют ГЭРБ как таковой в качестве фоновой причины развития симптомов [32]. Чаще всего задействованные механизмы включают функциональную изжогу и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу. Показано, что сопутствующие психологические нарушения (тревожность, сверхнастороженность, депрессия и соматизация) действительно играют важную роль у пациентов с рефрактерной изжогой. Кроме того, при рефрактерной изжоге также могут играть свою роль несколько других механизмов (в том числе неудовлетворительный комплаенс, неправильное время приема, сопутствующее функциональное расстройство кишечника, замедленная эвакуация желудочного содержимого, эозинофильный эзофагит, желчный рефлюкс, резидуальный кислотный и некилотный рефлюкс, быстрый метаболизм ИПП, резистентность к ИПП). При этом перекрест этих механизмов может еще больше усугублять рефрактерную изжогу [33]. Важно отметить, что пациенты, у которых оказался неэффективным прием ИПП 1 раз в сутки, имели большую вероятность наличия прогрессирующих степеней ЭЭ, НЭРБ, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу или функциональной изжоги в сравнении с пациентами, у которых был неэффективным прием ИПП 2 раза в сутки – у них с большей степенью вероятности имела место гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и функциональная изжога [34].

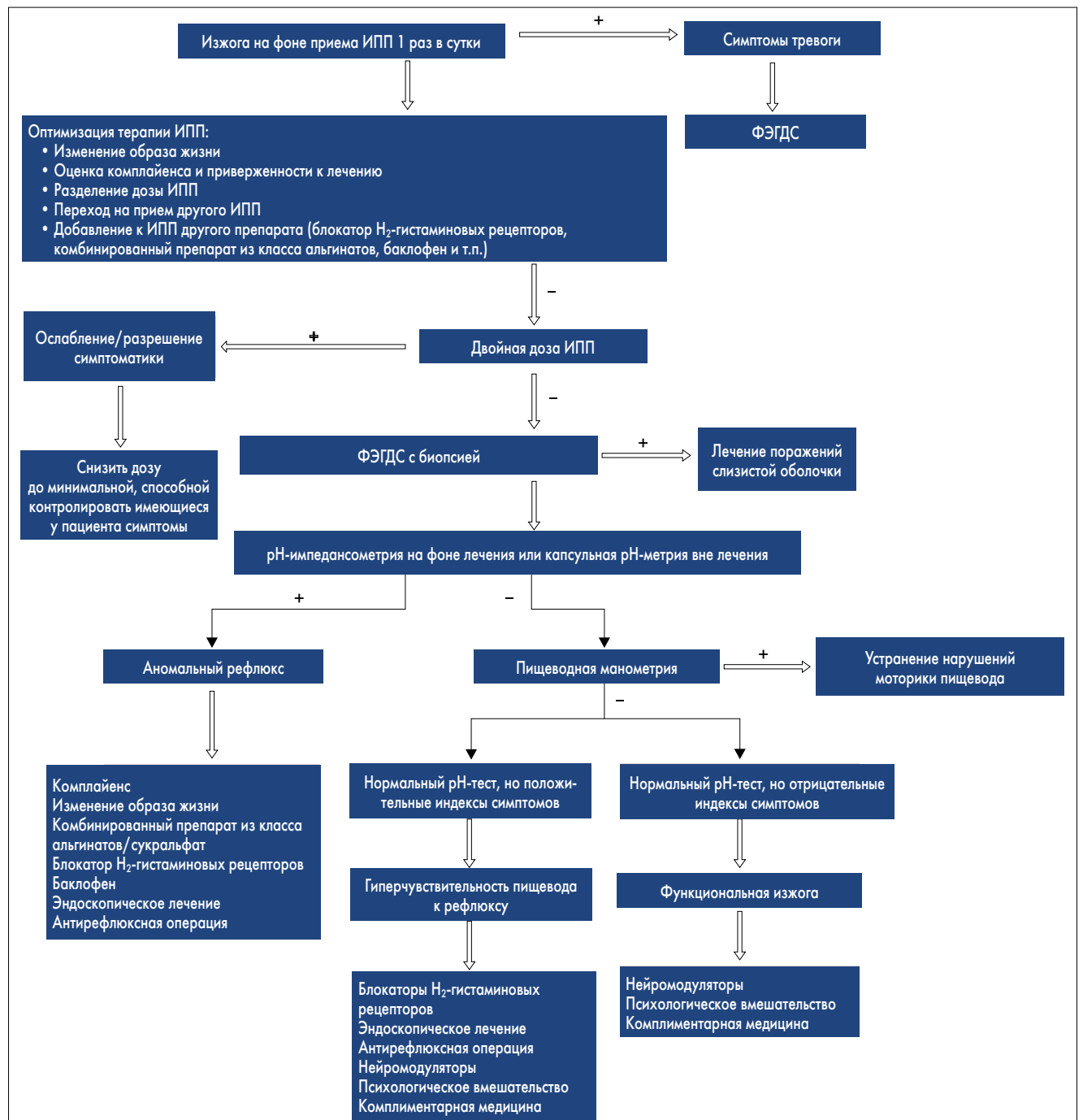


Рис. Алгоритм ведения пациентов с изжогой, у которых оказался неэффективным прием ИПП 1 раз в сутки

Возможности медикаментозного лечения пациентов, у которых заболевание неудовлетворительно контролируется приемом ИПП 2 раза в сутки, весьма ограничены. У пациентов, у которых на фоне применения ИПП 2 раза в сутки сохраняется аномальное воздействие кислотного фактора на слизистую оболочку пищевода, дополнительный прием блокатора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов перед сном продемонстрировал способность улучшать контроль интрагастрального pH в течение всей ночи. Однако этот эффект, по-видимому, является краткосрочным, поскольку при ежедневном применении блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов очень быстро развивается тахифилаксия [35].

Агонист  $B$ -рецепторов гамма-аминоасляной кислоты баклофен продемонстрировал многообещающие результаты в лечении пациентов с рефрактерной ГЭРБ, при которой отмечается остаточный кислотный либо слабокислый рефлюкс, посредством снижения частоты ТР НПС и таким образом – уменьшения гастроэзофагеального рефлюкса [36, 37]. Хотя этот препарат пока не одобрен FDA для лечения пациентов с ГЭРБ, попытка применения от 5 до 20 мг баклофена 3 раза в сутки может быть рассмотрена у тех пациентов с ГЭРБ, у которых течение заболевания не поддается эффективному контролю с помощью приема ИПП 2 раза в сутки и сохраняется резидуальный гастроэзофагеальный рефлюкс.

Поскольку гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и функциональная изжога на сегодняшний день являются ведущими причинами развития рефрактерной изжоги, диагностику и лечение этих расстройств следует рассматривать изначально. Пациенты с такими расстройствами часто получают лечение нейромодуляторами, которые включают трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, а также тразодон. Лечение рефрактерной изжоги сфокусировано на оценке времени приема ИПП и улучшении комплаенса; допускается дополнительное назначение блокатора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов перед сном (если симптомы коррелируют с кислотным рефлюксом) и оценка возможности назначения препарата, уменьшающего частоту ТР НПС (например, баклофена) [39]. Могут быть также рассмотрены немедикаментозные варианты лечения, такие как эндоскопическое лечение или антирефлюксная операция. У пациентов с функциональной изжогой или гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу основой лечения является применение нейромодуляторов.

### Хирургическое лечение ГЭРБ

В настоящее время доступны несколько хирургических методик, которые могут применяться в лечении ГЭРБ. Вместе с тем, в недавнем исследовании продемонстрировано быстрое снижение частоты использования хирургической фундопликации в США с 2004 по 2013 г. Частота выполнения хирургической фундопликации в 2013 г. составила 0,047%. Кроме того, в течение последних 4 лет стабильно возрастала частота использования после хирургической фундопликации ИПП и блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ИПП – 80% пациентов; блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов – 52%). В целом, частота использования ИПП после хирургической фундопликации возросла с 45% в 2010 г. до 80% в 2013 г. [42].

Пациентам, являющимся кандидатами на проведение антирефлюксной операции, до вмешательства обязательно должна быть выполнена pH-метрия (если они имеют нормальную эндоскопическую картину и им ранее не проводилось данное исследование). Кроме того, всем пациентам перед выполнением операции должна быть проведена пищеводная манометрия высокого разрешения с целью исключения ахалазии или других нарушений моторики пищевода. У пациентов с типичной изжогой, которая полностью контролируется приемом ИПП, или у пациентов с отклоняющимися от нормы результатами амбулаторного pH-мониторинга (при их позитивной корреляции с симптомами) исход хирургического вмешательства, по-видимому, будет наиболее оптимальным. При этом отмечается тенденция к тому, что в случае атипичных или внепищеводных симптомов ГЭРБ ответ на хирургическое лечение оказывается несколько хуже.

Кандидатами на выполнение хирургической фундопликации являются пациенты, у которых имеют место следующие факторы:

- побочные эффекты медикаментозной терапии;
- неудовлетворительный комплаенс при медикаментозном лечении;
- обеспокоенность в отношении постоянной медикаментозной терапии или желание ее прервать;
- симптомы при наличии крупной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (>5 см);
- регургитация;
- отсутствие заинтересованности в проведении медикаментозной терапии;
- отклонение от нормы результатов pH-метрии на фоне приема максимальной дозы ИПП;
- корреляция симптомов с некилотным рефлюксом, в то время как пациент получает максимальную дозу ИПП.

В настоящее время наиболее часто выполняемой операцией у пациентов с ГЭРБ является лапароскопическая хирургическая фундопликация. Доказательства уровня Ia указывают

на целесообразность использования при ее проведении лапароскопического заднего доступа. Показано, что распространенность изжоги, частота назначения ИПП и выполнения повторного оперативного вмешательства оказываются выше после использования лапароскопического переднего доступа [43, 44].

Сравнительные исследования по оценке эффективности у пациентов с ГЭРБ антирефлюксных хирургических операций и медикаментозной терапии продемонстрировали противоречивые результаты. Крупный метаанализ, включавший 7 клинических исследований, показал, что хирургическое лечение ГЭРБ более эффективно, чем медикаментозная терапия, с учетом значимых для пациента исходов как в краткосрочной, так и в среднесрочной перспективе. После хирургического вмешательства реже отмечались изжога и регургитация. Однако значительная часть пациентов все еще нуждалась в приеме антирефлюксных препаратов после хирургической фундопликации. Пациенты, которым была выполнена операция, достоверно с большей вероятностью были удовлетворены контролем симптоматики и также продемонстрировали более высокий уровень удовлетворенности проведенным лечением [45]. Однако недавно опубликованный обзор Кокрановской базы данных, который включал в целом данные 1160 участников 4 РКИ, рандомизированных для выполнения лапароскопической фундопликации (589 пациентов) или для получения медикаментозного лечения ИПП (571 пациент), продемонстрировал наличие существенной неопределенности в вопросе о балансе преимуществ и рисков лапароскопической фундопликации в сравнении с длительной медикаментозной терапией ИПП. Для получения более убедительных рекомендаций авторы предложили провести дальнейшие РКИ с целью сравнения эффективности лапароскопической фундопликации и медикаментозного лечения у пациентов с ГЭРБ (со слепой оценкой исхода). Такие исследования должны включать долгосрочные пациентоориентированные исходы, в частности связанные с лечением нежелательные явления (включая их степень тяжести), качество жизни и социально-экономические аспекты влияния нежелательных явлений и симптомов [46, 47].

Недавно арсенал методик хирургического лечения при ГЭРБ пополнился системой контроля рефлюкса Linx<sup>TM</sup>. Это устройство состоит из нескольких титановых шариков с магнитным сердечником, которые соединяются между собой титановыми проводами, образуя кольцо. При лапароскопии это кольцо располагают вокруг нижнего конца дистального отдела пищевода, оно помогает укрепить НПС и таким образом предотвратить гастроэзофагеальный рефлюкс. Первоначальный опыт использования системы Linx<sup>TM</sup> в небольшой группе тщательно отобранных пациентов (n=100) продемонстрировал нормализацию воздействия кислотного фактора на слизистую оболочку пищевода или снижение его более чем на 50% через 1 год у 64% пациентов (95% ДИ от 54 до 73). О снижении частоты использования ИПП и общем улучшении качества жизни сообщалось более чем у 90% пациентов. Наиболее частым нежелательным явлением была дисфагия (у 68% пациентов) [48]. При сравнении с классической фундопликацией по Ниссену система Linx<sup>TM</sup> продемонстрировала аналогичное улучшение качества жизни и достижение уменьшения выраженности симптоматики – с меньшей частотой побочных эффектов, но и меньшей частотой отказа от приема ИПП [49]. Хотя первоначальные результаты использования Linx<sup>TM</sup> являются весьма многообещающими, долгосрочную эффективность, устойчивость и безопасность данного устройства еще предстоит доказать в более крупной группе пациентов.

### Эндолюминальная хирургия в лечении ГЭРБ

В течение последних 20 лет внимание многих исследователей было сфокусировано на развитии эндолюминальных методов лечения ГЭРБ. Эндоскопические техники менее инвазивны и более безопасны, чем хирургическая фундопликация, и обеспечивают достижение аналогичных показателей эффективности. Кроме того, при их использовании отмечается снижение зависимости от ИПП или других пероральных препаратов, применяемых при ГЭРБ. Оригинальные методы эндолюминального лечения можно в целом классифицировать на 4 типа: 1 – фиксация; 2 – абляция; 3 – инъекции; 4 – иссечение слизистой оболочки и наложение швов. Сегодня для лечения пациентов с ГЭРБ доступны только 2 эндолюминальные методики – процедура Stretta и трансаральная безразрезная фундопликация (TIF) с использованием устройства EsophyX<sup>®</sup>, которое обеспечивает восстановление угла Писа посредством создания клапана на уровне пищеводно-желудочного перехода. С момента первого использования в 2005 г. было выполнено уже около 17 тыс. процедур TIF. В результатах рандомизированного многоцентрового исследования RESPECT (The Randomized EsophyX versus Sham Placebo-Controlled Trial), проведенного на базе 8 центров в США, сообщалось, что TIF обеспечивала лучший контроль изжоги, чем процедура-плацебо [50]. Результаты в дальнейшем были подтверждены при проведении исследования TEMPO (TIF EsophyX versus Medical PPI Open Label), в котором зафиксировано устранение вызывающей дискомфорт регургитации у 97 и 93% перенесших TIF пациентов через 6 и 12 мес периода

последующего наблюдения соответственно [51, 52]. Долгосрочная эффективность TIF оценивалась в небольшой группе из 50 тщательно отобранных пациентов с симптомами ГЭРБ, за которыми осуществлялось последующее наблюдение на протяжении вплоть до 6 лет. Процедура TIF обеспечивала достижение длительного устранения зависимости от ежедневного приема ИПП у 75-80% пациентов [53]. Идеальными кандидатами для выполнения процедуры TIF являются пациенты с хронической ГЭРБ (аномальный результат pH-метрии или ЭЭ низкой степени), у которых отсутствует грыжа пищеводного отверстия диафрагмы либо она имеет незначительный размер ( $\leq 2$  см).

В ходе другого рандомизированного многоцентрового исследования пациентов с ГЭРБ и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы размером  $\leq 2$  см распределены в группу, в которой была выполнена TIF и затем на протяжении 6 мес назначался прием плацебо (n=87), или в группу, где проводилась плацебо-процедура и затем на 6 мес назначался омепразол 1 или 2 раза в сутки (контрольная, n=42). В соответствии с результатом анализа данных всех включенных в исследование пациентов TIF обеспечивала полное устранение регургитации у большей части пациентов (67%), чем лечение ИПП (45%; p=0,023). У участников обеих групп, которые завершили протокол, отмечалось аналогичное снижение показателей балльной оценки симптомов ГЭРБ, и при этом редко возникали тяжелые осложнения [54]. Недавнее РКИ, сравнивавшее эффективность TIF и плацебо-вмешательства, также показало эффективность TIF у пациентов с хронической ИПП-зависимой ГЭРБ, что подтверждено при последующем наблюдении за ними на протяжении вплоть до 6 мес [50].

Другой эндоскопической техникой, использующейся дольше, чем TIF, является процедура Стретта (Stretta). Устройство Stretta представляет собой четырехугольный катетер с баллонами на концах, который обеспечивает доставку радиочастотной энергии в гладкие мышцы пищеводно-желудочного перехода. Первый опубликованный в 2001 г. отчет продемонстрировал обнадеживающие результаты использования процедуры Стретта у 25 пациентов с ГЭРБ [55]. В течение последних 16 лет эта терапевтическая методика была существенно усовершенствована и использована более чем у 20 тыс. пациентов.

Авторы недавнего систематического обзора, который включал все 4 РКИ, сравнивавших процедуру Стретта с плацебо-процедурой, пришли к выводу о том, что первая более эффективна [56]. Данные длительного последующего наблюдения за пациентами, которым была выполнена процедура Стретта, недавно были опубликованы Noag и соавт. [57]. Ученые провели 10-летнее открытое проспективное исследование с участием пациентов с рефрактерной ГЭРБ, которым была выполнена процедура Стретта. Из 217 пациентов, которые достигли 10-летнего срока последующего наблюдения, у 72% отмечалась нормализация связанного со здоровьем качества жизни, а у 64% удалось снизить исходный объем использования ИПП более чем на 50%; при этом у 41% пациентов было зафиксировано прекращение их приема по достижению 10 лет. Таким образом, имеющиеся в настоящее время доказательства свидетельствуют о том, что процедура Стретта является эффективной терапевтической методикой для пациентов с ГЭРБ.

### Выводы

ГЭРБ представляет собой очень распространенное заболевание, которое удается эффективно контролировать у значительного количества пациентов с помощью сочетания мер по изменению образа жизни и адекватной фармакотерапии. Однако контроль рефрактерной ГЭРБ, которая может наблюдаться почти у 40% пациентов, получающих ИПП 1 раз в сутки, может быть достаточно проблематичным. Наиболее оптимальным первоначальным подходом к ведению пациентов с рефрактерной ГЭРБ является оптимизация терапии ИПП. Тщательный анализ анамнеза и проведение дополнительных исследований могут помочь идентифицировать те факторы, которые вносят свой вклад в неэффективность терапии ИПП у конкретного пациента с рефрактерной ГЭРБ. У пациентов с резидуальным рефлюксом могут быть назначены такие лекарственные препараты, как блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, прокинетики и баклофен. У пациентов с функциональной изжогой или гиперчувствительностью к рефлюксу неотъемлемой частью любого терапевтического подхода является применение нейромодуляторов. Хотя части пациентов с ГЭРБ все еще выполняют хирургическую фундопликацию, частота ее проведения в последние годы значительно снижается. Современные эндолюминальные методики терапии при ГЭРБ обеспечивают эффективный контроль симптоматики и у ряда пациентов могут рассматриваться в качестве альтернативы медикаментозному либо хирургическому лечению.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы, включающий 57 источников, находится в редакции.

Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gut and Liver. 2018, January; 12(1): 7-16.

Перевела с англ. Елена Терещенко

# Практическая гастроэнтерология сегодня: тренды и перспективы

27-28 сентября этого года в г. Днепр состоялась научно-практическая конференция с международным участием «X Украинская гастроэнтерологическая неделя». Двухдневная научная программа включила в себя доклады ведущих украинских экспертов и мастер-классы европейских ученых.



Работу конференции открыл доклад директора ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Юрия Мироновича Степанова, который он посвятил вопросам гастроэнтерологической помощи населению Украины.

— Удельный вес патологии пищеварительного тракта в структуре общей заболеваемости составляет 9,8%, она занимает 3-е место после болезней кровообращения и респираторного тракта. В структуре заболеваемости по классам удельный вес гастроэнтерологической патологии составляет 4,1%, она занимает 7-е место. За последние 4 года показатели распространенности расстройств органов пищеварения несколько снизились.

По последним данным, болезни органов пищеварения широко распространены среди лиц молодого возраста. Более половины (57,5%) пациентов с гастроэнтерологической патологией — это лица трудоспособного возраста. Самый высокий уровень заболеваемости регистрируется в Киевской, Днепропетровской и Черниговской областях, самый низкий — в Запорожской, Львовской и Волынской областях.

В 2017 году по сравнению с показателями 2014-2015 гг. снизился уровень заболеваемости гастритом и дуоденитом, увеличилась частота случаев функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эти изменения объясняются более дифференцированным подходом врачей к диагностике в соответствии с международными рекомендациями по морфологической верификации хронического гастрита.

Также отмечается тенденция к снижению распространенности кислотозависимой патологии. Вместе с тем необходимо отметить, что в Украине достаточно высокими остаются показатели заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

К сожалению, отмечается повышение распространенности заболеваний органов панкреатобилиарной зоны как среди взрослых, так и среди детей. Особое опасение среди гастроэнтерологов вызывает нарастающая распространенность в детской популяции желчекаменной болезни и заболеваний печени.

Также увеличилось число оперативных вмешательств на органах пищеварительного тракта — на 6,5% по сравнению с показателем 2014 года. Операции на органах пищеварения по частоте занимают третье место после вмешательств на женских половых органах и коже. Удельный вес гастроэнтерологических операций в структуре хирургической помощи в Украине составляет 13,69%. Послеоперационная летальность за 4 года снизилась на 5,8%, но все еще остается высокой после хирургического лечения язвенной болезни и патологии поджелудочной железы. На 4,3% уменьшилось количество неотложных абдоминальных хирургических вмешательств, однако поздняя госпитализация (позже 24 ч) остается острой проблемой в данной области хирургии.

Важно отметить, что количество эндоскопических исследований увеличилось по всей Украине: эзофагогастродуоденоскопий — на 4,5%, колоноскопий — на 14,5%. Эти позитивные изменения крайне важны для раннего выявления рака и предраковых состояний желудка и кишечника.



Профессор Дан Думитраску (г. Клуж-Напока, Румыния) представил свой доклад по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК).

— Результаты многолетних исследований показали, что функциональные нарушения пищеварения представляют собой нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом. Они классифицируются по симптоматике, связанной со следующими изменениями: моторики, висцеральной гиперчувствительности, мукозной и иммунной функций, функционирования кишечной микробиоты и центральной нервной

системы. Под функциональными нарушениями пищеварения понимают общие нарушения, которые характеризуются стойкими и повторяющимися желудочно-кишечными симптомами и не вызваны структурными или функциональными аномалиями. В Римских критериях III термин «функциональные нарушения пищеварения» был диагнозом исключения с неопределенным алгоритмом диагностики. В новых критериях были предложены топографическая и возрастная классификации, которые упрощают процесс постановки диагноза.

Различают такие функциональные расстройства кишечника:

- СРК;
- функциональный запор;
- функциональную диарею;
- функциональное вздутие живота;
- неспецифическое функциональное расстройство кишечника;
- запор, вызванный опиатами.

Согласно Римским критериям IV, диагноз СРК устанавливается при наличии таких клинических симптомов, как периодическая абдоминальная боль, в среднем не реже 1 дня в неделю за последние 3 месяца, которая связана с процессом дефекации и наблюдается на фоне измененной частоты или формы (внешнего вида) стула. Эти симптомы фиксируются на протяжении не менее 3 мес и возникли не ранее 6 мес от начала диагностики.

Распространенность СРК в мире значительно варьирует и остается до конца не выясненной из-за неоднородности исследований. В некоторых странах она составляет 0-4,9%, в других — более 20%. По мнению экспертов рабочей группы Римского фонда, необходимо обратить особое внимание на региональные и межкультурные различия, которые помогут лучше понять патогенез данного заболевания. На основании длительного изучения СРК отмечено, что патогенез заболевания является мультифакторным. Согласно современным представлениям, в его основе лежит нарушение взаимодействия между центральным, автономным спинальным и энтеральным локусами нервной системы. Среди триггерных факторов, которые вызывают указанные нарушения, следует выделить хронический стресс и психосоциальные факторы, генетическую предрасположенность, пищевые привычки, кишечные инфекции, измененный кишечный барьер.

Согласно принятым нормам, СРК рассматривают как диагноз исключения, т.е. перед тем как его установить, нужно доказать отсутствие у больного других заболеваний кишечника. В 2017 году в авторитетном гастроэнтерологическом издании United European Gastroenterology Journal была опубликована статья Р. Moayyedi, F. Mearin, F. Azpiroz и соавт., в которой ученые предложили упрощенный алгоритм диагностики СРК. Если у пациента появляются симптомы рецидивирующей, тянущей абдоминальной боли и нарушения ритма дефекации (запор, диарея, их чередование) в течение 3 месяцев, необходимо собрать анамнез и провести физикальное обследование. При подозрении на органическую патологию пищеварительной системы следует назначить дообследование. При отсутствии подозрения на наличие данной патологии следует установить диагноз СРК. Следующим этапом является определение триггеров симптоматики (диета, стресс), оценка отрицательного влияния симптомов на повседневную активность, оценка сопутствующих заболеваний и психологического состояния пациента с учетом индивидуальных ценностей и предпочтений.

Хотя опорными диагностическими симптомами являются абдоминальная боль и нарушение ритма дефекации, не следует оставлять без внимания и другие симптомы со стороны пищеварительной системы (вздутие живота, метеоризм) или других органов и систем (мигрень, цистит, диспареуния и др.), которые могут дополнительно свидетельствовать в пользу диагноза СРК.

Всем пациентам с СРК показан развернутый анализ крови, определение уровня С-реактивного белка и кальпротектина для исключения воспалительных заболеваний кишечника. В остальных случаях следует назначать дополнительное обследование в соответствии с клинической ситуацией.



Современные подходы к лечению СРК включают:

- модификацию диеты и образа жизни пациента;
- медикаментозную терапию;
- психологические методы коррекции;
- альтернативные методы.

Рекомендации по правильному питанию пациентов с СРК содержат положение о необходимости культивировать привычки здорового питания (несмотря на ограниченную доказательную базу). Среди больных СРК наблюдается большее число лиц, которые нерегулярно питаются, чем среди лиц без СРК. Нерегулярный прием пищи может влиять на моторику прямой кишки и тем самым усиливать симптомы СРК. Относительный риск развития СРК в 2-4 раза выше среди лиц, которые питаются нерегулярно.

Доказано, что кофе усиливает моторику прямой кишки у здоровых лиц, но роль кофеина в развитии СРК до конца неясна. В нескольких исследованиях чай и кофе указаны среди пищевых продуктов, связанных с появлением симптомов СРК. Однако среди пациентов с СРК не было отмечено большего употребления кофе, чем среди здоровых лиц.

Также при СРК могут быть показаны психологические интервенции. Среди психологических факторов, ассоциированных с развитием СРК, наибольшее влияние имеют соматизация и катастрофизация. Когнитивно-поведенческая психотерапия сосредоточена на замене неэффективных стратегий преодоления стресса на более действенные. Возможности психотерапии можно использовать для уменьшения гастроинтестинальных симптомов у пациентов с СРК.

Рациональным подходом в терапии абдоминальной боли при СРК является применение спазмолитиков, которые купируют боль, регулируют кишечный транзит и облегчают вздутие живота.



Проблеме лекарственного поражения печени у пациентов, получающих химиотерапию, посвятил свой доклад профессор Бруно Винчензи (г. Рим, Италия).

— Лекарственное поражение печени (ЛПП) наиболее часто вызывают антибиотики, статины, сартаны, антиаритмические средства, тиазолидиндионы, оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные средства и химиопрепараты.

Прямое ЛПП, как правило, предсказуемое, стереотипное, дозозависимое и потенциально затрагивает всех пациентов, принимающих то или иное лекарство. Идиосинкразическое ЛПП непредсказуемо, многообразно и не зависит от дозы, проявляется редко, обусловлено индивидуальной восприимчивостью пациента. Факторами риска развития идиосинкразического ЛПП являются: беременность, нарушения питания, ожирение, сахарный диабет, сопутствующие заболевания, курение, употребление алкоголя, инфекции, особенности метаболизма лекарства и межлекарственные взаимодействия.

Необходимо учитывать то, что патогенез гепатотоксичности при ЛПП недостаточно изучен. Вероятно, провоспалительные цитокины, а также дефицит глутатиона и свободные радикалы вызывают собой механизмы детоксикации в печени. Различают несколько вариантов ЛПП: гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный. Гепатоцеллюлярный вариант в наибольшей степени характерен для ЛПП, вызванного

макролидами, нестероидными противовоспалительными средствами, экстрактами зеленого чая. Амксициллин/клавуланат и анаболические стероиды вызывают преимущественно холестатический вариант ЛПП, фторхинолоны и амиодарон – смешанный вариант ЛПП.

Основным этиотропным лечением при ЛПП является отмена лекарственного средства, вызвавшего поражение печени. Одобренного антидота для терапии острой печеночной недостаточности при ЛПП нет. Для купирования зуда при холестазе могут использоваться антигистаминные препараты. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в подобных клинических ситуациях не установлена.

Применение химиопрепаратов в большинстве случаев вызывает идиосинкразическое ЛПП. Примером может служить гепатотоксичность оксалиплатина и иринотекана, которые, по данным J.N. Vauthey (2006), могут вызывать стеатоз и дилатацию синусоидальных капилляров у 18-20% пациентов. Среди больных со стеатогепатитом на фоне химиотерапии отмечалась повышенная 90-дневная смертность в сравнении с пациентами без стеатогепатита (14,7 против 1,6%).

По мере расширения использования препаратов таргетной противоопухолевой терапии (гефитиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб) в клинической практике они все чаще становятся причиной ЛПП. Иммуноterapia в большей степени связана с развитием аутоиммунного гепатита, чем с формированием стеатоза, стеатогепатита. Тяжелая гепатотоксичность наиболее часто развивается на фоне комбинированной иммуно- и химиотерапии или лечения таргетными препаратами.

Одним из перспективных направлений в лечении химиотерапевтически индуцированного ЛПП является применение адеметионина. Пока не проводилось масштабных исследований для оценки влияния приема адеметионина на метаболизм химиотерапевтических препаратов. Однако существуют отдельные клинические данные о том, что молекула адеметионина способна уменьшать повреждающее действие химиопрепаратов на печень.



**Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук** **Елизавета Степановна Сирчак** в своем докладе представила слушателям редкие варианты наследственных гипербилирубинемий.

– Наследственные негемолитические гипербилирубинемии (пигментные гепатозы) – это

группа наследственных или наследственно обусловленных энзимопатий, которые характеризуются нарушением обмена билирубина и хронической или преходящей желтухой без выраженного нарушения функции печени, явных признаков гемолиза или холестаза. Доброкачественные гипербилирубинемии чаще всего имеют семейный характер и передаются по доминантному типу.

Опорными симптомами для установления диагноза гипербилирубинемии служат:

- иктеричность склер (интенсивное окрашивание наблюдается редко) преходящего характера;
- частичное желтоватое окрашивание кожи ладоней, подошв, паховой области, носогубного треугольника;
- боль, тяжесть в правом подреберье (особенно в период усиления иктеричности);
- тошнота, отсутствие аппетита, запор или диарея;
- астеновегетативные расстройства: повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, слабость, потливость, бессонница, депрессия.

На сегодняшний день различают непрямые/неконъюгированные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, синдром Криглера – Найяра, синдром Люси – Дрисколл) и прямые/конъюгированные гипербилирубинемии (синдром Дабина – Джонсона, синдром Ротора, болезнь Байлера).

Возможны два варианта течения синдрома Криглера – Найяра. Тип I характеризуется полным отсутствием фермента уридилдифосфоглюкуронилтрансферазы (УДФГТ), необходимого для конъюгации билирубина в печени. Этот синдром проявляется уже в первые дни жизни ребенка резким повышением уровня неконъюгированного билирубина в крови (>200 мкмоль/л) и клиникой тяжелой ядерной желтухи (мышечный гипертонус, опистотонус, нистагм, судорожный синдром, атетоз). Печеночные пробы, данные гистологического исследования печени у таких пациентов в пределах нормы. Лечение фенотербиталом

неэффективно, в таком случае результативным является использование фототерапии, холестерамина, энтеросорбентов. При синдроме Криглера – Найяра II типа УДФГТ синтезируется, однако активность этого фермента значительно снижена. Повышение уровня непрямого билирубина (до 200 мкмоль/л) отмечается в первые месяцы жизни ребенка, разворачивается клиническая картина билирубиновой энцефалопатии. У таких пациентов получают положительный ответ на терапию фенотербиталом в дозе 8-20 мг/кг массы тела.

Синдром Жильбера наследуется по аутосомно-доминантному типу, причиной развития являются снижение активности УДФГТ, нарушение энергезависимого захвата гепатоцитами билирубина, что связано с изменением структуры мембранного белка-транспортера печеночной клетки. Проявляется этот синдром в молодом возрасте (7-30 лет) и характеризуется триадой симптомов: ксантелазмой век, «печеночной маской» (желтуха), периодичностью появления симптомов. В 12% случаев этот синдром сочетается с различными вариантами дисплазии соединительной ткани. У пациентов с синдромом Жильбера положительные пробы связаны с голоданием (повышается уровень билирубина в ответ на голодание), фенотербиталом (снижает уровень билирубина), никотиновой кислотой (повышает уровень билирубина).

Синдром Дабина – Джонсона встречается преимущественно на Среднем Востоке, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Данный синдром характеризуется нарушением транспорта билирубина в гепатоцит и обратно, обусловленным несостоятельностью АТФ-зависимой транспортной системы клетки. Нарушается поступление билирубина в желчь, рефлюкс билирубина в кровь из гепатоцитов. Синдром Дабина – Джонсона характеризуется острым началом заболевания: появляется лихорадка, желтуха, кожный зуд, боли в правом подреберье, диспептические явления, астенизация. Факторами, провоцирующими манифестацию заболевания, могут быть физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, прием анаболических стероидов или оральных контрацептивов, беременность. Для диагностики используется бромсульфалеиновая проба, которая демонстрирует выраженное замедление выведения контрастного вещества в желчь при холецистографии вплоть до отсутствия контрастирования желчного пузыря.

Синдром Ротора вызывает нарушение экскреции билирубина и его захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов. Заболевание манифестирует в детском и юношеском возрасте, сопровождается болью в правом подреберье и правой подвздошной области, желтухой, кожным зудом.

Синдром Люси – Дрисколл характерен для младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В основе патогенеза данного синдрома – наличие в материнском молоке специфического ингибитора УДФГТ (3α-20β-прегнадиола), что приводит к нарушению конъюгации билирубина. Клинически синдром проявляется тяжелой гипербилирубинемией вплоть до билирубиновой энцефалопатии. Лечение заключается в прекращении грудного вскармливания.

Болезнь Байлера (злокачественный семейный холестаз) приводит к формированию перипортального фиброза и пролиферации желчных протоков, нарушению оттока желчи и формированию холестаза. Заболевание манифестирует в первую неделю жизни ребенка, характеризуется выраженной желтушностью, гепатомегалией, спленомегалией, гипербилирубинемией (до 300 мкмоль/л) за счет конъюгированной фракции, а также крайне неблагоприятным прогнозом.



**Член президиума Украинской гастроэнтерологической ассоциации, президент Ассоциации диетологов Украины, кандидат медицинских наук** **Олег Витальевич Шве́ц** посвятил свой доклад гепатопротекторным возможностям диеты.

Гепатопротекция – комплекс интервенций, направленных на предотвращение прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени (ХЗП), который включает:

- отказ от употребления алкоголя;
- увеличение физической активности;
- снижение избыточной массы тела;
- диетотерапию;
- применение гепатопротекторных препаратов и диетических добавок;
- иммунопрофилактику – вакцинацию против вирусов А и В, вирусов гриппа.

Известно, что регулярная интенсивная физическая активность оказывает позитивное влияние на состояние пациента с ХЗП и способствует снижению избыточной массы тела. Проявляет выраженный эффект даже без целенаправленного снижения массы тела. Показано, что снижение массы тела имеет достоверно значимое влияние на регрессию морфологических изменений в печени: стеатоза – при снижении массы тела на ≥5%, неалкогольного стеатогепатита – на ≥7%, фиброза – на ≥10%.

Регулярные физические нагрузки способствуют снижению количества внутривисцерального жира, причем это происходит независимо от диеты. Кроме того, увеличение количества мышечной массы обратно коррелирует с количеством висцерального жира. Благодаря увеличению физической активности в печени повышается скорость выведения липопротеинов очень низкой плотности, снижается инсулинорезистентность, уменьшается поступление липидов в гепатоциты. Потеря избыточной массы тела и увеличение физической активности способствуют снижению активности трансаминаз, регрессу морфологических изменений в печени, улучшению качества жизни пациентов с ХЗП.

Средиземноморская диета – одна из приоритетных моделей питания при ХЗП. Средиземноморская диета включена в последние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), ее эффективность выше в сравнении с гипокалорийной диетой с низким содержанием жира.



Основные характеристики средиземноморской диеты:

1. Рекомендованы к употреблению: оливковое масло (≥4 столовых ложек в день), орехи (не менее пригоршни в день), рыба (≥3 порций в неделю), бобовые (≥3 порций в неделю), овощи и фрукты. Жиры составляют до 40% от общей калорийности дневного рациона преимущественно за счет мононенасыщенных и ω-3-полиненасыщенных жирных кислот.

2. Существенно ограничивают употребление сладких напитков и соков, сладостей, красного и обработанного мяса, технологически обработанных продуктов. Углеводы составляют до 40% калорийности дневного рациона.

Эффективность средиземноморской диеты в сравнении с низкожировой и высокоуглеводной диетой показана в ряде клинических исследований: Fraser (2008), Bozzetto (2012), Ryan (2013), Travato (2014). Результаты диетотерапии достаточно изучены – это снижение липогенеза *de novo*, инсулинорезистентности, воспаления, оксидативного стресса, фиброгенеза.

Употребление красного и обработанного мяса рекомендуется ограничить в рационе, с одной стороны, из-за большого количества насыщенных жиров и животного гемоглобина, а с другой – из-за наличия в обработанном мясе консервантов, гетероциклических аминокислот, конечных продуктов гликирования. Последние представляют собой результат реакции моносахаридов (глюкозы и в большей степени фруктозы) с протеинами, аминокислотами, нуклеиновыми и жирными кислотами. Употребление конечных продуктов гликирования ассоциируется с оксидативным стрессом, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также является фактором риска развития и прогрессирования ХЗП.

В настоящее время достаточно изучены гепатопротекторные свойства кофеина и полифенолов какао. Регулярное употребление небольших порций кофе и черного горького шоколада способствует улучшению функционального состояния гепатоцитов и их метаболической стабильности у пациентов с ХЗП.

Таким образом, гепатопротекция включает не только гепатопротекторную терапию, а и целый комплекс интервенций. Сбалансированная диета, отказ от алкоголя и иммунопрофилактика – эффективные меры лечения пациентов с ХЗП.

Подготовила **Мария Марчук**



# Эффективность глицирризина в лечении заболеваний печени

**Несмотря на стремительное развитие гепатологии и достижения последних лет, прежде всего в лечении хронического вирусного гепатита С (ХВГС), значимость гепатопротекторной терапии несколько не уменьшилась. Связано это, главным образом, с тем, что излечение от вирусного гепатита отнюдь не означает устранение рисков, ассоциированных с наличием у части больных фиброза и цирроза печени (ЦП) тяжелой степени или сопутствующей жировой болезни печени. Многие синтезированные в последние годы препараты, ставшие незаменимыми в лечении онкологических, ревматологических, гематологических заболеваний, обладают гепатотоксичностью, с которой врачам приходится мириться ввиду их безальтернативности. Наконец, существует большое число других заболеваний печени, при которых этиотропная терапия не столь эффективна, как при ХВГС, или вовсе отсутствует. В связи с этим интерес к препаратам, предназначенным для патогенетического лечения заболеваний печени, только растет.**



И.А. Зайцев

Естественное течение практически всех хронических заболеваний печени предполагает возможность трансформации гепатита в ЦП и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В связи с этим гепатопротектор, с одной стороны, должен снижать выраженность воспаления, т.е. обладать цитопротективным эффектом, с другой — оказывать антифибротическое действие, предотвращая развитие и прогрессирование фиброза. Для большинства доступных на рынке Украины гепатопротекторов исследования, доказывающие их антифибротическую активность, не проводились, а свойство данных препаратов влиять на выраженность фиброза констатируется на основании умозрительной связи между нормализацией (снижением) уровня сывороточных трансаминаз и риском прогрессирования заболевания.

К немногим гепатопротекторам, имеющим хорошую доказательную базу, можно отнести глицирризин, который является тритерпеновым гликозидом и состоит из одной молекулы 18β-глицирретовой кислоты (ГК) и двух молекул глюкуроновой кислоты (18β-глицирретовая кислота-3-О-β-D-глюкуронопиранозил-(1→2)-β-D-глюкуронид). Глицирризин получают из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*), которая в течение многих веков широко применялась в традиционной китайской медицине (впервые об ее лечебных свойствах упоминается в 200 г. до н.э. в книге Shen Nong Ben Cao Jing — «Классический труд по траволечению»).

Глицирризин существует в форме двух эимеров: α-ГК и β-ГК. α-ГК образуется из β-ГК путем изомеризации. Следует отметить, что α- и β-изоформы отличаются только положением атома водорода в положении С18 и, соответственно, являются транс- и цис-изомерами. Экспериментальные исследования показали, что после внутривенного введения концентрация α-ГК в печени и поджелудочной железе достоверно выше, чем концентрация β-ГК. В то же время концентрация α-ГК в других органах была такой же, как и концентрация β-ГК, или ниже и очень быстро уменьшалась. Это может указывать на то, что α-ГК накапливается в печени и, по-видимому, обладает более выраженным протективным и противовоспалительным действием на этот орган, чем β-ГК [1]. Внутривенно введенный глицирризин метаболизируется лизосомальной β-D-глюкуронидазой в 3-моноглюкуронид глицирризиновой кислоты и экскретируется в желчь, а затем — в кишечник, где под влиянием кишечной микрофлоры превращается

в глицирризиновую кислоту, которая может реабсорбироваться [2].

Было установлено, что глицирризин обладает противовоспалительной, антифибротической, антиканцерогенной и противовирусной активностью. Противовоспалительный и антифибротический эффекты связаны прежде всего со свойством препарата ингибировать 11β-оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола (кортикостероидоподобный эффект) [3]. Глицирризин также оказывает стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы, угнетает синтез медиаторов воспаления, ингибируя фосфолипазу А2, и подавляет активность циклооксигеназы-2, блокируя ядерный фактор κВ (NF-κВ) [4-7]. Противовоспалительная активность препарата во многом связана с его свойством стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и угнетать экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли α) [8-10]. Со способностью блокировать свободные кислородные радикалы связывают антиоксидантный эффект глицирризина [11, 12].

Что касается антифибротической активности препарата, то она является следствием как уменьшения выраженности воспаления, т.е. гепатопротекторного эффекта глицирризина, так и подавления экспрессии гена коллагена I типа и угнетения синтеза последнего звездчатыми клетками печени [13]. Значимую роль играет также влияние препарата на регуляцию ответа CD4+ Т-клеток в JNK, ERK и PI3K/AKT-зависимых путях [14]. Как следствие, уменьшается выраженность инфильтрации печеночной ткани Т-хелперами, а в популяции CD4+ начинают превалировать Th1 и регуляторные Т-клетки (Treg). Кроме того, глицирризин значительно усиливает антифибротическое действие интерферона-γ (ИФН-γ) и ИЛ-10. В экспериментальном исследовании у мышей совокупность описанных эффектов, по мнению авторов, обеспечивает снижение CcpA-индуцированного воспаления в печени и выраженности фиброза [14]. Y. Cai и соавт. выявили снижение экспрессии связанных с фиброгенезом генов (smurf2, PTAFR, CYP2D6, FGG) под влиянием глицирризина [15]. Другим возможным механизмом ингибирования процессов фиброгенеза является торможение трансформации звездчатых клеток в миофибробласты, восстановление активности тканевых металлопротеиназ и снижение активности их ингибиторов,

регулирующих баланс между процессами синтеза и деградации внеклеточного матрикса [16].

Имеются исследования, результаты которых подтверждают противовирусное действие глицирризина [17]. Механизм действия препарата сводится, в основном, к ингибированию вирусной репликации и регуляции иммунных реакций. Глицирризин оказывает влияние на клеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, такие как активирующий белок 1 и NF-κВ. При гепатите С наблюдается дозозависимое ингибирование первичных непротектированных частиц вируса гепатита С, а также подавление экспрессии или функции основного ядерного белка; при этом глицирризин и ИФН оказывают синергическое воздействие [1].

Теоретическим обоснованием противовоспалительного действия препарата является его свойство повышать концентрацию цитохромов P450 (CYP) в печени. Эти белки отвечают за метаболизм ксенобиотиков, включая пищевые токсины, канцерогены, мутагены и лекарственные препараты. Таким образом, влияя на CYP, глицирризин участвует в процессах детоксикации и снижает риск развития неопластического процесса.

Как указывалось выше, глицирризин применялся в традиционной китайской медицине более 2000 лет, но только около 70 лет назад появление пригодной для парентерального введения водорастворимой формы препарата дало толчок к изучению и использованию препарата теперь уже в классической медицине.

В большинстве проведенных клинических исследований оценивали гепатопротекторный эффект глицирризина. Первым было двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование Н. Suzuki и соавт., результаты которого были опубликованы в 1977 г. на японском языке [18], а в 1983 г. — на английском [19]. Исследуемый препарат называется SNMC, в его состав входят: глицирризин (40 мг), глицин (400 мг) и цистеин (20 мг), лекарственная форма — ампулы 20 мл. Глицин использовался с целью уменьшения частоты проявлений псевдоальдостеронизма (ПА), а цистеин — с целью детоксикации посредством цистин-конъюгирования. В течение 4 недель ежедневно 67 пациентов получали 80 мг глицирризина (40 мг SNMC), 66 пациентов — плацебо. В результате лечения у больных, принимавших глицирризин, наблюдалось статистически значимое, по сравнению с группой плацебо, снижение активности трансаминаз без каких-либо серьезных побочных эффектов.

На фармацевтическом рынке Украины глицирризин представлен под торговым названием **Гепаризин®**. Препарат выпускается в 2 лекарственных формах — в ампулах (1 ампула содержит 40 мг глицирризина, 400 мг глицина, 20 мг L-цистеина гидрохлорида) и капсулах (1 капсула содержит 25 мг глицирризина, 25 мг глицина, 25 мг DL-метионина).

Исследование К. Nino и соавт. [20] заслуживает внимания в первую очередь потому, что гепатопротекторный эффект глицирризина был подтвержден результатами парных биопсий. Данный метод чрезвычайно редко применяется в исследованиях для оценки эффективности гепатопротекторов и поэтому представляет исключительный интерес, так как позволяет констатировать наличие эффекта — снижение гистологической активности и выраженности фиброза, а не предполагать его наличие на основании нормализации уровня трансаминаз. Кроме того, это позволяет сопоставить гистологические данные и результаты рутинных исследований.

В указанном выше исследовании 39 больных хроническим гепатитом получали SNMC в дозе 100 мг ежедневно в течение 8 недель. Контрольную группу составили 54 пациента. У всех больных, получавших SNMC, наблюдалось снижение уровня трансаминаз. У 44% пациентов отмечено гистологическое улучшение, у 53% — состояние было без изменений, и только у 3% — ухудшение картины. Авторы сделали вывод о том, что снижение выраженности некровоспалительного компонента коррелирует с улучшением результатов печеночных функциональных тестов.

В Европе первый научный опыт использования SNMC связывают с исследованиями Е. Wildhirt [21]. В то время для лечения ХВГС уже начал применяться ИФН, и скоро стало ясно, что его эффективность ограничена, а частота рецидивов после лечения значительно превышает число излеченных пациентов. Потребность в гепатопротекторах была высокой, в связи с чем Е. Wildhirt обратил внимание на опыт использования глицирризина в Японии и попытался имплементировать его в Германии. После 12 лет практического применения препарата он сделал вывод о том, что улучшение биохимических и гистологических показателей у пациентов в результате лечения SNMC наступает чаще по сравнению с терапией ИФН, которая к тому же отличается высокой стоимостью и сопровождается большим числом побочных эффектов. К сожалению, заключение об эффективности глицирризина было сделано на основании открытых

неконтролируемых исследований при участии пациентов, у которых ранее не достигнут ответ на другие виды лечения. В связи с этим уровень доказательности результатов исследования E. Wildhirt был низким.

Этот недостаток был устранен в исследованиях T.G. van Rossum и соавт. 47 пациентов с ХВГС, у которых не был получен адекватный ответ на противовирусную терапию ИФН, были рандомизированы в одну из 4 групп, которые получали глицирризин в дозе 240, 160, 80 мг или плацебо соответственно, 3 раза в неделю в течение 4 недель, с последующим наблюдением на протяжении 4 недель [22]. Было установлено, что уже на 2-й день лечения у пациентов всех групп, получавших глицирризин, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) снизился в среднем на 15% по сравнению с исходным ( $p < 0,02$ ). К концу лечения средний уровень АЛТ был на 26% ниже, чем исходный, что значительно превышало показатель в группе больных, получавших плацебо (6%). Авторы не установили зависимость эффекта глицирризина от дозы: снижение уровня АЛТ составило 29, 26 и 23% в группах больных, получавших препарат в дозах 240, 160 и 80 мг соответственно. Вирусная нагрузка в результате использования препарата снизилась в среднем на  $4,1 \times 10^6$  геном-экв/мл, но ни у одного из пациентов не было отмечено эрадикации вируса. Каких-либо серьезных побочных эффектов при применении глицирризина не зарегистрировано. Ввиду того, что уровень АЛТ нормализовался только у 4 пациентов (в 10% случаев), авторы сделали заключение о необходимости более частого введения препарата для индукции ответа на лечение.

В другом исследовании, проведенном тем же коллективом авторов, эффективность глицирризина оценивали в зависимости от кратности введения препарата (3 раза или 6 раз в неделю). 69 пациентов с ЦП в исходе ХВГС, у которых не достигнут ответ на противовирусную терапию, получали лечение глицирризином в течение 4 недель [23]. В группе больных, получавших препарат 6 раз в неделю, частота снижения уровня АЛТ была достоверно выше (47 против 26%,  $p < 0,001$ ), а к концу лечения уровень АЛТ нормализовался у 20 и 10% больных соответственно. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, что дает основание утверждать, что глицирризин имеет дозозависимый эффект, который зависит наиболее вероятно, с кратностью введения препарата, чем с дозой, приходящейся на одно введение [23, 24].

Среди клинических исследований, результаты которых подтверждают антифибротический эффект препарата в первую очередь следует упомянуть многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности терапии глицирризином продолжительностью 52 недели у больных ХВГС, у которых ранее не получен ответ на терапию ИФН [24]. По сравнению с другими, в которых изучали эффективность глицирризина, данное исследование отличалось наиболее высоким уровнем доказательности. Всем пациентам до и после окончания лечения выполнялась биопсия печени. Глицирризин вводили внутривенно 3 раза или 5 раз в неделю в течение 12 недель, пациенты контрольной группы получали плацебо. Затем повторно

проводилась рандомизация всех пациентов в две группы для внутривенного введения глицирризина 3 раза или 5 раз в неделю в течение 40 недель. Результаты данного исследования подтверждают гепатопротекторную активность глицирризина: снижение уровня АЛТ более чем на 50% к концу 12-й недели лечения наблюдалось у 28,7% больных, получавших препарат 5 раз в неделю, и на 29% — у пациентов, получавших препарат 3 раза в неделю, по сравнению с 7% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). В то же время доля пациентов, у которых уровень АЛТ был ниже 1,5 от верхней границы нормы, составила 28,7, 18,5 и 6,3% соответственно, что свидетельствует о наличии дозозависимого эффекта препарата.

Доля пациентов со снижением некро-воспалительной активности после 52 недель лечения составила 44,9% при введении глицирризина 5 раз в неделю и 46% — 3 раза в неделю. В первую очередь авторы оценивали уменьшение выраженности воспаления в перипортальной или перисептальной части дольки, а также снижение числа внутривисочных очагов некроза, апоптоза и воспаления. Уменьшение выраженности фиброза по результатам парных биопсий отмечено у 37,2% больных, получавших препарат 5 раз в неделю, и у 28,6% — 3 раза в неделю. Еще у 31,4 и 36,6% пациентов, получавших препарат соответственно 5 раз и 3 раза в неделю, выраженность фиброза за время проведения исследования не увеличилась. На основании

полученных результатов авторы сделали вывод, что глицирризин обладает антифибротическим эффектом: редукция фиброза наблюдалась у 33,3% больных, замедление его прогрессирования — еще у 33,7% пациентов. Более частое введение препарата обеспечивает больший антифибротический эффект.

Еще одним, хотя и косвенным, подтверждением антифибротического эффекта глицирризина являются результаты исследования H. Kumada и соавт. [25], в которое были включены 278 пациентов с ХВГС. 178 из них получали препарат в дозе 40-100 мг ежедневно. В контрольной группе (100 пациентов) больные не получали какой-либо терапии.

Продолжение на стр. 32.

# ГЕПАРИЗИН®

Надійна профілактика фатальних ускладнень хронічних дифузних захворювань печінки

- цирозу
- гепатоцелюлярної карциноми



**ГЕПАРИЗИН® 10**  
ампул по 20 мл

Heparhizin®  
Розчин для ін'єкцій  
Внутрішньовенно

глицирризин 40 мг  
гліцин 400 мг  
L-цистеїну гідрохлорид 20 мг



**ГЕПАРИЗИН® 40**  
ампул по 20 мл

Гепатопротекторні,  
протівірусні, протизапальні  
та імунomodуючі властивості

глицирризин – 25 мг  
гліцин – 25 мг  
DL-метіонін – 25 мг

**Скорочена інформація про медичне застосування**  
ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZIN®) розчин для ін'єкцій в ампулах №10  
Склад: діючі речовини: 1 ампула містить: глицирризину еквіваленту глицирризину 40 мг, гліцину 400 мг, L-цистеїну гідрохлориду 20 мг;  
Вказівки: Підвищення функцій печінки при хронічній захворюваності печінки.  
Протипухлинні: Підвищення чутливості до комплексної антивірусної терапії. Зупиняє прогресування хвороби і збільшує виживання, зменшує або зупиняє розвиток імунофібриозу (фіброзу, цирозу, гепатоцелюлярної карциноми).  
Спосіб застосування та дози: 40-60 мл препарату вводять внутрішньовенно (в ампулі або інфузії) один раз на день. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 100 мл.  
Побічні реакції: Алергічний реакції.  
Підвищення рівня трансамінів печінки.

**Упаковка:** По 20 мл розчину для ін'єкцій в ампулах, по 10 ампул у картонній коробці.  
**Категорія відпуску:** За рецептом.  
Код АТХ А05В А.  
Рн: ULLN59N01J01  
ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZIN®) ампули №40  
Склад: 1 ампула містить: глицирризину еквіваленту глицирризину – 25 мг, гліцину – 25 мг, метіоніну – 25 мг.  
**Рекомендації щодо застосування:**  
• передозування функціонального стану печінки та ерозивних ускладнень при хронічній гепатиті, у т.ч. вірусного походження;  
• ефективного антивірусного застосування від тривалого вірусу;  
• підвищення результативності терапії;  
• поліпшення функціонального стану печінки та зупинення прогресування функціональних органів при цирозі та гепатоцелюлярній карциномі.

Не є лікарським засобом.  
**Спосіб застосування та рекомендації добова доза:** вводити внутрішньовенно по 2 ампули 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 3 років і старшим – по 1 ампулі 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 1 року і старшим – по 1 ампулі 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 1 року і старшим – по 1 ампулі 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 1 року і старшим – по 1 ампулі 3 рази на добу після прийому їжі.  
**Противірусна:** Підвищення чутливості до вірусної терапії з комплексною терапією вірусної гепатити, ерозивних захворювань печінки, адгезивних та циротических.  
**Виробник:** Valartin та компанія, РНБ «Біофарм» Коніг Теймшард Штайр-Нашагел AG, Вейдінг Клайн-Технолоджі Штайр-Нашагел AG, 118  
За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «Валартін Фарма» м. Київ, вул. Котельницька 1, 04 90

Інформація призначена для медичних фахівців та не є метою для розповсюдження на широкій аудиторії. Інформація з відомої невідомою. Інформація не є рекомендацією для самолікування.

# Эффективность глицирризина в лечении заболеваний печени

Продолжение. Начало на стр. 30.

За период наблюдения (13 лет) ЦП развился у 28% пациентов, получавших препарат, и у 40% – контрольной группы ( $p < 0,002$ ), а ГЦК – у 13 и 25% соответственно.

Антиканцерогенный эффект глицирризина был продемонстрирован в исследовании Y. Agase и соавт. [26]. 84 пациента с ХВГС без ЦП получали SNMC по 100 мл ежедневно в течение 8 недель, а затем 2-7 раз в неделю в течение 2-16 лет (в среднем 10,1 года). 109 больных контрольной группы никакого лечения не получали по причине невозможности обеспечить регулярное внутривенное введение препарата. Через 10 лет терапии глицирризином кумулятивная частота ГЦК в группе больных, получавших SNMC, составила 7 против 12% в контрольной группе, через 15 лет – 12 и 25% соответственно. Уровень АЛТ нормализовался у 30 из 84 пациентов (35,7%), получавших SNMC, по сравнению с 7 из 109 (6,4%) пациентов контрольной группы. Авторы отмечают низкую частоту выявления ГЦК у пациентов с нормальным уровнем АЛТ. Случаев прекращения лечения в связи с побочными эффектами препарата не было.

В аналогичное по дизайну исследование K. Ikeda и соавт. были включены 244 пациента с ХВГС, у которых ранее не получен ответ на лечение ИФН. Длительность приема глицирризина варьировала от 6 лет и больше. 102 пациента, которые не получали какого-либо лечения, составили контрольную группу [27]. Авторы выявили, что глицирризин значительно снижает риск развития ГЦК. В группе пациентов, получавших препарат, ГЦК развилась у 13,3% через 5 лет и у 21,5% – через 10 лет от начала проведения исследования. В контрольной группе эти показатели были выше в 1,6-2 раза (26 и 35,5% соответственно;  $p = 0,02$ ). Сопоставимые результаты продемонстрированы и в других исследованиях, преимущественно у тех пациентов, у которых в результате приема глицирризина нормализовался уровень АЛТ [25, 28].

Большинство авторов пришли к выводу, что залогом успешного лечения глицирризином является оптимальное соотношение «риск/польза». Наиболее основательное исследование в отношении фармакокинетических свойств глицирризина было проведено T.G. van Rossum и соавт. при участии 35 пациентов с ХВГС, которым были выполнены одна и несколько инъекций препарата [29]. Глицирризин назначали в дозе 80, 160 или 240 мг 3 р/неделю или 200 мг 6 р/неделю в течение 4 недель. Фармакокинетика препарата изучалась в течение 24 ч после введения в 1-й день и после 14-го дня лечения. Определение уровня глицирризина проводили при помощи жидкостной хроматографии. Авторы не выявили принципиальных различий в объеме распределения препарата в 1-й и 14-й день введения

ни для одной из применяемых доз, за исключением дозы 200 мг на 14-й день лечения (площадь под кривой, характеризующей динамику концентрации препарата в крови, была больше, чем в 1-й день). Авторы сделали вывод о том, что фармакокинетические показатели глицирризина у японских и европейских пациентов являются сопоставимыми, а кумуляция препарата после 2 недель лечения развивается лишь при применении дозы 200 мг 6 раз/неделю.

Поскольку на сегодняшний день отсутствуют доказательства того, что пол, возраст, вирусная нагрузка, индекс массы тела (ИМТ), уровень АЛТ до лечения, выраженность воспаления или наличие фиброза могут быть предикторами ответа на лечение глицирризином, их не следует использовать для выбора дозы препарата. Единственным доводом в пользу применения более высоких доз препарата являются результаты исследования K. Yasuda и соавт., в котором было показано, что более высокие дозы SNMC (100 мл ежедневно) обеспечивают менее частое и менее значимое повышение уровня трансаминаз после окончания лечения [30].

H. Orlent и соавт., проанализировав эффективность глицирризина при различной кратности введения препарата в неделю и продолжительности лечения, пришли к выводу, что оптимальным является назначение препарата 5-6 раз в неделю в течение как минимум 26 недель [24, 31]. Подтверждают это результаты исследований, в которых продемонстрирована связь между длительностью применения глицирризина и частотой нормализации уровня трансаминаз: наибольший показатель (35,7%) был отмечен в исследовании, в котором продолжительность лечения составила 2-16 лет (в среднем 10,1 года) [26].

Длительность периода от начала лечения до снижения уровня трансаминаз колеблется от 2 дней до 2 недель [22, 24], а частота нормализации уровня АЛТ – от 10 до 35,7% [22, 23, 26]. В связи с этим оценку эффективности глицирризина следует проводить не раньше чем через 2 недели терапии.

Во всех многолетних исследованиях, которые были указаны выше, препарат вводили внутривенно. Как и сейчас, в большинстве случаев глицирризин назначали в виде раствора для инфузий, а инфузия проводилась струйно медленно в течение 3-5 мин, что давало пациентам возможность получать лечение амбулаторно [31]. Однако для того, чтобы сделать лечение более удобным или более эффективным, использовали и другие способы введения препарата.

Так, с целью повысить эффективность терапии глицирризином N. Tanaka и соавт. комбинировали введение препарата с флеботомией. 36 больным каждый раз перед введением глицирризина выпускали 60 мл крови до тех пор, пока уровень ферритина не снижался до 20 нг/мл [32]. После этого гемозксфузии проводились периодически для поддержания

уровня ферритина на достигнутом уровне. В контрольной группе 36 пациентов получали только глицирризин. Дозы препарата, которые получали пациенты обеих групп, варьировали от 111 до 127 мл в неделю. Авторы выявили, что у пациентов, которым выполнялись флеботомии, наблюдалось более выраженное снижение активности трансаминаз (однако разница не была статистически значимой).

В исследовании S. Xianshi и соавт. глицирризин назначали в дозе 7,5 мг в капсулах 2 р/день в течение 30 дней пациентам с острым гепатитом В и 90 дней – с хроническим гепатитом В. Сероконверсия из HBeAg (+ve) в анти-HBe развилась у 15% больных и из HBsAg в анти-HBs – у 25%. Ни одного случая сероконверсии в контрольной группе не зарегистрировано [33].

Кроме этого, есть опыт назначения глицирризина в виде суппозиторий (300 мг) в течение 12 недель 13 пациентам с ХВГС. В контрольной группе препарат вводили внутривенно. Авторы установили, что независимо от пути введения препарата эффективность лечения была аналогичной [34].

Независимо от способа введения препарата, его переносимость можно охарактеризовать как хорошую. Тот факт, что пациенты получали лечение глицирризином на протяжении многих лет, говорит сам за себя. К примеру, в исследовании H. Kumada и соавт. из 261 больного, получавшего препарат в течение более чем 10 лет, выбыло только 7 человек (2,8%), в то время как из контрольной группы, не получавшей лечения, – 19 (9%). Если побочные эффекты и встречались, они носили четко выраженный дозозависимый характер и чаще проявлялись у пациентов с ЦП.

К нечастым, но специфичным для глицирризина побочным эффектам следует отнести ПА [12]. Его развитие связано с основным механизмом терапевтического действия препарата, а именно влиянием на 11 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола [35]. Последний стимулирует минералокортикоидные рецепторы, что, собственно, и приводит к развитию ПА. ГЦ обладает меньшей способностью стимулировать рецепторы, нежели его метаболиты. Возможно, этим объясняется тот факт, что ПА развивается чаще при пероральном приеме препарата, чем при внутривенном его введении.

Исходя из результатов, полученных в нескольких клинических исследованиях, риск возникновения ПА зависит от дозы глицирризина и индивидуальной чувствительности организма к препарату, поскольку развивается только у небольшой части пациентов, получавших сопоставимые дозы глицирризина. Так, T.G.J. van Rossum и соавт. указывают, что ПА развивался в незначительном числе случаев, чаще у пациентов, принимавших SNMC в дозе 1200 мг в неделю, по сравнению с больными, принимавшими препарат в дозе 720 мг

У всех пациентов симптомы ПА были выражены незначительно и исчезали без специального лечения [36].

Наиболее часто ПА манифестирует повышением артериального давления (АД). Этот побочный эффект чаще развивается у пациентов, которые ранее имели артериальную гипертензию (8,7% при введении глицирризина 5 раз в неделю и 1% – 3 раза в неделю). Следует отметить, что впервые выявленное повышение АД было зарегистрировано только у 4,3 и 5% больных, которым вводили препарат 3 раза и 5 раз в неделю соответственно [25]. К более редким проявлениям ПА относятся развитие гипокалиемии, головная боль, парестезии.

В целом побочные эффекты глицирризина более выражены и развиваются чаще у больных ЦП, поскольку они имеют предрасположенность к задержке жидкости в организме. Большинство авторов акцентировали внимание на необходимости мониторинга развития симптомов ПА, которые легко и безопасно можно устранить с помощью назначения антагонистов альдостерона (спиронолактона). Y. Agase и соавт. отмечали умеренную гипокалиемию ( $< 3$  мэкв/мл) у 9 (11%) пациентов и повышение АД ( $> 160/90$  мм рт. ст.) у 3 (4%) из 84 пациентов, которые получали SNMC в дозе 1400 мг в неделю на протяжении 15-20 лет [26]. В связи с этим авторы рекомендуют для профилактики развития ПА не использовать SNMC в дозе более 1200 мг в неделю.

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют рассматривать глицирризин как препарат, обладающий доказанными гепатопротекторным, противовоспалительным, антифибротическим и антиканцерогенными эффектами. Ключевыми моментами, определяющими эффективность лечения, являются 5-6-кратное введение препарата в неделю и достаточная продолжительность лечения (до 6 мес). Более длительное использование глицирризина улучшает отдаленные результаты терапии, а более высокие дозы препарата снижают частоту и степень повышения уровня трансаминаз в случае окончания лечения.

## Литература

1. Глицирризиновая кислота в лечении заболеваний печени // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – № 2(35). – С. 49-54.
2. Akao T., Hattori M., Kanaoka M., Yamamoto K., Namba T., Kobashi K. Hydrolysis of glycyrrhizin to glycyrrhetyl monoglucuronide by lysosomal beta-D-glucuronidase of animal livers. *Biochem Pharmacol*, 1991; 41: 1025-1029.
3. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res*, 2008 Jun; 22(6): 709-724.
4. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y. et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci*, 2002 Aug 1; 47 (8): 1775-1781.
5. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е. Глицирризин в лечении ХВГ // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 4. – С. 39-41.
6. Kase Y., Saitoh K., Ishige A., Komatsu Y. Mechanisms by which Hangeshashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol Pharm Bull*, 1998 Dec; 21 (12): 1277-1281.
7. Takei H., Baba Y., Hisatsune A. et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappa-B activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J Pharmacol Sci*, 2008 Mar; 106(3): 460-468.
8. Matsui S., Matsumoto H., Sonoda Y. et al. Glycyrrhizin and related compounds downregulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int Immunopharmacol*, 2004 Dec 15; 4(13): 1633-1644.
9. Yuan H., Ji W.-S., Wu K.-X. et al. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2006 Jul 28; 12(28): 4578-4581.
- ...
36. Van Rossum T.G.J., de Jong F.H., Hop W.C.J. et al. Pseudo-aldosteronism induced by intravenous glycyrrhizin treatment of chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 16: 789-795.

Полный список литературы находится в редакции.







**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; **И.Н. Скрыпник**, д. мед. н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава; **Т.Д. Звягинцева**, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

# Новости мировой гепатологии-2018

По итогам Международного гепатологического конгресса ILC-2018, 11-15 апреля, Париж, Франция

Весной в Париже на базе выставочного центра **Porte de Versailles** проходили **Международный гепатологический конгресс и 53-е заседание Европейской ассоциации по исследованию печени (EASL)**. В работе конгресса приняли участие **9848 делегатов из 119 стран мира**. Из Украины на конгресс прибыло **19 представителей медицинских вузов, академий последипломного образования, научно-исследовательских институтов, учреждений практического здравоохранения**. Из **2867 заявленных докладов научным комитетом конгресса было отобрано 1732**, из них **177 устных и 1455 постерных**. Особого внимания, по нашему мнению, заслуживают доклады, краткое содержание которых приведено ниже.

## Неалкогольная жировая болезнь печени

Результаты 2-го года наблюдения участников многоцентрового исследования IIb фазы CENTAUR, в котором изучали эффективность лечения препаратом цениквивирок (CVC) взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) представил **V. Ratziu (Франция)**.

CVC – пероральный антагонист хемокинового рецептора CCR2/5, применяемый при фиброзе печени у взрослых пациентов с НАСГ. Антифибротическое действие препарата CVC имело значительное преимущество по сравнению с плацебо на первичной конечной точке 1-го года исследования, при этом отмечалась его хорошая переносимость. У большинства пациентов, у которых наблюдалось улучшение показателей при фиброзе >I стадии в течение 1-го года исследования, улучшение сохранялось в течение 2-го года приема CVC, причем лучший эффект наблюдался у лиц с прогрессирующим фиброзом.

**D. Haldar (Великобритания)** представил доклад «Частота и результаты трансплантации печени при НАСГ в Европе».

НАСГ все чаще считается показанием для трансплантации печени в Европе. Он не является независимым прогностическим фактором выживаемости после трансплантации, но пациенты старших возрастных групп имеют больший индекс массы тела (ИМТ) и большую вероятность трансплантации при сопутствующей гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Прогностические факторы реципиента и донора могут использоваться для стратификации потенциального риска при трансплантации, а также как информация для принятия решений о внесении в список ожидания.

**C. Caussy и C. Hsu (США)** установили наличие связи между метаболитом, полученным из микробиома кишечника, и общим генным эффектом в отношении стеатоза и фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Предыдущие исследования показали связь микробиома кишечника с НАЖБП. Авторами предпринята попытка определить, имеют ли метаболиты сыворотки, в особенности полученные из микробиома кишечника, общий генный эффект в отношении стеатоза и фиброза печени. Полученный из микробиома кишечника метаболит – 3-(4-гидрокси-фенил)лактат – имеет общий генный эффект в отношении стеатоза и фиброза печени и может служить биомаркером степени тяжести НАЖБП.

**A. Hammoutene, J. Lasselien (Франция)** показали, что нарушенная аутофагия в синусоидальных эндотелиальных клетках (LSEC) печени способствует развитию НАСГ и фиброза. Аутофагия – консервативный клеточный процесс, связанный с деградацией дисфункционального материала клетки. Пока не имеется сведений о роли аутофагии в LSEC при хронических заболеваниях печени. Установлено, что у пациентов с НАСГ нарушена аутофагия в LSEC. Интерлейкин-6 и фактор нероза опухоли (TNF), присутствующие в портальной крови пациентов с НАСГ, могут служить причиной такого процесса. Нарушение аутофагии в LSEC способствует развитию воспаления и фиброза печени

на ранних и поздних стадиях заболевания. Стимулирование эндотелиальной аутофагии может стать перспективной стратегией лечения при НАСГ.

**C. Caussy, C. Hsu (США)** изучили характер изменения в сыворотке содержания желчных кислот (ЖК), связанного с НАЖБП у близнецов, а дозозависимые изменения – с прогрессированием фиброза у пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией. Изменение спектра ЖК в сыворотке наблюдается на всех стадиях НАЖБП. Спектр ЖК в сыворотке не имел значительных различий при неалкогольном стеатозе и НАСГ, но был значительно нарушен при более тяжелых стадиях фиброза, а особенно при циррозе печени (ЦП).



Снижение экспрессии гена **MBOAT7** в печени при повышенном содержании инсулина в крови способствует развитию стеатоза (**M. Meroni, P. Dongiovanni, Италия**). Авторами показано, что вариант гена **rs641738 C>T** в мембраносвязанном О-ацилтрансферазном домене, содержащем 7 генов (**MBOAT7**), участвующий в перестройке ацильных цепей фосфатидилинозитола, повышает риск развития НАЖБП, воспаления и фиброза из-за более низкой экспрессии белка. Целью данного исследования была оценка регуляции экспрессии гена **MBOAT7** в печени и его влияния на накопление жира в печеночной ткани. Установлено, что повышенное содержание инсулина в крови снижает экспрессию гена **MBOAT7** в печени, который, согласно генетическим и экспериментальным данным, служит причиной развития стеатоза. Дальнейшие исследования необходимы для изучения механизмов связи между снижением насыщения фосфатидилинозитолом посредством гена **MBOAT7**, развитием стеатоза и воспаления печени.

**A. Canbay, D. Meise (Германия)**, опираясь на сведения масштабного исследования базы данных страхового медицинского обслуживания пациентов, доказали, что тяжелые сопутствующие заболевания требуют повышенных денежных расходов у пациентов с НАЖБП/НАСГ в сочетании с компенсированным ЦП.

НАЖБП/НАСГ являются частой причиной компенсированного ЦП в западных странах, что приводит к повышению заболеваемости и смертности. В данном исследовании изучались сопутствующие заболевания, смертность и расходы на медицинскую помощь среди пациентов Германии с НАЖБП/НАСГ после развития компенсированного ЦП.

Установлено, что пациенты с НАЖБП/НАСГ и сопутствующим компенсированным ЦП имеют высокую коморбидную нагрузку. Затраты на медицинскую помощь наиболее высоки в первый год после диагностики ЦП, в основном за счет оплаты стационарного лечения. За 5 лет совокупная средняя ежегодная стоимость медицинской помощи увеличилась на 132%. Необходима разработка новых методов терапии для улучшения результатов лечения пациентов.

Результаты исследования **R. Rosenblatt, A. Buckholz (США)** свидетельствуют о том, что нутритивная недостаточность повышает риск развития прогрессирующего фиброза у пациентов с диабетом и НАЖБП. НАЖБП – основная причина патологии печени в развитых странах. Исход заболевания при НАЖБП напрямую связан со стадией фиброза, причем при его прогрессировании повышается риск общей смертности и смертности из-за нарушения функции печени. Сахарный диабет, ожирение и возраст – доказанные факторы риска развития прогрессирующего фиброза при НАЖБП, однако имеется меньшее количество исследований по изучению влияния экономических факторов. Было подтверждено, что пациенты, испытывающие нехватку продовольствия, имеют повышенный риск развития ожирения и диабета. Цель данного общенационального репрезентативного опроса – изучить влияние нехватки продовольствия на развитие прогрессирующего фиброза у пациентов с диабетом и НАЖБП.

Продолжение на стр. 34.



**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; **И.Н. Скрыпник**, д. мед. н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава; **Т.Д. Звягинцева**, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Новости мировой гепатологии-2018

Продолжение. Начало на стр. 33.

альбумина для эффективного предотвращения развития органной недостаточности у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Согласно количественной метагеномной оценке, микробиом кишечника значительно изменяется при острой печеночной недостаточности на фоне хронической (ACLF), что связано со степенью тяжести ЦП (С. Sole, M. Llopis, E. Sola, Испания). ACLF – наиболее тяжелая форма ЦП, часто ассоциируется с бактериальными инфекциями, обусловленными составом эндогенной флоры. Исследованы изменения микробиома кишечника у больных ЦП в больших группах, охватывающих весь спектр заболеваний от компенсированного до острого декомпенсированного ЦП без ACLF и с ACLF. ЦП характеризуется выраженными изменениями микробиома кишечника, которые связаны со стадией заболевания. Разнообразие генов резко уменьшается на фоне развития ACLF. Количество видов *Enterococcus* коррелирует со стадией заболевания, особенно со стадией ACLF.

J.S. Vajaj (США), R. Idilman (Турция) доказали, что питание влияет на микробиоту кишечника и избирательно снижает риск госпитализации в международной когорте пациентов с ЦП. Относительное распределение смертей вследствие ЦП отличается в странах с высоким и средним уровнем жизни. При ЦП поражается микробиом кишечника, состояние которого также зависит от питания. Однако остается неясным влияние различных пищевых привычек на микробиоту кишечника и клинический исход. Результаты исследования, проведенного в США и Турции с участием пациентов с ЦП и здоровых лиц контрольной группы, подтвердили, что средиземноморская диета, а также употребление кофе, чая и шоколада связаны с более разнообразной микрофлорой кишечника, а также низким риском 90-дневной госпитализации.

### Алкогольное поражение печени

K.H. Thorhauge, M. Thiele, B.S. Madsen (Дания) изучали биомаркеры для диагностики и контроля воспалительной активности при алкогольной болезни печени (АБП).

M30 – новый биомаркер, который с высокой точностью способен диагностировать тяжелый алкогольный гепатит (АГ) на основе цитокератина-18, характеризующего апоптоз гепатоцитов. Была изучена корреляция между M30, ActiTest, соотношение аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также гистологической воспалительной активности у асимптоматичных пациентов с АБП. M30 и ActiTest давали возможность прогнозировать повышение степени воспаления печени, при этом соотношение АСТ:АЛТ не было значимым. M30 дает возможность выявить наличие тяжелого воспаления печени (оценка лобулярного воспаления 4-5 баллов) значительно лучше, чем ActiTest и отношение АСТ:АЛТ. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что M30 и ActiTest – перспективные биомаркеры для оценки субклинического алкогольного воспаления печени. M30 дает возможность обнаружить тяжелое воспаление печени с высокой точностью, его уровень экспоненциально возрастает для каждого класса воспалительной активности.

Коллектив авторов B. Aguilar-Bravo, D. Rodrigo-Torres, M. Coll, P. Mathurin, P. Sancho-Bru (Испания, Бельгия, США) изучал реакцию дуктулярных клеток на воспалительный профиль и увеличение содержания нейтрофилов при АГ. Дуктулярная реакция (DR) характеризовалась расширением протоков, состоящих из гетерогенной популяции клеток, которые содержат реакционноспособные желчные клетки и более незрелые факультативные клетки-предшественники печени (LPC). Авторы идентифицировали транскрипционный профиль DR клеток и показали, что

органные человеческие LPC, полученные от пациентов с циррозом, имитировали профиль экспрессии гена DR и улучшали воспалительный профиль нейтрофилов, указывая на их полезность в качестве модели для исследования DR. Эти результаты демонстрируют, что использование LPC может представлять новую стратегию для модуляции воспалительной реакции печени.

В докладе группы авторов M.G. Misas, A. Koutoumarakis, A. Hall (Великобритания) были представлены доказательства того, что количественная оценка фиброза с измерением пропорциональной площади коллагена является независимым предиктором краткосрочной и долгосрочной выживаемости у пациентов с АГ. Авторы тестировали способность количественно определять фиброз и прогнозировать клинические исходы у пациентов с АГ путем расчета пропорциональной площади коллагена.

В докладе N. Zakeri, D. Chatzidis, L. De Luca, N. Lazaridis (Великобритания) была представлена новая система оценки риска алкогольного рецидива после трансплантации печени по поводу АБП.

Авторы оценили прогностическую способность демографических переменных, связанных с алкогольной зависимостью, для определения риска рецидива и влияние рецидива на выживаемость после трансплантации печени у 187 пациентов за 2004-2013 гг. Докладчики выявили относительные факторы риска для оценки рецидива (RRFR), включающие историю абстиненции, диагноз зависимости, принятие диагноза, готовность к лечению, социальную сеть, злоупотребление наркотиками. Были исследованы результаты рецидива, а также 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после трансплантации печени.

Установлено, что молодой возраст реципиента был единственным предиктором для выявления алкогольного рецидива. В то же время алкогольный рецидив не оказал существенного влияния на выживание: 1-, 3-, и 5-летняя выживаемость после трансплантации печени составила 92, 90 и 84% по сравнению с коэффициентами выживаемости трансплантатов в Европе – 84, 78, 73% соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения всесторонней предварительной оценки, включающей физиологическую зависимость и оценку по RRFR, что могло бы способствовать лучшему выбору пациентов для трансплантации печени и улучшению результатов. Низкая частота рецидивов вследствие употребления алкоголя и высокая выживаемость в исследуемой ими когорте выгодно отличаются от данных литературы.

Дальнейшие исследования требуются для проверки критериев стратификации риска рецидива и оказания помощи в выборе трансплантации печени у пациентов с предыдущими алкогольными эксцессами.

D. Ciocan, C.S. Voican, L. Wrzosek (Франция) изучали структуру кишечной микробиоты и ее влияние на функционирование и гомеостаз ЖК у больных с АБП в зависимости от ее степени тяжести. Выявленные изменения в структуре и функциях микробиоты могут играть

Авторами на основе национального репрезентативного опроса установлено, что острая нехватка продовольствия увеличивала более чем в 3 раза риск развития прогрессирующего фиброза у пациентов с диабетом, учитывая другие факторы, которые могут сами по себе повысить риск развития фиброза. В данном исследовании подчеркивается важность учета экономических факторов при оценке пациентов с НАЖБП.

### Портальная гипертензия и цирроз печени

S. Piano (Италия) в докладе «Эпидемиология, прогностические факторы и исход бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с циррозом во всем мире» представил окончательные результаты глобального исследования, проведенного при поддержке Международного клуба асцита. Соответствующие различия в этиологии бактериальных/грибковых инфекций в мире обуславливают необходимость разработки различных стратегий эмпирической антибактериальной терапии в разных странах и на континентах. Кроме того, ожидая выхода новых антибиотиков, необходимо предпринять возможные меры для сокращения распространения бактериальной инфекции при ЦП.

A. Fernandez-Iglesias (Испания) представил новый подход к лечению портальной гипертензии (ПГ) и ЦП с использованием стволовых клеток. В доклиническом исследовании впервые показана эффективность и механизм действия трансплантации полипотентных стволовых клеток, извлеченных из плаценты человека, в качестве метода лечения прогрессирующего ЦП, а также ПГ. Полученные результаты дают возможность оценить вероятные положительные эффекты воздействия человеческих стволовых клеток у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

K. Brusilovskaya (Австрия) изложила результаты изучения воздействия на нисходящий сигнальный путь оксида азота (NO) у крыс с лигированными желчными протоками с целью лечения ПГ и фиброза печени. При цирротических изменениях печени искаженный сигнальный путь NO способствует прогрессированию ПГ. Увеличение доступности циклического гуанозинмонофосфата уменьшает внутрипеченочную резистентность, снижает портальное давление, а также улучшает функциональное состояние печени при фиброзе органа. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы могут быть возможным методом лечения ПГ при ЦП.

J.A. Quiles и M. Casulleras (Австрия) выявили, что окисленный альбумин, присутствующий у пациентов с декомпенсированным ЦП, вызывает воспалительную реакцию в лейкоцитах периферической крови через сигнальный путь p38/MAPK. Окисленный альбумин плазмы крови обуславливает воспаление в периферических иммунных клетках, что служит обоснованием для удаления и замены этих окисленных форм





роль в инициировании и прогрессировании ЦП и АГ через эффекты ЖК, влияющие на метаболизм печени.

Пациенты с ЦП и АГ имеют определенный пул ЖК со сдвигом в сторону гидрофобных и токсичных ЖК, которые могут быть ответственны за специфическую микробиоту кишечника, связанную с ЦП и АГ. И наоборот, микробиота также может изменить состав ЖК путем преобразования первичных ЖК, что приводит к порочному циклу между изменениями микробиоты и ЖК.

Группа авторов **J. Marc Brown, R.N. Helsley, S. Marshall (США)** сообщила о важной роли специфических микробных метаболитов в прогрессировании АГ. Механизмы, с помощью которых кишечная микробиота действует синергично с чрезмерным употреблением алкоголя, в значительной степени неизвестны. Кишечные метаболиты, такие как триметиламин (ТМА), образуются кишечными микробами и затем метаболизируются флавиноидсодержащей монооксидазой-3 (ФМО3) в печени для получения триметиламин-N-оксида (ТМАО). ТМА активирует провоспалительные сигналы через его рецептор, связанный с G-белком Taar5.

Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ повысилось содержание ТМА, в то время как экспрессия белка ФМО3 в печени у пациентов с АГ снижалась по сравнению с группой контроля.

Сделан вывод о том, что при АГ ось ТМА-ФМО3-ТМАО дисрегулирована. Модуляция микробного синтеза ТМА и/или прерывание провоспалительного действия ТМА на иммунные клетки могут быть новыми терапевтическими мишенями при АГ.

**C. Barrault, J.-F. Cadranet, C. Locher (Франция)** в своем докладе представили результаты 9-месячного лечения баклофеном 212 пациентов с АБП, ЦП и алкогольной зависимостью в 10 гастроэнтерологических центрах страны. На протяжении 9 месяцев лечения средняя доза баклофена составляла 75 мг/сут, максимальная доза – 260 мг/сут. Частота побочных эффектов (примерно 17%) была менее выражена у пациентов с ЦП. Не закончили лечение 5 пациентов из-за побочных эффектов и наступившей смерти. Предварительные результаты многоцентрового национального исследования показывают, что лечение баклофеном в комплексе с медико-психосоциальной помощью связано со значительным снижением потребления алкоголя через 9 месяцев даже у пациентов с тяжелой АБП. Переносимость баклофена была очень хорошей даже у пациентов с декомпенсированным ЦП. Авторы сообщают, что обновленные данные более длительного наблюдения (12 месяцев) будут представлены в апреле 2019 г.

Доклад **A. Castano-Garcia, C. Alvarez-Navascues, A. Gomez (Испания)** касался анализа влияния алкогольной абстиненции на риск развития ГЦК у пациентов с алкогольным циррозом печени (АЦП). Авторами было проанализировано данные 602 пациентов с АЦП (А/В по Чайлду – Пью), включенных в программу наблюдения за развитием ГЦК. Исследователи не отмечали различий вероятного развития ГЦК между соблюдавшими и не соблюдавшими абстиненцию пациентами.

Критерии развития ГЦК были следующими: мужской пол, возраст >55 лет, количество тромбоцитов <145×10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>, ИМТ=25-30 кг/м<sup>2</sup>, АСТ >45 МЕ/л, наличие предыдущих осложнений ЦП. Абстиненция не была связана с риском развития ГЦК. У пациентов, не прекративших употреблять алкогольные напитки, риск развития ГЦК был независимо связан с мужским полом, возрастом более 55 лет, уровнем тромбоцитов менее 145×10<sup>3</sup>/мм.

На основании проведенного исследования сделан вывод, что алкогольная абстиненция у пациентов с АЦП (А/В по Чайлду – Пью) не ассоциирована с уменьшением риска развития ГЦК. Факторами, ассоциированными с развитием ГЦК у пациентов с АЦП, являются пол, возраст, высокая степень печеночной дисфункции, которые были одинаковыми как у пациентов с абстиненцией, так и без нее. Эти результаты показывают необходимость ранней диагностики заболевания и разработки эффективных средств для профилактики развития ГЦК.

#### Аутоиммунные и холестатические заболевания

В докладе **J. Marin (Испания)** подчеркивается, что определение показателей метаболического профиля в поиске новых диагностических биомаркеров



может использоваться для диагностики первичного склерозирующего холангита (ПСХ), внутриспеченочной холангиокарциномы и ГЦК. У пациентов с ПСХ, который увеличивает риск развития внутриспеченочной холангиокарциномы (вХКЦ), прогрессирование болезни до этапа малигнизации часто остается недиагностированным. К тому же в некоторых случаях дифференциальный диагноз между вХКЦ и ГЦК затруднителен. Поскольку ранняя диагностика вХКЦ и ГЦК с помощью неинвазивных методов является сложной задачей, а анализ низкомолекулярных метаболитов с применением высокочувствительных методик служит основным информативным способом определения новейших биомаркеров, авторами исследованы различные сыровоточные метаболитические профили, которые могут использоваться для дифференциации вХКЦ, ПСХ и ГЦК.

Из крови больных вХКЦ, ПСХ и ГЦК, а также здоровых добровольцев были выделены экстракты, которые далее исследовались с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. В качестве растворителей использовались хлороформ/метанол и метанол. С применением указанных подходов было определено 438 метаболитов. Во всех группах сравнения отмечалась значительная разница некоторых компонентов, принадлежащих к различным химическим классам. Установлено, что уровни 151 метаболита на фоне ПСХ отличались от таковых контрольной группы, из них 49 (преимущественно фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин) существенно различались от соответствующих показателей у пациентов с вХКЦ. Алгоритм, включающий определение фосфатидилхолина (34:3) и гистидина, позволяет точно дифференцировать ПСХ от вХКЦ. Специфичность этого метода составляет 70%, чувствительность – 85%.

Концентрация 148 метаболитов значительно отличалась у пациентов с ГЦК по сравнению с контрольной группой. Из них 16 параметров (аминокислоты, сфингомиелин, диацилглицерол и триацилглицерол) существенно отличались от таковых у лиц с вХКЦ. Уровни 52 метаболитов были разными у больных вХКЦ и в контрольной группе, из них концентрация 4 аминокислот была различалась у больных вХКЦ и ГЦК. Алгоритм, включающий определение глицина и аспартамовой кислоты, давал возможность дифференцировать оба типа опухолей с чувствительностью 95%, специфичностью 65% и точностью 80%.

**F. Steinbach (Германия)** представил доклад о выделении нового фенотипа спонтанного ПСХ, который формируется у трансгенных мышей с Fos-регуляторным антигеном-2 (Fga-2) и отражает ключевые признаки заболевания. Фенотип спонтанного ПСХ определяли путем избыточной экспрессии Fga-2 – альтернативного компонента фактора транскрипции AP-1, отвечающего за клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз. Fga-2 запускает дермальный фиброз и служит современной моделью системного склероза, поражающего кожу и легкие.

Установлено, что на 11-й и особенно на 16-й неделе у мышей развивался фиброз III-IV стадии с выраженной перипортальной дуктулярной пролиферацией, окруженной полосой соединительной ткани. При окрашивании сириусом красным у трансгенных мышей с Fga-2 было повышено количество коллагена в 5 раз по сравнению со значениями у контрольных немутантных особей, что коррелировало с распределением коллагена. Фиброз у трансгенных мышей с Fga-2 характеризовался выраженной инфильтрацией иммунными клетками, которые окружали активно пролиферирующие дуктулярные элементы, активно экспрессирующие интегрин αvβ и активатор TGFβ1. Аналогичные изменения установлены у больных ПСХ.

Сделан вывод, что Fga-2 – ведущий фактор транскрипции, который обуславливает экспрессию фиброгенного

гена. Кроме кожи и легких, чрезмерная экспрессия индуцирует стремительно прогрессирующий билиарный фиброз, аналогичный ПСХ. Подобные экспериментальные модели могут использоваться и для оценки антифибротической терапии при ПСХ.

Оценка снижения риска смерти и трансплантации на фоне терапии безафибратом с применением шкал UK-PBC и Global PBC у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и неполным ответом на прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК; исследование BEZURSO) была рассмотрена в докладе **C. Corpechot, A. Rousseau, O. Chazouilleres и соавт. (Франция)**. Авторским коллективом озвучены результаты первого плацебо-контролируемого исследования эффективности фибрата (агониста рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом) в лечении ПБХ. В исследовании приняли участие 100 пациентов с ПБХ и неполным ответом на лечение УДХК. В сравнении с плацебо и УДХК лечение безафибратом в комбинации с УДХК обеспечивало существенное снижение риска трансплантации печени и смерти по обоим шкалам (UK-PBC, Global PBC).

В докладе **A. Tanaka, A. Komori, M. Abe и соавт. (Япония)** приведен анализ эффективности традиционно используемых шкал Globe и UK-PBC для прогнозирования риска у пациентов с ПБХ, получавших безафибрат в дополнение к УДХК. Авторы исследовали эффективность показателей Globe и UK-PBC у пациентов, которые получали другие препараты, кроме УДХК. Длительность наблюдения составила 8,3±5,5 года. Установлено, что эти шкалы продемонстрировали заниженные ожидаемые показатели выживаемости без трансплантации по сравнению с реальными исходами заболевания. Исследователи пришли к выводу, что необходимо разработать новую систему оценки для прогнозирования исходов у больных, получающих новые препараты, например обетихоловую кислоту, в дополнение к УДХК.

**V. Vigneswara, N.T. Luu, M. Alfaifi и соавт. (Великобритания)** выступили с докладом «Подкожно введенные мезенхимальные стромальные клетки и угнетение активации сосудистого эндотелия – новый терапевтический подход к лечению холестатической болезни печени». Потенциально новый подход в терапии пациентов с воспалительными заболеваниями печени открывают мезенхимальные стромальные клетки, механизм действия которых изучался в эксперименте на мышах на модели ПСХ. Результаты показали, что в условиях холестатического поражения печени подкожное введение мезенхимальных стромальных клеток так же эффективно, как и внутривенное, обеспечивает выраженное противовоспалительное действие. Этот эффект опосредуется секретруемыми факторами, угнетающими активацию эндотелиальных клеток и снижающими проникновение воспалительных клеток в печень.

**L. Liao, K.M. Schneider, M. Frissen и соавт. (Германия, Китай, Швеция, Испания)** показали важное значение изучения взаимосвязи кишечника и печени в прогрессировании ПБХ у Mdr2-мышей. ПБХ тесно ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника, однако связь данной патологии с микробиоценозом кишечника и врожденным иммунным ответом неясна, что и стало предметом изучения интернационального коллектива авторов. Полученные в экспериментальных исследованиях данные показали: Mdr2-ассоциированный холестаз вызывает дисбиоз кишечника с транслокацией эндотоксина и бактерий в воротной вене и последующей активацией NLRP3 инфламмасом, что способствует повреждению печени.

Продолжение на стр. 36.



**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; **И.Н. Скрипник**, д. мед. н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава; **Т.Д. Звягинцева**, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

# Новости мировой гепатологии-2018

Продолжение. Начало на стр. 33.



Иммуномодулирующие механизмы новой желчной кислоты (24-нор-урсодезоксихолевой кислоты) были освещены в докладе **С.И. Zhu, N. Boucheron, C.D. Fuchs и соавт. (Австрия)**. Потенциальные модулирующие эффекты нор-УДХК на CD8 Т-клеточный иммунитет оценивали *in vitro* путем анализа пролиферации и дифференцировки, а также *in vivo* на модели вируса лимфоцитарного хориоменингита, индуцированного Т-клеточной иммунопатологией CD8, и на мышинной модели Mdr2 (Abcb4) ПСХ. Результаты исследований показали, что нор-УДХК имеет новый противовоспалительный механизм, влияющий на сигнальный путь mTOR и отличающийся от действия УДХК. Таким образом, нор-УДХК может представлять собой перспективный иммунометаболический препарат для лечения Т-зависимых воспалительных заболеваний печени.

**R. Taubert, N.T. Baerlecken, C. Lalanne и соавт. (Германия, Италия)** показали, что по сравнению с традиционными маркерами, используемыми в диагностике аутоиммунного гепатита (АИГ) у взрослых, диагностическая ценность определения аутоантител против Huntingtin-связанного белка 1 (HIP1R) выше. Целью данного исследования был поиск новых альтернативных маркеров АИГ, так как используемые в клинической практике ANA, SMA, LKM и SLA антитела не имеют высокой чувствительности и специфичности. Выявлено, что уровень антител к HIP1R у пациентов с АИГ 1 и 2 типа был значительно выше по сравнению с таковым у участников с другими заболеваниями печени ( $p < 0,001$ ).

Доклад **R. Charlotte, B. Annika, M. Krawchuk и соавт. (Германия)** носил название «Кишечник-специфическая делеция Abcg5/g8 приводит к перегрузке холестерином гепатобилиарной системы: патофизиология желчной липидной секреции». Известно, что перенасыщение желчи холестерином является первопричиной желчно-каменной болезни. Секреция холестерина в желчь происходит с помощью АТФ-зависимого транспортера ABCG5/G8, который экспрессируется в печени и тонкой кишке. В модели на мышах с инактивацией кишечного ABCG5/G8 транспортера и его функционированием в печени исследователи показали, что это приводит к перегрузке и гиперсекреции холестерина, а также к уменьшению концентрации желчных кислот, фосфатидилхолина и общих липидов в желчи без нарушений диеты. Ученые считают, что для определения адаптивных механизмов при селективном недостатке холестерина и оттоке фитостерола в кишечнике необходимы дальнейшие исследования.

Доклад **M. Harms, H. Van Buuren, W.J. Lammer и соавт. (Нидерланды, Франция, Великобритания, Италия, Канада, Бельгия, США, Испания)** «Лечение УДХК связано с длительной выживаемостью без трансплантации при ПБХ даже у пациентов без биохимических улучшений» резюмировал данные

проведенного ими исследования. Эффективность лечения УДХК в первую очередь оценивается по улучшению показателей щелочной фосфатазы и/или билирубина. Целью данного исследования было оценить взаимосвязь назначения УДХК с длительной выживаемостью без трансплантации у пациентов с ПБХ без улучшения данных биохимических показателей. Было обследовано 3902 пациента с ПБХ. Ученые доказали, что в данной когорте терапия УДХК увеличивает выживаемость без трансплантации независимо от улучшения биохимических показателей. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что УДХК может иметь дополнительные механизмы действия.

**A. Guillot и соавт. (США)** презентовали новую модель острого специфического повреждения билиарных клеток, которая помогла доказать ключевую роль циркулирующих моноцитов в развитии дуктулярной реакции и холестаза. Купферовские клетки являются популяцией печеночных макрофагов, в результате повреждения тканей они вместе с моноцитами играют основную роль в контроле воспалительных процессов и восстановлении тканей. Дуктулярные реакции, которые включают иммунную инфильтрацию, фиброгенез и пролиферацию холангиоцитов в портальных зонах печени, развиваются на фоне хронических заболеваний печени. Однако механизмы лежащих в основе повреждений и сам процесс регенерации остаются неясными, поскольку существует недостаточное количество способов моделирования специфических повреждений холангиоцитов.



Целью исследования было создать клеточно-специфическую модель, которая приводит к острой гибели клеток и позволяет изучить последующие иммунные реакции и регенеративные процессы в желчных протоках. Для реализации поставленной задачи авторами были выведены трансгенные мыши с экспрессией человеческого CD59 (hCD59) белка в Sox9-положительных клетках, что смоделировано с помощью тамоксифен-зависимой Cre-рекомбиназы. Введенный токсин интермедилин специфически прикреплялся к hCD59 и лизировал клетки-мишени. В качестве контроля использовались Cre-отрицательные hCD59-фланкированные одноплетные мыши. Купферовские клетки и моноциты определяли при помощи иммуногистохимического анализа с использованием anti-Clec4f, anti-Iba-1.

После введения тамоксифена наблюдалась сниженная экспрессия hCD59 в клетках желчных протоков. Введение интермедилина привело к специфичной гибели билиарных эпителиальных клеток у мышей трансгенной линии. В результате этого повреждение желчных протоков сопровождалось выраженным воспалительным процессом вокруг портальных зон, в основном за счет вовлечения GFP-положительных и Clec4f-отрицательных моноцитов, тогда как купферовские клетки не скапливались в поврежденных портальных зонах. Модель продемонстрировала, что снижение количества макрофагов редуцирует как

регенерацию билиарных клеток, так и портальный фиброгенез, а также аккумуляцию ЖК, хотя повреждение билиарных клеток было идентичным.

Авторами был сделан вывод о том, что мыши с hCD59-Sox9Cre – инновационная клеточно-специфическая ситуационная модель для изучения острого повреждения билиарных клеток и последующей регенерации клеток желчных протоков. Моноциты играют важную роль в запуске дуктулярных реакций и развитии холестаза.

**P. Munoz-Garrido (Дания)** в своем докладе убедительно доказал роль дерегуляции miR при холангиокарциноме (ХКЦ), приводящей к гетерогенности опухоли и резистентности к медикаментозному лечению. Известно, что характерным признаком ХКЦ является геномная гетерогенность, приводящая к терапевтической резистентности, тем не менее молекулярный механизм этого процесса остается неизвестным. Проведено облучение секвенированной РНК (miRseq) 212 замороженных образцов. В условиях моделирования *in vitro* проанализировано 18 образцов ХКЦ и линий неповрежденных клеток с интеграцией и дерегуляцией экспрессии miR и aberrантного гена. Проведен высокопроизводительный скрининг (HTS) >2700 вариантов miR первично неповрежденных холангиоцитов человека и клеток при ХКЦ с оценкой их роли в регуляции пролиферации и морфологической структуре. Использованы гемцитабинрезистентные клетки при ХКЦ для оценки значения miR в развитии резистентной к медикаментозной терапии формы заболевания.

Для дифференцирования экспрессии дерегулированного miR образцы тканей больных с ХКЦ были разделены: внутрпеченочные (вХКЦ, n=99), перипортальные (пХКЦ, n=10) и дистальные (дХКЦ, n=18), в том числе изучались прилегающие ткани (n=63) и неповрежденные участки в качестве контроля (n=23). Детерминация дерегулированного miR проводилась по общепринятым методикам (miRDeep/DESeq2). При сравнении с прилегающими тканями в опухолевых образцах определены 29 показательных miR. Оценивались корреляция aberrантно экспрессированного miR и система модели best fit для выборки miR с помощью HTS. Профили генной мутации и экспрессии клеток, пораженных ХКЦ, а также прилегающих неповрежденных тканей были проанализированы и интегрированы с miR. В наборе мимикрированных miR в качестве контроля использовались siAKT (сниженная пролиферация) и таурохолевая кислота (повышенная пролиферация). Морфологические изменения были определены с помощью окраски мембран флуоресцентным фаллоидином. Исследование неповрежденных холангиоцитов человека выявило 50 miR, которые значительно усиливали нормальную регенерацию, среди них уровень miR-26b был повышен при ХКЦ. При этом 35 miR значительно ингибировали клеточную пролиферацию и будут далее детально изучены как предполагаемые мишени ХКЦ.

Результатом исследования стало расширение существующих познаний о патофизиологии химиорезистентности, обусловленной miR, биологической и молекулярной гетерогенности ХКЦ. Дальнейший анализ, направленный на определение новых целевых точек приложения препаратов, продвинет биологическую значимость miR в терапевтическом аспекте изучения ХКЦ.

**C. Berasain (Испания)** остановился на ранее неизвестной роли амфирегулина в метаболизме ЖК и защите от холестатического повреждения печени.





Множество острых и хронических заболеваний печени ассоциируется с синдромом холестаза. Внутривнутрипеченочное накопление ЖК может привести к гибели гепатоцитов и холангиоцитов. В ответ на повреждение запускаются защитные и регенераторные реакции для восстановления архитектоники и функционирования печени. Однако следствием хронизации репаративной функции могут стать фиброз и канцерогенез. Глубокое понимание этих процессов необходимо для разработки гепатопротекторных стратегий, таких как антифибротическая и антинеопластическая терапия. Активация системы через рецепторы эпидермального фактора роста необходима для запуска регенерации после большинства экспериментальных повреждений печени, в том числе холестатических. Рецепторы эпидермального фактора роста могут быть активированы широким спектром факторов роста, в частности амфигулином (АР), который был определен как ключевой медиатор регенерации печени.

В исследовании изучена роль АР в холестатическом повреждении печени и, соответственно, регуляции экспрессии АР, а также синтеза ЖК. Используются две модели холестатического повреждения печени: лигирование желчного протока и введение альфа-нафтилизотиоцианата (АНИТ) мышам дикого типа (АР-ДТ) и АР-модифицированным (АР-М) мышам. Экспрессия АР изучалась в образцах печени пациентов с ПБХ и ПСХ, мышей и в культивированных клетках печени, подверженных действию ЖК; фарнезоид-Х-рецептормодифицированных мышей (FXR-М) после лигирования желчного протока. Цитопротекторные свойства АР оценивались в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Регуляция mPNC и белка АР была сильнее в печени пациентов с ПБХ и ПСХ (в гепатоцитах и холангиоцитах). Оральное введение ЖК мышам индуцировало экспрессию АР в подвздошной кишке и печени, а введение холестирамина снижало постпрандиальную гиперрегуляцию АР в подвздошной кишке и печени. У мышей типа АР-М наблюдались большая экспрессия *Sur7a1* и концентрация внутрипеченочных ЖК, чем у мышей АР-ДТ. Печеночная экспрессия АР была значительно усилена в группах с лигированием желчного протока и введением АНИТ мышам типа АР-ДТ. Более острым повреждением печени было у АР-М мышей. ЖК частично индуцировали экспрессию АР в культивированных клетках через FXR-рецепторы. После лигирования желчного протока у мышей FXR-М экспрессия АР в печени была ниже, чем у мышей FXR-ДТ. Лечение препаратами АР защищало культивированные клетки печени на моделях лигирования желчного протока от токсичности ЖК.



Исследователями сделан важный вывод о том, что АР участвует в физиологическом гомеостазе ЖК, оказывая гепатопротекторное действие, защищая печень от воздействия токсичных желчных кислот. Экспрессия печеночного АР активируется при холестазе, частично через FXR.

Международный опыт применения ведолизумаба (VDZ) для лечения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) был проанализирован в докладе **К. Williamson (Великобритания)**. Поскольку мишенями VDZ являются лимфоциты кишечника, которые также играют роль в патогенезе ПСХ, использование данного препарата для лечения ПСХ является довольно обоснованным. Доказана эффективность VDZ в лечении ВЗК, однако данных о его эффективности при сочетании

ПСХ/ВЗК недостаточно. Международной группой был проведен ретроспективный поиск пациентов с ПСХ, которые принимали VDZ для лечения ВЗК. Получены демографические данные и результаты анализов печеночных ферментов, а также информация об ответе на терапию при ВЗК, что позволило сравнить показатели до лечения, на 42-й день терапии и при последнем осмотре. В исследование не были включены больные, принимающие VDZ после трансплантации печени. Парный t-тест использовался для сравнения данных до и после терапии VDZ.

Больные (n=60; 37 (61,7%) мужчин; средний возраст – 30 лет (13-86 лет); средний возраст на момент установления диагноза ПСХ – 25 лет, от 9 до 62 лет) с сочетанием ПСХ/ВЗК получали терапию VDZ в 11 центрах Северной Америки и Европы. Из них 54 (90%) пациента имели классический ПСХ, 4 (6,7%) – ПСХ мелких протоков, 2 (3,3%) – оверлап ПСХ и АИГ, 15 (20%) – цирроз. У 40 (66,7%) больных имел место язвенный колит, у 15 (20%) – болезнь Крона, у 4 (6,7%) – неустановленное ВЗК, у одного – неизвестный подтип ВЗК. Сопроводительную терапию УДХК принимали 35 (58,3%) пациентов; 33 (55%) больных ранее получали препараты анти-TNF, у 21 (35,5%) такое лечение не проводилось, у 6 участников сведений о приеме анти-TNF не было.



Средняя длительность лечения VDZ составляла 363 дня (14-2609 дней). Прием VDZ был прекращен у 28 (46,7%) пациентов во время обследования, преимущественно из-за недостаточной эффективности, в 3 случаях – ввиду развития побочных реакций, еще в трех – в связи с другими причинами (комплаенс, неуверенность в необходимости лечения), в одном случае причина отмены схемы неизвестна.

Стартовая средняя активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2,38 раза превышала верхнюю границу нормы (1,82-2,98), на 42-й день – в 2,59 раза (1,93-3,24; p=0,32), а во время последнего обследования (когда пациенты все еще принимали VDZ) – в 2,76 раза (2,09-3,44; p=0,06 vs стартовая активность). Количество пациентов, у которых наблюдалось снижение уровня ЩФ в сравнении со стартовой активностью, составляло 43,9% на 42-й день, 59,9% – на момент последнего обследования, тогда как снижение активности ЩФ более чем на 40% отмечалось на 42-й день у 5,3% больных (8,8% на момент последнего обследования).

Установлено увеличение среднего показателя активности АЛТ: 61,6 МЕ/л (49,1-74,1) vs 79,8 МЕ/л (61,9-97,6; p=0,0078) при стартовом и завершающем обследовании соответственно. Подобная картина наблюдалась и в отношении АСТ: 56,9 МЕ/л (43,4-70,4) vs 71,9 МЕ/л (54,6-89,1; p=0,055).

У 44 больных имелись эндоскопические данные по наличию ответа на лечение. У 25 (56,8%) больных отмечалось улучшение, у 19 (43,2%), напротив, ухудшение состояния или отсутствие эндоскопических изменений. У 60% больных с наличием ответа на терапию уровень ЩФ во время последнего обследования по сравнению со стартовыми цифрами снизился. У пациентов, не ответивших на лечение, лишь в 42,1% случаев отмечалось снижение концентрации ЩФ, однако эти данные не достигли уровня статистической значимости (p=0,36).

Авторы пришли к выводу, что VDZ является эффективным препаратом для лечения пациентов с ВЗК и ПСХ/ВЗК. При этом изменений со стороны ЩФ не наблюдалось (была даже тенденция к росту уровня



ЩФ), активность АЛТ также незначительно повысилась, что объясняется проведением курса лечения по поводу ПСХ.

**F. Ravaioli (Италия)** выступил с докладом «Модель определения высокого риска развития варикозно расширенных вен пищевода, базирующаяся на измерении плотности селезенки: критерии Baveno VI и др.». Согласно рекомендациям Baveno VI, ФЭГДС можно не проводить пациентам с хроническим активным заболеванием печени (хАЗП), у которых плотность печени (ПП) <20 кПа, а количество тромбоцитов >150000/мм<sup>3</sup>. Определялась плотность селезенки (ПС) у пациентов с высоким риском развития варикозно расширенных вен (ВР ВРВ) и оценивалась безопасность критериев Baveno VI и ПС применительно к возможности избежать проведения эндоскопии.

Ретроспективно проанализированы данные 498 пациентов с хАЗП, которые с 2012 по 2016 год были направлены в территориальный центр. Всем пациентам с помощью транзитной эластографии оценены ПП и ПС, определено количество тромбоцитов и выполнена ФЭГДС. Проведены мультивариантный анализ и валидизация для определения роли ПС как прогностического фактора ВР ВРВ. Окончательные данные включали 54 случайно отобранных случаев и 129 случайно отобранных из базы контрольных пациентов (изначально – 100 и 398 случаев соответственно); валидационная выборка включила 46 случаев патологии и 123 контрольных случая.

В мультивариантном анализе ПС (относительный риск – ОР=1,108; 95% доверительный интервал – ДИ=1,072-1,145), ПП (ОР=1,068; 95% ДИ=1,042-1,096), число тромбоцитов (ОР=0,985; 95% ДИ=1,979-0,993) и класс В по шкале Чайлда – Пью (ОР=3,066; 95% ДИ=1,654-1,692) являлись независимыми предикторами ВР ВРВ. С целью идентификации посредством использования ROC-кривых ПС наиболее точным показателем ПС для исключения ВР ВРВ (соответствует низкой вероятности (<5%) ВР ВРВ) была выбрана граница ≤46 кПа. Такое значение оценки ПС в исключении ВР ВРВ показало чувствительность 97,8% и специфичность 44,9%, NPV – 98,9%, LR – 0,05. Используя определенный критерий отсечения (≤46 кПа) или критерии Baveno VI, автор установил, что 36,7 и 21,7% пациентов валидационной когорты могли бы избежать ФЭГДС с вероятностью 1% ВР ВРВ в обоих случаях оценки. Комбинация определения ПС и критериев Baveno VI позволила бы избежать проведения ФЭГДС еще в 22,5% случаев по сравнению с использованием критериев Baveno VI без оценки ПС, таким образом достигнув показателя отсутствия необходимости проведения ФЭГДС 44,2% с вероятностью ВР ВРВ <5%.

Автор полагает, что ПС не является независимым предиктором наличия ВР ВРВ, но служит точным неинвазивным методом исключения ВР ВРВ, а в комбинации с критериями Baveno VI этот алгоритм может быть использован с высокой безопасностью для того, чтобы избежать значительного количества ненужных эндоскопических вмешательств.

**На международном конгрессе также были представлены новые клинические практические рекомендации EASL по лечению больных вирусным гепатитом С, по ведению пациентов с декомпенсированным циррозом печени, алкогользависимыми заболеваниями печени, гепатоцеллюлярной карциномой и вирусным гепатитом Е.**



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

# ЦЕНА СНИЖЕНА\*



## НОЛЬПАЗА®



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

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

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

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

За подробной информацией обращайтесь:

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

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



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

**Анджей Дабровски**, кафедра гастроэнтерологии и внутренней медицины, Медицинский университет г. Белосток, Польша;  
**Борут Стабуч**, кафедра гастроэнтерологии, факультет внутренней медицины, Медицинский центр Университета г. Любляна, Словения;  
**Леонид Лазебник**, кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, РФ

# Метаанализ эффективности и безопасности пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — PAN-STAR

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — распространенное заболевание, в основе развития которого лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, обуславливающий появление дискомфортных симптомов или осложнений. В соответствии с определением, приведенным в Монреальском консенсусе, диагноз ГЭРБ устанавливается при наличии характерных пищеводных и внепищеводных симптомов, которые пациент расценивает как дискомфортные (независимо от их продолжительности) [1]. Распространенность заболевания в индустриально развитых странах мира составляет около 20%. К развитию ГЭРБ в равной степени предрасположены лица обоих полов. От 20 до 40% лиц испытывают связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом симптомы как минимум ежемесячно, 12% — еженедельно, а 5% — ежедневно [1, 2]. Симптомы ГЭРБ влияют на многие аспекты жизни пациента, включая ее качество, физическое и психическое состояние, работоспособность [3]. Эпидемиологические доказательства свидетельствуют о том, что длительная персистенция симптомов ГЭРБ ассоциирована с развитием аденокарциномы пищевода [6].

Около 60% пациентов, которые обращаются за медицинской помощью к специалистам первичного звена здравоохранения по поводу тех или иных дискомфортных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, не имеют эндоскопически видимых поврежденных слизистой оболочки пищевода, в то время как у 35% больных выявляют эрозивный рефлюкс-эзофагит (у 75% из них — легкий, соответствующий категориям А и В согласно Лос-Анджелесской классификации, а у 25% — тяжелый, соответствующий категории С или D). У 5-11% пациентов с ГЭРБ могут развиваться различные осложнения, такие как стриктура, язва пищевода либо пищевод Барретта [7]. Современное лечение ГЭРБ подразумевает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые быстро и успешно подавляют продукцию соляной кислоты в желудке, что приводит к скорому облегчению имеющейся симптоматики и обеспечивает высокие показатели частоты заживления слизистой оболочки пищевода [8, 9].

Данный метаанализ 3 клинических исследований с аналогичными протоколами (все они имеют одно и то же название — PAN-STAR, Efficacy and safety of PANtoprazole in the treatment and SympTom relief in patients with gAstRoEsophageal reflux disease), далее именуемых в тексте исследованиями PAN-STAR, направлен на дальнейшую оценку особенностей применения в клинической практике ИПП пантопразола (Нольпаза®).

## Цель

Первичная цель исследований PAN-STAR заключалась в определении эффективности лечения пантопразолом в дозе 40 мг и оценке влияния длительности такой терапии на контроль симптоматики у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). Вторичная цель исследований заключалась в установлении влияния лечения на качество жизни пациентов с ЭРБ и НЭРБ. Также был выполнен анализ нежелательных явлений, возникавших на фоне лечения пантопразолом.

Исследования были спонсированы фармацевтической компанией KRKA. Однако KRKA не финансировала выполнение данного метаанализа.

## Материал и методы

В 3 клинических исследованиях PAN-STAR, которые были положены в основу этого метаанализа, в целом приняли участие 252 взрослых пациента с ГЭРБ. Первый пациент был включен в исследование 1 ноября 2009 г., а последний — 6 декабря 2012 г. Все исследования представляли собой многоцентровые, проспективные открытые клинические испытания IV фазы, проводившиеся в 34 медицинских центрах Польши, Словении и Российской Федерации. На протяжении 4-8 недель (в зависимости от достижения критериев излечения) пациенты принимали пантопразол в форме гастрорезистентных таблеток (Нольпаза® производств KRKA, d. d. Novo mesto, Словения) в дозе 40 мг. Разжевывание либо дробление таблеток не допускалось — их следовало проглатывать целиком за один час до приема пищи, запивая водой.

На момент включения в исследование всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с целью верификации наличия либо отсутствия ЭРБ. Во время исследования не допускался прием пациентами любых медикаментов, которые потенциально могли повлиять на его результаты (сукральфат, мизопростол, H<sub>2</sub>-блокаторы, другие ИПП, кетоконазол, итраконазол). При необходимости пациентам разрешалось принимать антациды. В исследование не включались пациенты со злокачественными новообразованиями пищевода или желудка, нарушением почечной функции (уровень сывороточного креатинина >300 мкмоль/л), лица с положительным результатом анализа на наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пациенты с ГЭРБ, которые в течение 6 мес. предшествовавших включению в исследование, неэффективно лечились ИПП, пациенты с активной язвенной болезнью (язва желудка, двенадцатиперстной кишки) и пациенты, которые получали лечение ИПП, блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов, сукральфатом или мизопростолом за 30 суток или менее до первого визита. В рамках исследования было запланировано проведение 3 визитов:

• **неделя 0 (первый визит)** — всем пациентам выполнялась эндоскопия верхних отделов ЖКТ, в ходе которой устанавливалось наличие либо отсутствие ЭРБ. Все пациенты начинали лечение пантопразолом (Нольпаза®) в форме гастрорезистентных таблеток в дозе 40 мг/сут на протяжении 4 недель;

• **неделя 4 (второй визит)** — оценивалось выполнение критериев излечения: отсутствие основного симптома (изжоги или регургитации) в течение последних 7 сут перед контрольным визитом или его наличие (в легкой форме) в течение не более чем 1 дня за последнюю неделю перед контрольным визитом; при этом ни один другой симптом не должен был быть более выраженным, чем в начале лечения и не должен был расцениваться как тяжелый самим пациентом. Лечение пантопразолом прекращали у всех пациентов, которые достигли данных критериев излечения. Визит с целью повторной оценки ремиссии был запланирован через 4 недели после прекращения лечения у данной группы. У всех пациентов, которые не достигли критериев излечения на данном этапе, было продолжено лечение пантопразолом в дозе 40 мг/сут в течение последующих 4 недель;

• **неделя 8 (третий визит)** — окончание исследования. Во время этого последнего визита проводилось обследование пациентов в состоянии ремиссии, наступившей спустя 4 недели терапии, а также пациентов, получавших лечение пантопразолом в дозе 40 мг на протяжении 8 недель.

В анализ безопасности были включены данные всех 252 пациентов, в анализ эффективности — данные 249 пациентов (ввиду отсутствия данных о 3 пациентах). Степень тяжести симптомов оценивалась пациентами по балльной шкале от 0 до 3 баллов, где 0 означал отсутствие симптомов, 1 — легкие, редко возникающие симптомы; 2 — умеренно выраженные либо тяжелые симптомы; 3 — тяжелые симптомы. Общая тяжесть симптоматики оценивалась в виде суммарной балльной оценки (по шкале от 0 до 3 баллов для каждого симптома). Качество жизни, связанное с наличием ГЭРБ, оценивалось пациентами по шкале от 1 до 10 баллов, где 1 балл означал наихудшее качество жизни (состояние, значительно снижающее способность пациента осуществлять повседневную деятельность), а 10 баллов — высокое качество жизни (если ГЭРБ никак не влияла на повседневную жизнь пациента).

## Результаты

### Характеристики пациентов

Исследуемая популяция включала 96 (38%) мужчин и 156 (62%) женщин, средний возраст которых составлял 48,7±15,8 лет. Эзофагит степени А согласно Лос-Анджелесской классификации был выявлен у 92 (37%) пациентов, степени В — у 41 (16%), степени С — у 2 (1%). У 117 (46%) больных не было обнаружено каких-либо эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода. Грыжа диафрагмы была обнаружена у 114 (45%) пациентов, у 135 (54%) ее не было, а в отношении 3 (1%) пациентов такие данные отсутствовали.

В исследуемой популяции отмечались следующие признаки и симптомы ГЭРБ: у 247 (98%) пациентов — изжога, у 213 (85%) — регургитация, у 80 (32%) — дисфагия, у 114 (45%) — загрудинная боль, у 152 (60%) — боль в эпигастрии, у 152 (60%) — отрыжка, у 95 (38%) — тошнота, у 57 (23%) — кашель, у 4 (2%) — другие проявления заболевания. Ведущим симптомом считался тот, который пациент описывал как возникающий наиболее часто, наиболее дискомфортный и наиболее выраженный. При этом один пациент мог иметь 1 и более ведущих симптомов. Наиболее частым ведущим симптомом была изжога — ее отмечали 233 (92%) пациента, 150 (60%) пациентов в качестве ведущего симптома назвали регургитацию, 16 (6%) — дисфагию, 33 (13%) — загрудинную боль, 65 (26%) — боль в эпигастрии, 50 (20%) — отрыжку, 11 (4%) — тошноту, 11 (4%) — кашель, а 4 (2%) пациента — другие признаки. На момент начала исследования у 50 (20%) пациентов имел место только один ведущий симптом, у 108 (43%) — два ведущих симптома, у 76 (30%) — три ведущих симптома, у 11 (4%) — четыре ведущих симптома, а у 7 (3%) — пять ведущих симптомов.

### Оценка лечения

#### Пациенты, достигшие критериев излечения

Через 4 недели терапии критериям излечения соответствовали 110 (44%) пациентов из 249, а через 8 недель лечения — 164 (66%) из 249. При исключении из анализа пациентов с неполными данными, через 4 недели критериям излечения соответствовали 110 (45%) пациентов из 246, а через 8 недель лечения — 164 (70%) пациента из 234. У 15 пациентов не было достаточных данных, на основании которых могло быть установлено соответствие критериям излечения. Через 8 недель терапии критериев излечения достигало достоверно больше ( $p < 0,0001$ ) пациентов с эрозивным эзофагитом, чем пациентов с НЭРБ (рис. 1).

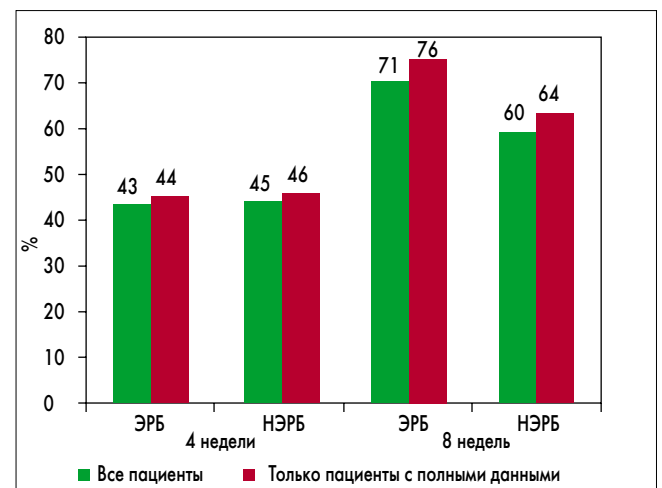


Рис. 1. Достижение критериев излечения у пациентов с ЭРБ и НЭРБ

### Суммарная балльная оценка тяжести ведущих симптомов

Согласно опросу 249 пациентов, на момент первого визита суммарная балльная оценка степени тяжести ведущих симптомов составила  $4,86 \pm 2,31$  (95% доверительный интервал — ДИ — 4,57-5,15); во время второго визита этот показатель составил  $1,11 \pm 1,45$  (95% ДИ 0,92-1,29) по оценке 245 пациентов, а при третьем визите он равнялся  $0,54 \pm 1,07$  (95% ДИ 0,4-0,67) согласно оценке 233 пациентов. Снижение суммарной балльной оценки степени тяжести ведущих симптомов являлось статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) в течение всего периода исследования, свидетельствуя о том, что пантопразол оказывал стойкое положительное влияние на тяжесть ведущих симптомов ГЭРБ на протяжении 8 недель лечения (рис. 2).

В группе пациентов в состоянии ремиссии, наступившей через 4 недели лечения (прекративших лечение через 4 недели), было продемонстрировано стойкое снижение суммарной балльной оценки тяжести ведущих симптомов при контрольном визите спустя 8 недель. Пациенты с ГЭРБ, получавшие терапию на протяжении 8 недель, достигали дальнейшего четкого снижения общего показателя степени тяжести ведущих симптомов через 8 недель лечения по сравнению с 4 неделями лечения (рис. 2). Суммарная балльная оценка степени тяжести ведущих симптомов в равной мере снижалась как у пациентов с ЭРБ, так и у больных НЭРБ.

### Отдельные симптомы

Средняя балльная оценка степени выраженности изжоги составила:

- $2,17 \pm 0,82$  (95% ДИ 2,07-2,27) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- $0,55 \pm 0,71$  (95% ДИ 0,46-0,64) во время второго визита (по оценке 245 пациентов);
- $0,26 \pm 0,54$  (95% ДИ 0,19-0,33) на третьем визите (по оценке 233 пациентов).

Средняя балльная оценка степени выраженности регургитации составила:

- $1,6 \pm 0,99$  (95% ДИ 1,48-1,73) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- $0,44 \pm 0,66$  (95% ДИ 0,36-0,52) во время второго визита (по оценке 245 пациентов);
- $0,26 \pm 0,57$  (95% ДИ 0,18-0,33) на третьем визите (по оценке 233 пациентов).

Ослабление симптомов изжоги и регургитации было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) в течение всего периода исследования. Это свидетельствует о том, что пантопразол также оказывал стойкое положительное влияние в течение 8 недель лечения. Наряду с такими симптомами, как изжога и регургитация, во время исследований PAN-STAR у пациентов также было отмечено достоверное уменьшение выраженности дисфагии, загрудинной боли, эпигастральной боли, отрыжки, тошноты и кашля.

### Суммарная балльная оценка степени тяжести симптоматики в целом

Суммарная балльная оценка степени тяжести всех симптомов составила:

- $8 \pm 4,14$  (95% ДИ 7,49-8,52) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- $2,03 \pm 2,42$  (95% ДИ 1,73-2,33) в ходе второго визита (по оценке 245 пациентов);
- $1 \pm 1,8$  (95% ДИ 0,76-1,23) во время третьего визита (по оценке 233 пациентов).

Снижение балльной оценки степени тяжести всех симптомов было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) в течение всего исследования. Это свидетельствует о непрерывном положительном влиянии пантопразола на выраженность всех симптомов в целом в течение 8 недель лечения (рис. 3).

В группе пациентов в состоянии ремиссии, лечение которых через 4 недели было прекращено, наблюдалось стойкое снижение

Продолжение на стр. 40.

Анджей Дабровски, кафедра гастроентерологии и внутренней медицины, Медицинский университет г. Белосток, Польша; Борут Стабуч, кафедра гастроентерологии, факультет внутренней медицины, Медицинский центр Университета г. Любляна, Словения; Леонид Лазебник, кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, РФ

# Метаанализ эффективности и безопасности пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — PAN-STAR

Продолжение. Начало на стр. 39.

балльной оценки степени тяжести симптоматики на контрольном визите спустя следующие 4 недели (уже без лечения). Пациенты с ГЭРБ, получавшие лечение на протяжении 8 недель, достигали четкого дальнейшего снижения суммарной балльной оценки степени тяжести симптоматики спустя 8 недель терапии по сравнению с 4 неделями лечения (рис. 3). Суммарная балльная оценка степени тяжести симптоматики в равной мере снижалась как у пациентов с ЭРБ, так и у больных НЭРБ.

## Влияние лечения на качество жизни пациентов

Средняя балльная оценка качества жизни составила:

- 4,65±2,06 (95% ДИ 4,4-4,91) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- 7,61±2,01 (95% ДИ 7,36-7,86) во время второго визита (по оценке 245 пациентов);
- 8,41±1,83 (АСІ: 8,18; 8,65) на третьем визите (по оценке 234 пациентов).

Средняя балльная оценка качества жизни постепенно повышалась до окончания исследования. Увеличение было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). Это свидетельствует о том, что пантопризол оказывал стойкое положительное влияние на качество жизни пациентов в течение 8 недель лечения (рис. 4).

В группе пациентов, у которых через 4 недели лечения наступила ремиссия и лечения которых было прекращено, продемонстрировано стойкое повышение качества жизни на контрольном визите спустя следующие 4 недели (уже без лечения). Пациенты с ГЭРБ, получавшие лечение на протяжении 8 недель, достигали четкого дальнейшего улучшения качества жизни через 8 недель лечения по сравнению с 4 неделями лечения (рис. 4). Качество жизни спустя 4 недели в равной мере повышалось у пациентов как с ЭРБ, так и с НЭРБ. Однако через 8 недель лечения было продемонстрировано достоверное различие в улучшении качества жизни ( $p < 0,05$ ) пациентов с ЭРБ в сравнении с пациентами с НЭРБ (рис. 5).

## Оценка безопасности

Критерием оценки безопасности служила общая частота нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного препарата

(нежелательные реакции). В анализ безопасности были включены данные всех 252 пациентов. В целом лечение пантопризолом в дозе 40 мг хорошо переносилось. Более чем у 90% пациентов в течение всего периода исследования не отмечалось каких-либо нежелательных явлений. Нежелательные реакции, имеющие причинную связь с приемом исследуемого препарата, развились у 18 пациентов (7,1%). Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись запор (5 пациентов, 2%), тошнота (4 пациента, 1,6%), флатуленция (3 пациента, 1,2%), гиперчувствительность (3 пациента, 1,2%) и головная боль (3 пациента, 1,2%). Лишь 4 пациента прекратили лечение после первого визита вследствие нежелательных реакций.

## Обсуждение

В ходе ряда многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований было продемонстрировано, что применение пантопризола в суточной дозе 40 мг в течение 4-8 недель является оптимальным режимом дозирования при НЭРБ и легкой/умеренной ЭРБ по сравнению с назначением  $H_2$ -блокаторов [10-14]. Эндоскопическое исследование подтвердило, что частота излечения была достоверно выше у пациентов, получавших терапию пантопризолом, по сравнению с теми, кто принимал  $H_2$ -блокаторы [10, 12, 15-19]. Пантопризол был одобрен в 2000 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения эрозивного эзофагита, ассоциированного с ГЭРБ. В настоящее время он применяется более чем в 100 различных странах мира [20].

Результаты исследований PAN-STAR подтверждают, что пантопризол в дозе 40 мг является высокоэффективным и безопасным в лечении ГЭРБ. В ходе анализа, в соответствии с исходно назначенным при рандомизации лечением (ITT-анализ), было установлено, что 44% пациентов достигли критериев излечения уже через 4 недели терапии, а еще после 4 недель лечения этот показатель увеличился до 66%. При исключении пациентов с неполными данными 110 (45%) пациентов из 246 удовлетворяли критериям излечения через 4 недели терапии и 164 (70%) пациента из 234 — через 8 недель лечения. Средний показатель балльной оценки общей тяжести симптоматики достоверно

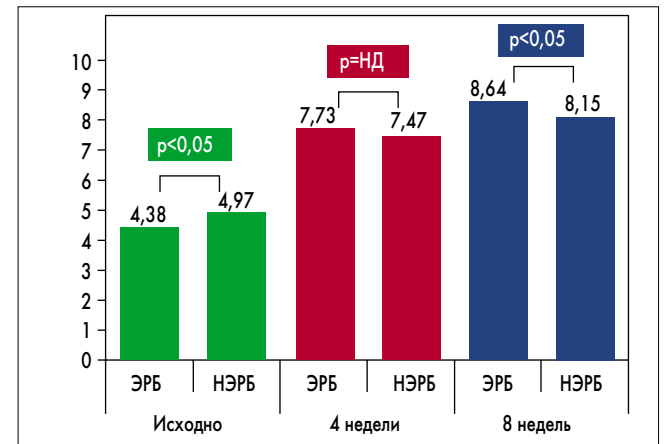


Рис. 5. Качество жизни пациентов с ЭРБ и НЭРБ

снижился через 4 недели лечения и в дальнейшем еще в большей степени — через 8 недель (включая 40% пациентов в состоянии ремиссии, которые прекратили лечение пантопризолом через 4 недели терапии). Средний показатель балльной оценки тяжести симптомов на момент включения в исследование составлял 2,03 (по шкале 0-3 балла) и 1,00 — через 8 недель. У 98,4% пациентов, получавших пантопризол на протяжении 4 недель, отмечалось значимое облегчение ведущих симптомов — средний показатель балльной оценки составил 1,11 балла. Через 8 недель лечения 93,6% пациентов сообщили о снижении среднего показателя балльной оценки ведущего симптома — он составил 0,54 балла. Оба периода лечения (4 и 8 недель) были ассоциированы со значимым улучшением качества жизни. На фоне лечения пантопризолом в дозе 40 мг в течение 8 недель было продемонстрировано стойкое облегчение симптоматики и повышение качества жизни пациентов с ГЭРБ. Это указывает на то, что пациенты с персистирующими симптомами ГЭРБ получают преимущество от увеличения продолжительности терапии до 8 недель. В то же время у пациентов, которые достигли критериев излечения через 4 недели терапии, не было обнаружено значимого усиления симптоматики и ухудшения качества жизни через 4 недели после прекращения приема препарата. Частота полного исчезновения симптомов через 4 и 8 недель, также как и показатели улучшения качества жизни, были ниже у пациентов с НЭРБ в сравнении с пациентами с эзофагитом. В ходе нескольких других недавних исследований сообщалось об аналогичных результатах. Возможно, это свидетельствует о том, что пациенты с НЭРБ представляют собой более гетерогенную популяцию, чем пациенты с ЭРБ [30, 31].

ИПП в целом очень хорошо переносятся, их применение редко ассоциируется с нежелательными реакциями. Наиболее частыми нежелательными эффектами лечения в этой группе лекарственных средств являются головная боль, тошнота, диарея, абдоминальная боль, утомляемость и головокружение [32]. В течение 1-го года лечения пантопризолом диарея наблюдалась у 4,5% пациентов, тошнота — у 2,7%, рвота — у 2,3%, а головокружение — у 1,8% [33]. В ходе проведенного в Великобритании пострегистрационного мониторингового исследования с участием 11 541 пациента было продемонстрировано, что пантопризол характеризуется благоприятным профилем переносимости: возникновении нежелательных явлений сообщалось лишь у 107 пациентов. Наиболее значимыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, головная боль и головокружение [34]. Недавно опубликованные данные продемонстрировали, что ежедневная поддерживающая терапия пантопризолом на протяжении вплоть до 15 лет, назначенная по поводу тяжелой кислотозависимой патологии, является эффективной и хорошо переносится. Индуцированная пантопризолом умеренная гипергастринемия не ассоциировалась с какими-либо значимыми изменениями слизистой оболочки желудка [35]. Результаты настоящего метаанализа согласуются с этими данными. Более чем у 90% пациентов не отмечалось каких-либо нежелательных явлений в течение всего периода исследования.

## Выводы

Результаты метаанализа клинических исследований PAN-STAR показывают, что терапия пантопризолом в дозе 40 мг ассоциирована с купированием симптомов у большинства пациентов с ЭРБ и НЭРБ. У пациентов, не достигших полного устранения симптомов, достоверно снизилась степень их тяжести. Более того, терапия пантопризолом (Нольпаза®) в дозе 40 мг значительно улучшала качество жизни пациентов и прекрасно переносилась в течение всего периода исследования. Таким образом, результаты этого метаанализа свидетельствуют о том, что прием пантопризола в дозе 40 мг 1 раз в сутки является эффективным и обоснованным с точки зрения переносимости вариантом терапии, направленной на облегчение симптоматики у пациентов с ГЭРБ.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Dabrowski A., Stabuc B., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease — PAN-STAR. *Gastroenterology Rev* 2018; 13 (1): 6-15.

Перевела с англ. Елена Терещенко

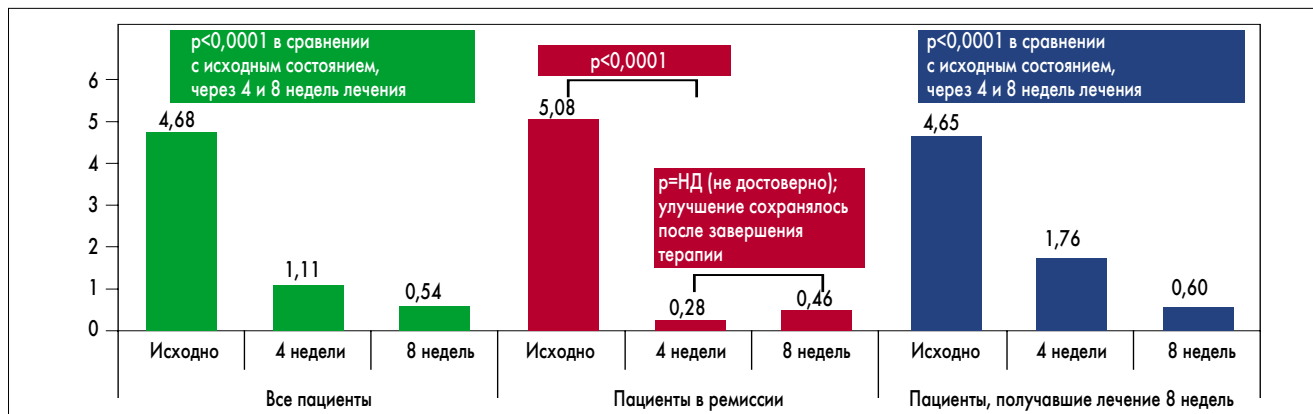


Рис. 2. Общая балльная оценка степени тяжести ведущих симптомов: сравнение между группами

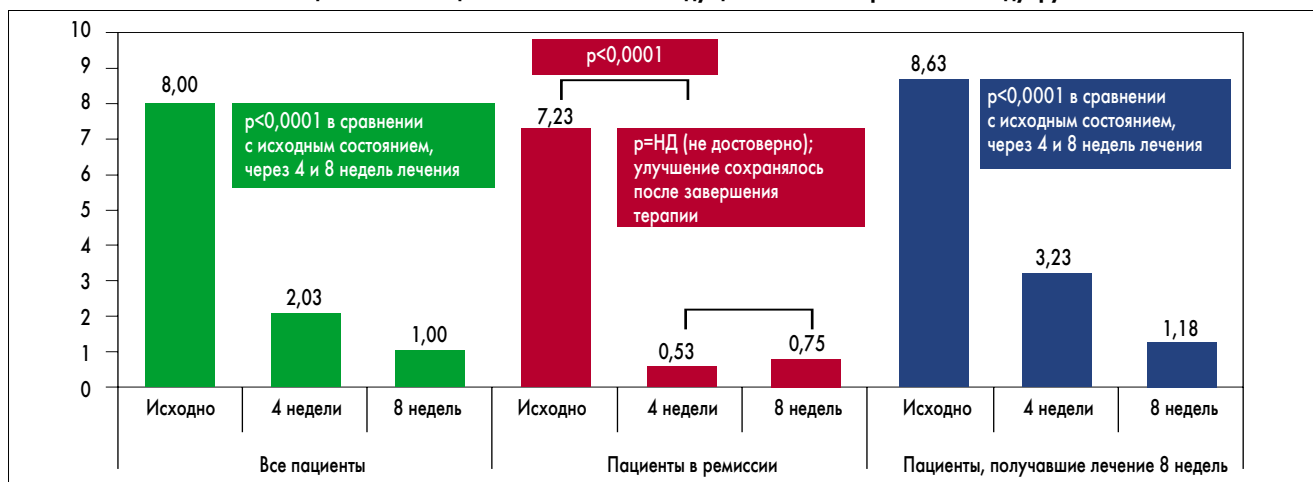


Рис. 3. Общая балльная оценка тяжести симптоматики в целом: сравнение между группами

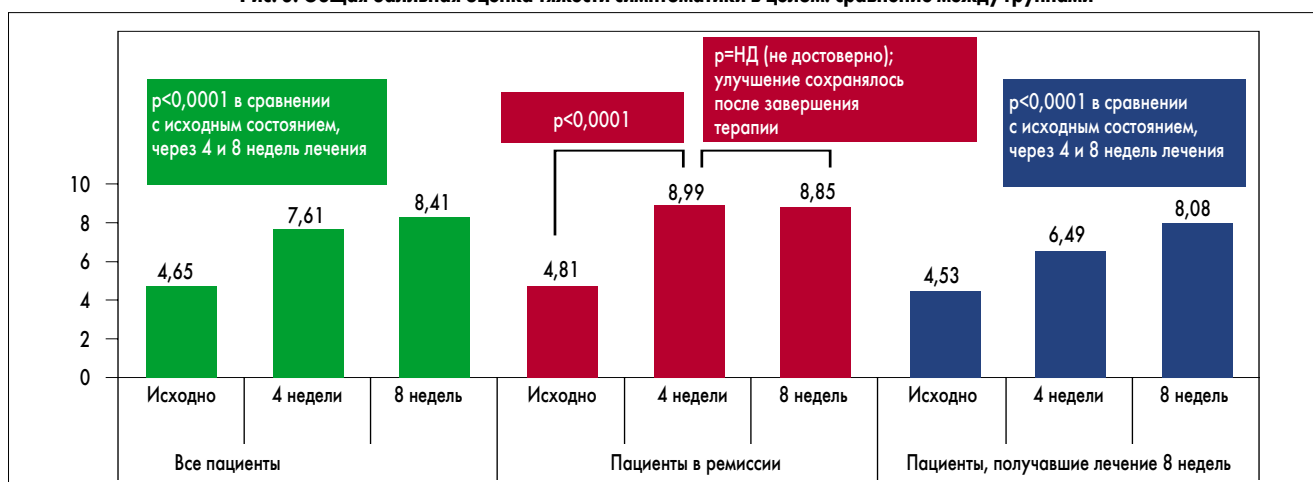


Рис. 4. Качество жизни: сравнение между группами





## Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту

У м. Києві 20-21 вересня відбувся захід, на який довго очікувала вітчизняна медична спільнота, – міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту». Ця масштабна подія об'єднала провідних експертів, фахівців та науковців у галузі онкології з США, Європи, Азії та України. Спеціалісти з усього світу зібралися задля того, щоб поділитися з колегами прогресивним науковим та практичним досвідом. Зарубіжні колеги провели не тільки класичний лекційний курс, а й унікальний захід – «живу хірургію», завдяки якому українські хірурги мали рідкісну можливість віртуально взяти участь в операціях і отримати відповіді на ті питання, що виникають безпосередньо у процесі оперативного втручання. Вже традиційно організатором конференції є Національний інститут раку (НІР) – провідна онкологічна, хірургічна та наукова установа країни. «Це, безумовно, важливий крок на шляху розвитку медицини в Україні, який дозволить удосконалити професійну майстерність та підвищити рівень знань українських лікарів у цій галузі онкології для досягнення світового рівня», – наголосила у своїй вступній промові директор НІР, доктор медичних наук Олена Олександрівна Колесник.



### Пухлини стравоходу та шлунка



З доповіддю «Сучасні тенденції та підходи в лікуванні раку стравоходу» відкрив роботу секції, присвяченої пухлинам стравоходу та шлунка, науковий співробітник НІР, кандидат медичних наук Павло Сергійович Крахмальов.

– Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC) та реєстру Globocan, у світі у 2018 р. вже зареєстровано 572 034 нових випадків раку стравоходу (РС), захворювання стало причиною смерті 508 585 осіб. Найвища поширеність РС спостерігається у країнах Азії та східної частини Африки. Станом на 2014 рік в Україні зареєстровано 1652 випадки РС, а, за прогнозами IARC, до 2035 року цей показник зросте і становитиме 1885 осіб. Варто зазначити, що серед первинних хворих лише 54,2% охоплено спеціальним лікуванням, із них 7,7% (127 пацієнтів) отримали лише оперативне лікування, а 11,8% (195) – комбіновану та комплексну терапію. Частота раннього виявлення РС (на I або II стадії) становить 47,5% (784 пацієнтів).

Сучасні підходи у лікуванні злоякісних новоутворень, у тому числі РС, розробляються за безпосередньої участі Національної онкологічної мережі США (NCCN). NCCN – це організація, що є некомерційним об'єднанням 27 провідних світових онкологічних центрів, яку створено для покращення якості та підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень. У 2016 році NCCN розробила протоколи лікування РС та стравохідно-шлункового з'єднання. Згідно з рекомендаціями NCCN, залежно від стадії та поширеності злоякісного процесу, а також його анатомічної локалізації пацієнту може проводитись оперативне лікування, хіміо- та радіотерапія або застосовуватись комбінація цих методик.

Для резектабельних пухлин стравоходу найбільш прийнятними є такі види операцій: езофагогастректомія за методикою Ivog Lewis (виконання лапаротомії, правобічної торакалотомії з внутрішньо-плевральним формуванням стравохідного анастомозу), за методикою McKeown (виконання торакалотомії та лапаротомії з формуванням цервікального анастомозу), малоінвазивні варіанти цих операцій (з виконанням торакоскопії та лапароскопії), трансхіатальна езофагогастректомія (лапаротомія з накладанням цервікального анастомозу) та робот-асистовані оперативні втручання. Загальна 5-річна виживаність після радикального хірургічного лікування становить 35%. Одним із видів паліативного хірургічного втручання,

який дедалі частіше виконується пацієнтам із нерезектабельними пухлинами стравоходу та середостіння, є стентування. Показаннями для проведення цієї операції є дисфагія, стравохідна норича, екстрастравохідна пухлина, яка спричиняє дисфагію чи ускладнена норичею.

Оперативне лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями можна також доповнити передопераційною неoad'ювантною хіміопроменевою терапією. Так, доведено, що у пацієнтів із плоскоклітинною карциномою ефективність хіміопроменевої терапії як мінімум еквівалентна такій хірургічного лікування. Водночас променева терапія як самостійна методика лікування є неефективною (L.M. Best et al., 2016). Передопераційна хімотерапія дозволяє збільшити кількість резекцій та 5-річну виживаність пацієнтів на 6% (B. Kidane, 2015). Проведення променевої терапії у хворих на рак верхньої третини стравоходу, які отримали сумарну вогнищеву дозу (СВД) опромінення >50 Гр, забезпечило повний регрес пухлини у 79,2% випадків, натомість у пацієнтів, які отримали СВД опромінення <50 Гр, цей показник становить 27,3% (S. Wang, 2006).

Таким чином, найбільш оптимальною схемою комбінованого лікування у хворих на РС є проведення дистанційної променевої терапії (СВД 50 Гр), системної чи внутрішньоартеріальної поліхімотерапії з наступним оперативним втручанням. Цю методику лікування успішно використовують у НІР.



Сучасні підходи в імунотерапії при поширеному раку шлунка розглянув завідувач відділення малоінвазивної хірургії, ендоскопії та інтервенційної радіології НІР, доктор медичних наук Андрій Володимирович Лукашенко.

– Рак шлунка (РШ) – найбільш поширена форма злоякісних новоутворень у країнах Азії, зокрема, в Японії та Південній Кореї. Проте ця онкологічна патологія часто зустрічається і в Україні, що зумовлює необхідність пошуку та розроблення сучасних схем діагностики та лікування РШ, адаптованих до реалій вітчизняної медицини. Варто зазначити, що в економічно розвинених країнах Азії, де впроваджено ефективні скринінгові програми, частота виявлення захворювання на ранніх стадіях вища порівняно з іншими країнами.

Раннє діагностування та визначення стадії РШ мають надзвичайно важливе значення для вибору тактики ведення пацієнта. Проте неінвазивні методи діагностики мають свої недоліки. Так, точність

ПЕТ-КТ, МРТ, КТ з контрастуванням становить у середньому 68%. У зв'язку з цим протягом останніх років почали широко використовувати лапароскопічне стадіювання пухлин шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Цей метод включено у рекомендації NCCN (2015).

Що стосується методик лікування, то, без сумніву, хірургічне лікування залишається золотим стандартом при злоякісних новоутвореннях шлунка. Проте слід пам'ятати, що важливим є не лише радикальне видалення пухлини та прилеглих до неї тканин, а й лімфодисекція, яка дозволяє збільшити 5- та 10-річну виживаність на 15-25%. Операції, виконані без лімфодисекції та у зменшеному обсязі, призводять до частих рецидивів пухлин. Найчастіше зонами повторного виникнення злоякісних новоутворень є кульця шлунка та дванадцятипалої кишки, парааортальні лімфовузли (T. Sano, 2007).

Слід зазначити, що у рекомендаціях NCCN (2015) РШ визнано агресивною формою злоякісних пухлин, при якій тільки хірургічне лікування не дає таких очікуваних результатів, як, наприклад, при колоректальному раку (КРР). У зв'язку з цим усі пацієнти з пухлинами стадії T2 за класифікацією TNM додатково потребують проведення неoad'ювантною хімотерапії. Остання як доповнення до радикального хірургічного лікування злоякісних новоутворень знижує ризик метастазування з 37 до 24% і збільшує медіану виживаності з 23 до 36%, а також підвищує частоту R0-резекцій та значно розширює можливості для виконання малоінвазивних хірургічних втручань (Cunningham, 2006). Водночас проведення ад'ювантної хімотерапії зменшує кількість рецидивів злоякісних новоутворень – з 29 до 19%, знижує частоту виникнення регіонарних метастазів – з 72 до 65% та практично не впливає на частоту виникнення віддалених метастазів (N Engl J Med, 2001).

Актуальним є питання стосовно лікування метастатичного РШ. Ще до недавнього часу такі хворі отримували тільки симптоматичну терапію. Проте використання сучасних препаратів, які досить добре переносяться пацієнтами, забезпечує збільшення середньої тривалості їх життя – з 4 місяців у хворих, які отримували тільки підтримувальну терапію, до 16 місяців у разі включення у схему лікування хімотерапії (A.D. Wagner, 2006).

У цьому контексті особливу увагу слід приділити канцероматозу при РШ. Канцероматоз може бути цитологічним, і його не можна візуалізувати під час макроскопічного дослідження органів черевної порожнини, але патологічні клітини визначаються

Продовження на стор. 42.

# Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту

Продовження. Початок на стор. 41.

в інтраперитонеальних змивах. У таких випадках встановлюється IV стадія РШ. При цьому поєднання ад'ювантної хіміотерапії та локальної перитонеумектомії покращує віддалені результати лікування та продовжує середню виживаність пацієнтів приблизно на 1,5 року. Водночас при канцероматозі P1, який визначається макроскопічно, ад'ювантна системна та інтраперитонеальна хіміотерапія практично не впливає на віддалені результати лікування.

Тривають дослідження з вивчення зв'язку певних генів з розвитком злоякісних пухлин шлунка. Результати цих досліджень допомогли б проводити лікування раку на молекулярному рівні. Проте вони потребують значних фінансових ресурсів, і поки що багато з них перебувають у стадії розробки.

Ще одним перспективним напрямом у лікуванні РШ зокрема та злоякісних новоутворень загалом є імунотерапія. На сьогодні ефективність анти-PD-1/PD-L1 терапії є доведеною. Використання препаратів цієї лінії забезпечує збільшення медіани виживаності. Проте перед онкологами постає ціла низка питань щодо імунотерапії при злоякісних новоутвореннях; наприклад, коли при РШ краще проводити імунотерапію – відразу після діагностування захворювання чи у разі неефективності інших видів лікування. У дослідженнях продемонстровано, що ці препарати краще призначати відразу. Це пов'язано з тим, що спочатку злоякісне новоутворення представлено одною групою генних мутацій, але коли пацієнт починає отримувати хіміотерапію та лікування таргетними препаратами, кількість варіантів генних мутацій у пухлині значно збільшується, що практично унеможливує використання специфічної імунотерапії (M. Jamal-Nanjani, 2015). Це зумовлює необхідність у пошуку інших підходів, які у майбутньому допоможуть покращити результати лікування хворих на РШ. Перспективним у цьому аспекті є також поєднання лікування таргетними препаратами та імунотерапії. Широко обговорюється можливість комплексного застосування імунотерапії та хіміотерапії. Серед онкологів немає однозначної позиції щодо використання таких комплексних методик, а даних клінічних досліджень, які б переконливо свідчили на користь їх ефективності, поки що недостатньо.

Таким чином, незважаючи на поширеність РШ та велику кількість досліджень, присвячених діагностиці та лікуванню захворювання, пошук оптимальної схеми лікування злоякісних новоутворень шлунка продовжується, а наявна терапія постійно вдосконалюється та доповнюється завдяки використанню новітніх, патогенетично та етіологічно обґрунтованих, технологій.



Доповідь «Рак шлунка, тактика лікування залежно від стадії» представив **завідувач відділення пухлин стравоходу та шлунка НІР, кандидат медичних наук Юрій Миколайович Кондрацький.**

– Для вибору тактики лікування та ведення пацієнтів із РШ надзвичайно важливе значення має правильне визначення стадії захворювання. Незважаючи на те що всіх лікарів навчають використовувати загальноприйнятну класифікацію TNM, у спеціалістів широкого профілю часто виникають деякі труднощі з правильним формулюванням діагнозу і, як наслідок, з адекватним визначенням стадії злоякісного новоутворення. При формулюванні діагнозу РШ та стадіюванні захворювання необхідно використовувати класифікацію TNM. Стадію захворювання обов'язково слід враховувати при виборі тактики подальшого лікування, адже відповідно до сучасних практичних рекомендацій злоякісні новоутворення шлунка стадії T2 та вище

обов'язково підлягають неоад'ювантній терапії. Слід зауважити, що пухлини, які проростають у серозну оболонку шлунка, належать до стадії T4a, якщо ж у суміжні органи і тканини, то – до стадії T4b.

Алгоритм діагностики та лікування РШ залежно від стадії чітко сформульований у практичних рекомендаціях NCCN. У більшості міжнародних рекомендацій вказано, що при підозрі на злоякісне новоутворення шлунка пацієнту насамперед слід провести ендоскопічне дослідження. Кваліфікація та досвід лікарів-ендоскопістів, наявність якісного обладнання, доступність цього дослідження є надзвичайно важливими для раннього виявлення пухлин ШКТ. Дедалі ширше використовуються ендоскопічні дослідження. За допомогою ендоскопії можна візуалізувати 5 шарів незміненої стінки шлунка, визначити протяжність ураження та інфільтрацію окремих шарів, розмежувати підслизову пухлину та новоутворення суміжної локалізації, оцінити стан періартеріальних лімфовузлів, виявити інвазію у суміжні органи і судини та з ймовірністю до 80% встановити глибину інвазії в межах слизово-підслизового шару. Перелічені фактори уможливають ендоскопічне видалення пухлини на ранніх стадіях раку (*carcinoma in situ*). При цьому частота лімфогенних метастазів становить 0%, частота локальних рецидивів – 5%, 5-річна виживаність – 95%.



Пацієнти з пухлинами стадії T1-T2 підлягають хірургічному лікуванню, а саме субтотальній чи проксимальній резекції шлунка, доповненій лімфодисекцією. Таким хворим перед оперативним втручанням обов'язково проводять діагностичну лапароскопію для уточнення стадії раку та визначення тактики подальшого лікування. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями стадії T2 і вище обов'язково проводять неоад'ювантну терапію, а також за необхідності – ад'ювантну. Це питання необхідно вирішувати на засіданні мультидисциплінарної комісії у складі хірурга-онколога, хіміотерапевта та радіолога. При пухлинах шлунка стадії T3 та вище рекомендована гастректомія. Варто зазначити, що спосіб подальшого відновлення безперервності ШКТ принципово впливає на віддалені результати лікування не має. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями стадії T4 та метастазами необхідно використовувати хіміотерапію. Існує багато схем такого лікування, проте жодна з них не є достатньо ефективною при онкологічних захворюваннях IV стадії. Тривалість життя таких пацієнтів становить від 5 до 12 місяців.

З найпоширеніших сьогодні схем хіміотерапії найвищу ефективність продемонструвала FLOT (*docetaxel + oxaliplatin + fluorouracil/leucovorin*). Використання цієї схеми порівняно з іншими збільшує 5-річну виживаність на 10%. Дедалі більшої популярності набуває «сендвіч-терапія», яка передбачає 4 цикли неоад'ювантної хіміотерапії, потім оперативне лікування з попереднім лапароскопічним стадіюванням, після чого за необхідності ад'ювантну хіміотерапію (2-4 цикли).

Ще однією методикою лікування РШ є внутрішньоочеревишна гіпертермічна хіміотерапія – HIPEC.

Цю терапію проводять пацієнтам із РШ стадії T4a за відсутності лапароскопічно та цитологічно підтвердженого канцероматозу. Проте її вплив на віддалені результати лікування у таких пацієнтів досі вивчають.

Узагальнюючи вищевикладене, можна зробити висновок, що правильне стадіювання РШ за класифікацією TNM за допомогою сучасних методів діагностики є визначальним для вибору оптимальної тактики лікування кожного конкретного пацієнта.

## Пухлини ободової та прямої кишки



Роботу секції, присвяченої пухлинам ободової та прямої кишки, розпочала **Олена Олександрівна Колесник**, котра представила доповідь «Сучасні тренди в хірургічному лікуванні колоректального раку». Доповідач звернула увагу на актуальність питання підходів у лікуванні раку ободової кишки.

Починаючи з 1986 року, відтоді як V. Heald впровадив у клінічну практику тотальну мезоректумектомію, галузь лікування раку прямої кишки почала активно розвиватися. Так, було розроблено протокол МРТ-стадіювання, протокол гістологічного дослідження, доведено переваги променевої терапії в комбінації з тотальною мезоректумектомією. З 2005 року розпочалось активне впровадження лапароскопії в лікуванні раку прямої кишки, а згодом доведено переваги хіміопроменевої терапії. У 2007 році у Швеції T. Holm, виконавши екстралеваторну тотальну мезоректумектомію, започаткував новий тренд у колоректальній хірургії.

Оскільки увага медичної спільноти була зосереджена в основному на раку прямої кишки, досліджень у галузі раку ободової кишки не так багато. Лише на початку 2007 року з'явилася концепція CME/CVL (полягає у повному видаленні мезоколону з центральним лігуванням судин), визначено переваги поліхіміотерапії (ПХТ) та розпочато проведення перших рандомізованих досліджень з лікування раку ободової кишки. Якщо у 1980-90-х роках рак ободової кишки вважали прогностично кращим за рак прямої кишки, то вже починаючи з 2007 року ситуація змінилась і пацієнти з пухлинами прямої кишки мали більш сприятливий прогноз. Останнім часом концепція CME/CVL викликає великий інтерес як методика, що знижує частоту локальних рецидивів і збільшує виживаність у пацієнтів із злоякісними пухлинами ободової кишки.

Останні зміни у класифікації TNM стосуються екстранодальних пухлинних депозитів, додатковими факторами негативного прогнозу є лімфоваскулярна, мікроциркулярна та периневральна інвазія злоякісних клітин. Європейський підхід до лімфодисекції передбачає видалення не лише лімфатичних вузлів, а й брижі, а також докладно описує ембріональний шар дисекції при мобілізації. Японський підхід до лімфодисекції при раку *in situ* передбачає виконання лімфодисекції в об'ємі D1, при стадії T1 – в об'ємі D2, при стадії T2 і вище – в об'ємі D3 з видаленням парааортальних лімфатичних вузлів. П'ятирічна безрецидивна виживаність як після відкритої, так і після лапароскопічної CME/CVL у змішаній групі пацієнтів із раком стадії T1-T3 становить 94% та порівнянна з такою при виконанні лімфодисекції в об'ємі D3 згідно з японською класифікацією. На жаль, така позиція доведена лише при пухлинах правої половини ободової кишки. Таким чином, західна і східна концепції резекції ободової кишки певною мірою подібні, проте акцентують увагу на різних аспектах оперативного втручання.

Доповідач також розглянула питання виконання CME/CVL при невідкладних оперативних втручаннях. Згідно з рекомендаціями Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES), у випадку дифузного калового перитоніту оптимальним є оперативне втручання, що дає змогу виконати damage-source control та забезпечує задовільний онкологічний об'єм. Бриджинг-терапія порівняно з невідкладним хірургічним втручанням потребує меншої кількості операцій із встановлення перманентної колостоми, більшої кількості первинних анастомозів, а також характеризується нижчою частотою ускладнень.



У своїй доповіді професор Tekkis Paris, Королівська клініка Марсден (м. Лондон, Велика Британія), зауважив, що частота первинних випадків місцевопоширеного раку прямої кишки та місцевопоширеного рецидиву досить висока. Це зумовлює необхідність у стандартизації підходів у лікуванні захворювання у різних клінічних ситуаціях. Клінічними ознаками, які свідчать про поширеність процесу, є біль у промежині, сідницях та нижніх кінцівках, що виникає внаслідок залучення нервів у патологічний процес. Обстеження такого пацієнта починають із пальцевого дослідження прямої кишки, виконують гнучку сигмоїдоскопію, що дозволяє визначити рухомість пухлини та її розташування відносно стінки кишки. Для визначення локалізації та поширеності пухлини використовують МРТ, для визначення відношення пухлини безпосередньо до тазу необхідно провести ПЕТ-КТ. З метою виключення метастазів уражень товстої кишки також виконують колоноскопію. Розроблено МРТ-класифікацію, яка передбачає поділ тазу на відділи та дозволяє визначити уражений відділ і, відповідно, обрати тактику хірургічного лікування.

Доповідач підкреслив, що тактику хірургічного лікування пацієнтів із місцевопоширеним раком прямої кишки має визначати мультидисциплінарна команда у складі хірурга, який спеціалізується на пухлинах ободової та прямої кишки, пластичного хірурга, уролога та гінеколога. Виконання резекції крижової кістки без участі нейрохірурга є безпечним лише на рівні S3 і нижче. Вживаність хворих після сакрумектомії становить 55%. Методики закриття дефекту промежини за допомогою перфоратора нижньої сідничної артерії (IGAR) та косою шкірно-м'язового клаптя прямого м'яза живота (ORAM) порівняно з іншими забезпечують кращі результати лікування. Серед протипоказань для оперативного втручання доповідь відзначив морбідне ожиріння, залучення у патологічний процес сідничного нерва та парааортальних лімфатичних вузлів.



Професор Nader K. Francis, Шпиталь Yeovil (м. Лондон, Велика Британія), представив доповідь «Трансанальна тотальна мезоректумектомія». У 2007 році Whiteford, Denk та Swanstrom вперше виконали ендоскопічне хірургічне втручання через анальний отвір (NOTES) – трансанальну ректосигмоїдектомію. Це поклало

початок розвитку цього напрямку колоректальної хірургії. Вже у 2010 році Sylla, Lacy та їх команда вперше виконали лапароскопічно-асистовану NOTES-трансанальну тотальну мезоректумектомію. Доцільність використання цієї методики зумовлюють хороша візуалізація під час оперативного втручання та прецизійне виділення прямої кишки в дистальному напрямку, більш чіткі краї резекції та нижча частота виконання резекції в об'ємі R1, вища якість видаленого препарату та збереження сфінктерного апарату. Ймовірність виконання повної чи майже повної тотальної мезоректумектомії при використанні трансанальної методики становить >96%, причому частота повної мезоректумектомії вища порівняно з такою при лапароскопічному підході, чисті краї резекції – у 2,4% випадків. Методика трансанальної тотальної мезоректумектомії є альтернативою, яка забезпечує хороші результати лікування у складних випадках. Зокрема, її доцільно використовувати у пацієнтів із морбідним ожирінням та чоловіків із низько розташованими пухлинами прямої кишки.

Однак при проведенні цього оперативного втручання для досягнення кращого результату необхідні спеціальне обладнання та специфічний інструментарій. Професор також наголосив на важливості спеціалізованих курсів та майстер-класів для хірургів, які прагнуть опанувати методику трансанальної тотальної мезоректумектомії. Він зазначив, що частота випадків ушкодження уретри та газової емболії корелює з рівнем володіння хірургом цією методикою.



Доповідь професора Andreas Shamiyeh (м. Відень, Австрія) була присвячена лапароскопічній лівобічній геміколектомії (ГКЕ) та лапароскопічній резекції сигмовидної кишки (РСК). Доповідач підкреслив важливість дотримання принципів хірургії прискореної реабілітації – ERAS. Зокрема, необхідність в адекватній гідратації пацієнта є обґрунтованою, питання ж про обов'язкове механічне очищення кишечника перед операцією досі залишається відкритим.

Особливу увагу професор Andreas Shamiyeh звернув на правильне укладання хворого на операційному столі з використанням пневмокомпресії нижніх кінцівок, що значно знижує частоту післяопераційних ускладнень. При лапароскопічній ГКЕ та РСК необхідно дотримуватися принципів SME/CVL та виконання оперативних втручань у правильних анатомічних просторах.

У доповіді продемонстровано технічні аспекти кожного етапу цих операцій, в основу яких було покладено досвід клініки. Найперше при ЛГКЕ та РСК перев'язують верхню брижову вену, що значно спрощує подальші маніпуляції. При проведенні лапароскопічних втручань медіальний доступ є найкращим із технічних причин, оскільки забезпечує адекватну візуалізацію анатомічних структур, а також з онкологічних міркувань, тому що саме цей доступ дозволяє повною мірою використати можливості «no-touch» методики. При мобілізації кишки увага приділяється збереженню симпатичної іннервації шляхом застосування низькочастотної енергії, особливо у молодих осіб. Для оцінки адекватності кровопостачання анастомозу використовують інтраопераційне введення індоціаніну зеленого. Після формування степлерного анастомозу рутинно проводиться гнучка ендоскопія для огляду місця анастомозу на предмет прохідності, кровотечі та дефектів. Обшивання степлерного анастомозу ручним швом не рекомендовано виробником степлерів, але у випадках, коли існують сумніви у герметичності анастомозу чи конгруентності тканин, можна використати цей хірургічний прийом. Водночас формування протективних ілеостом при проведенні лапароскопічних ЛГКЕ та РСК не показано.

Доповідь «Комбіноване лікування раку прямої кишки», підготовлену разом з Олександром Киреченком, Темпельська університетська медична школа (м. Піттсбург, США), представила Олена Олександрівна Колесник. Незважаючи на те що існує достовірна доказова база стосовно ефективності комбінованого лікування раку прямої кишки, в Україні комбіноване лікування злоякісних пухлин цієї локалізації проводиться лише у третині випадків. Променева терапія (ПТ) у поєднанні з тотальною мезоректумектомією забезпечує кращі результати. Крім того, доведено, що ефективність хіміопроменевої терапії (ХПТ) вища порівняно з ПТ. ХПТ підлягають пацієнти зі злоякісними пухлинами середньоампулярного та нижньоампулярного відділів прямої кишки. Згідно з рекомендаціями NCCN, тривалий курс ХПТ показаний при раку прямої кишки стадії Т3-Т4 N+, а короткий курс ХПТ показаний хворим із резектабельними пухлинами стадії Т2-Т3 із наступним хірургічним лікуванням через 6-8 тижнів. Неoad'ювантна ХПТ дає змогу зменшити розмір пухлини та виконати сфінктерозберігаючу операцію, а також достовірно знижує частоту локальних рецидивів. Останні публікації свідчать про можливість проведення короткого курсу ХПТ у пацієнтів із пухлинами стадії Т4 з інтервалом 4-8 тижнів, оскільки



тривалий курс ХПТ не має переваг стосовно віддалених результатів лікування. Операцію Хольма через низку специфічних ускладнень, таких як синдром хронічного болю у промежині, кили промежини, інфекційні ускладнення, необхідно виконувати лише у випадках місцевопоширеного раку прямої кишки.

Що стосується лікування місцевопоширеного раку, то сучасним світовим трендом є ескаляція доз ПТ. Так, найвищу ймовірність досягти повного регресу пухлини забезпечує проведення ПТ із сумарною дозою  $\geq 70$  Гр. Вживаність у пацієнтів із повним регресом пухлини після ескалаційної ПТ тотожна такій у пацієнтів із раком прямої кишки стадії T1 та раком *in situ*.



Леонід Семенович Білянський, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця завершив засідання секції, присвяченої пухлинам ободової та прямої кишки, доповіддю «Дивертивна та перманентна стома. Сучасний стан проблеми».

Формування стом та догляду за ними є актуальною проблемою, оскільки частота накладання дивертивних стом упродовж останніх років значно зросла. Наприклад, частота накладання перманентних стом після черевно-промежинної екстирпації прямої кишки з приводу раку прямої кишки становить 9-50%. Що стосується кишкового анастомозу, найвища частота його неспроможності спостерігається після формування колоректального анастомозу. Найвність стоми зменшує клінічні прояви неспроможності анастомозу, але не впливає на частоту їх виникнення.

Як зауважив доповідач, правильно сформована стома має бути простою у технічному виконанні, мати мінімальний ризик розвитку ускладнень, добре функціонувати та бути зручною у догляді. Важливим моментом також є інформування хворого про необхідність накладання стоми та визначення місця її формування. Вирізняють такі стоми: кінцеву одну-та двоствольну, а також петльові. Для того щоб запобігти ускладненням, ключовими моментами є досягнення хорошої мобілізації кишки та її правильна фіксація, рекомендоване фіксування стоми лише до шкіри. При формуванні перманентної стоми для запобігання появі парастомальних кил кишку необхідно проводити в підочеревинному тунелі. Основними ускладненнями після накладання стоми є обструкція, ішемія, сепарація, рефракція, пролапс стоми, дерматит, парастомальні кили. У випадку накладання ілеостоми можливий високий дебіт кишкового вмісту.

Щодо питання вибору стоми, то петльова ілеостома простіша у виконанні і догляді та має нижчу частоту ускладнень порівняно з колостомами. Кількість пацієнтів, які залишаються з постійною стомою, коливається від 8 до 30%. Незалежними предикторами, які вказують на неможливість закриття стоми, є ІМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>, ультранизький (<4 см) або колоанальний анастомоз, неспроможність анастомозу та рецидив раку прямої кишки. Оптимальний термін закриття дивертивної стоми остаточно не визначений, однак слід віддавати перевагу більш пізньому терміну закриття стоми – не раніше ніж через 3 місяці, а за необхідності проведення ад'ювантної терапії – після стабілізації загального стану хворого.

Зі стрімким розвитком медицини етіологія та патогенез злоякісних новоутворень ШКТ стають більш зрозумілими. Сучасні методики лікування на генному, молекулярному та імунному рівні покращують віддалені результати лікування та подовжують життя пацієнта. Проведення науково-практичної конференції, присвяченої проблемі злоякісних пухлин ШКТ, дає змогу лікарям-онкологам систематизувати знання та отримати цінну інформацію, що, безумовно, є надзвичайно актуальним та важливим для української медичної спільноти.

И.Э. Кушнир, к. мед. н., В.М. Чернова, к. мед. н., Е.Г. Куринная, К.А. Сытник, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малої НАМН України», Н.И. Черелюк, Харьковский национальный медицинский университет

# Вирусные гепатиты: что нового?

Ежегодно 28 июля под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проводится Всемирный день борьбы с гепатитом. Основной целью мероприятия является информирование населения об угрозе, которую представляет это заболевание. Вирусные гепатиты В и С – это патологические состояния, ассоциированные с серьезным ухудшением состояния здоровья. Хроническая форма гепатита зарегистрирована приблизительно у 325 млн человек во всем мире [23]. Именно гепатит является основной причиной развития злокачественных новообразований печени, приводя к 1,34 млн летальных исходов в год [23].

Данные вирусные поражения печени характеризуются в большинстве случаев хроническим малосимптомным течением, что позволяет инфекции персистировать в течение длительного времени, и ассоциированы с поздним обращением за медицинской помощью, обследованием и лечением. По мнению генерального директора ВОЗ, доктора Тедроса Адханома Гебрейесуса, недостаточный охват групп повышенного риска инфицирования вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV) – самый существенный недостаток действующих систем здравоохранения, устранение которого является приоритетной задачей нынешнего Всемирного дня борьбы с гепатитом, прошедшего под девизом «Обследование. Лечение. Гепатит», и необходимого для реализации глобальной цели – элиминации гепатитов к 2030 году [23].

В настоящее время, учитывая выход на рынок противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), ограничивающих применение схем с использованием интерферона, и научные достижения в профилактике, диагностике и лечении пациентов с вирусными гепатитами, элиминация инфекции HCV и HBV представляется более реальной [18]. Другой актуальной проблемой современной гепатологии является частая передача данных инфекций в группах высокого риска, особенно среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики. Между тем, повышение общей осведомленности о вирусных гепатитах HCV и HBV, их диагностике и лечении посредством государственных образовательных программ должны быть основной целью любой стратегии и тактики по снижению распространенности и социальноэкономических последствий указанных инфекций [18].

## Вирусный гепатит С

Актуальность проблемы лечения пациентов с вирусным гепатитом С обусловлена его широкой распространенностью и наносимым им в связи с этим экономическим ущербом. При общемировом уровне распространенности 2,8%, что соответствует более чем 185 млн случаев инфицирования и более 350 000 летальных исходов в год, инфекция HCV, несомненно, считается одной из основных проблем общественного здравоохранения [16]. В мире ежегодно выявляется от 3 до 4 млн новых случаев инфекции HCV [16]. Кроме того, смертность, обусловленная инфекцией HCV, стремительно увеличивается, и, согласно прогнозам, инфекция HCV в ближайшем будущем станет одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний [14].

Как хорошо известно, HCV является представителем семейства *Flaviviridae* и рода *Hepacivirus*. Геном HCV представляет собой РНК с положительной цепью, которая кодирует основной белок (С), два огибающих гликопротеина (Е1 и Е2) и несколько неструктурных белков [10]. Путь заражения – трансмиссивный, в частности за счет переливания крови и ее продуктов, во время хирургических вмешательств, трансплантации органов, гемодиализа, внутривенного введения наркотических веществ, нанесения татуировок. В дополнение к этому вирус HCV может передаваться во время полового акта, или трансплацентарным путем (через плаценту от матери к плоду) [4].

Инфекция HCV характеризуется малосимптомным течением с медленным прогрессированием, формированием фиброза и развитием, в конечном счете, цирроза

печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также возникновением внепеченочных проявлений, таких как гломерулонефрит, сахарный диабет и т.д. [3].

Геномная гетерогенность, характерная для данного вируса, обуславливает различную степень его патогенности, ответ на противовирусную терапию и продолжительность лечения [3]. Последние годы ознаменовались выходом на рынок новых препаратов, обладающих прямой противовирусной активностью, с различными механизмами действия. Использование ПППД было ассоциировано с высокой вероятностью эрадикации вируса и хорошим профилем толерантности к проводимой терапии [6]. Основной целью лечения, включая схемы с использованием ПППД, является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) [3]. В свою очередь, достижение УВО ассоциировано с регрессией фиброза, цирроза и значительным улучшением клинической симптоматики, в частности уменьшением риска развития осложнений, в том числе ГЦК, а также положительным влиянием на продолжительность жизни у пациентов с декомпенсированным циррозом [3].

В 2018 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) были опубликованы обновленные рекомендации по ведению больных, инфицированных HCV, в которых упоминаются и появившиеся в этом году на европейском рынке ПППД (табл.).

В Украине, к сожалению, представлены не все вышеперечисленные действующие вещества и их комбинации, а лишь немногие: софосбувир, софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир, дазабувир, перитапревир/омбитасвир/ритонавир [1].

Далее рассмотрим некоторые из указанных комбинаций.

### 1. Софосбувир/велпатасвир

Согласно исследованиям *in vitro* софосбувир (СОФ) проявляет активность в отношении всех генотипов вируса HCV. Он обладает благоприятным профилем безопасности и высоким генетическим барьером относительно резистентности. В свою очередь, велпатасвир (ВЕЛ) – ингибитор NS5A второго поколения – обладает противовирусной активностью относительно репликонов HCV генотипов 1-6.

Как показали результаты сразу нескольких исследований (ASTRAL-1, -2 и -3), комбинированное применение фиксированной дозы СОФ/ВЕЛ для лечения пациентов

с хроническим гепатитом, ассоциированным с HCV, в течение 12 недель приводило к достижению УВО в 98% случаев. При этом используемые в терапии препараты имели благоприятный профиль безопасности и переносимости [11].

Кроме того, в ретроспективном анализе данных более 500 пациентов была показана высокая эффективность комбинации СОФ/ВЕЛ в качестве пангенотипического лечения пациентов с HCV и компенсированным циррозом печени: УВО наблюдался у 98% пациентов, инфицированных генотипами HCV 1-6 [21].

### 2. Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

Воксилапревир (ВОКС) представляет собой макроциклический ингибитор протеазы NS3/4A с пикомолярной противовирусной активностью в отношении генотипов 1-6 HCV. По сравнению с более ранними ингибиторами протеазы он обладает улучшенным профилем устойчивости.

В исследовании POLARIS-2 проводилось сравнение двух схем лечения: фиксированной дозы СОФ/ВЕЛ/ВОКС однократно в сутки в течение 8 недель и комбинации фиксированной дозы СОФ/ВЕЛ один раз в сутки в течение 12 недель. Результаты показали, что в случае тройной схемы показатель УВО достигал 95%, а в случае использования двух ПППД – 98%. Таким образом, достоверных различий выявлено не было [13].

### 3. Глеапревир/пибрентасвир

Глеапревир (ГЛЕ) является мощным ингибитором протеазы NS3/4A с наномолярной противовирусной активностью в отношении HCV генотипов 1-6 и наиболее известных мутаций резистентности [15]. Пибрентасвир (ПИБ) представляет собой ингибитор NS5A с противовирусной активностью в отношении HCV генотипов 1-6. ПИБ сохраняет свою активность в случае большинства мутаций NS5A, ассоциированных с развитием резистентности. Исследование применения комбинированного препарата, содержащего ГЛЕ/ПИБ в фиксированных дозах, продемонстрировало их синергическую противовирусную активность и высокий барьер к развитию устойчивости.

С целью оценки эффективности и безопасности данной комбинации ПППД были проведены рандомизированные открытые многоцентровые исследования фазы III – Endurance-1 и Endurance-3. В данных проектах проводилось сравнение



И.Э. Кушнир



В.М. Чернова



Е.Г. Куринная

результатов 8- и 12-недельного применения ГЛЕ/ПИБ у пациентов с HCV-инфекцией генотипов 1 и 3 [25]. Пациенты с генотипом 1:1 в группы приема ГЛЕ/ПИБ в течение 8 или 12 недель соответственно. Пациенты с генотипом 3, в свою очередь, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы 12-недельного лечения комбинацией ГЛЕ/ПИБ либо СОФ с даклатаксавиром (ДКВ). Дополнительно в отдельной группе пациентов с генотипом 3 проводили терапию с применением ГЛЕ/ПИБ в течение 8 недель.

Всего в исследование было включено 1208 пациентов. Частота УВО у пациентов, инфицированных генотипом 1, составляла 99,1% в группе лечения в течение 8 недель и 99,7% – в группе терапии в течение 12 недель. Среди пациентов, инфицированных генотипом 3, которым проводилось лечение в течение 12 недель, показатель достижения УВО составлял 95,3% при лечении ГЛЕ/ПИБ по сравнению с 96% в группе СОФ/ДКВ, а терапия в течение 8 недель с использованием ГЛЕ/ПИБ была ассоциирована с достижением УВО в 94,9% случаев. При этом развитие неблагоприятных событий привело к прекращению лечения у ≤1% пациентов. Таким образом, комбинированная терапия ГЛЕ/ПИБ в течение 8 или 12 недель была связана с достижением высоких показателей частоты УВО у пациентов, инфицированных генотипами 1 или 3 HCV.

Кроме того, с целью оценки безопасности и эффективности применения ГЛЕ/ПИБ в течение 8 и 12 недель у пациентов с HCV-генотипами 2, 4, 5 или 6 было проведено 3 отдельных исследования фазы III: Surveyor-II (Part 4), Endurance-4 и Endurance-2 [7].

В исследовании Endurance-2 пациенты, инфицированные HCV, независимо от ранее проводимого лечения, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие ГЛЕ/ПИБ в фиксированной дозе (n=202) или плацебо (n=101) в течение 12 недель.

В исследованиях Surveyor-II (Part 4) и Endurance-4 взрослым пациентам, инфицированным генотипами HCV 2, 4, 5 или 6, независимо от проводимого ранее лечения назначали однократно в сутки ГЛЕ/ПИБ (n=145 в Surveyor-II и n=121 в Endurance-4) в течение 12 или 8 недель соответственно. Результаты данных исследований показали, что среди получавших ГЛЕ/ПИБ в течение 8 недель УВО был достигнут у 98% пациентов, инфицированных генотипом 2 HCV, и у 93% пациентов, инфицированных генотипами HCV 4, 5 или 6. Частота УВО у пациентов, получавших

Таблица. Противовирусные препараты прямого действия для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, одобренные EASL в 2018 году [3]		
Действующее вещество	Форма выпуска	Способ применения
<b>Пан-генотипические препараты</b>		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	1 таблетку один раз в сутки
Софосбувир/велпатасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	1 таблетку один раз в сутки
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилапревира	1 таблетку один раз в сутки
Глеапревир/пибрентасвир	Таблетки, содержащие 100 мг глеапревира и 40 мг пибрентасвира	3 таблетки один раз в сутки
<b>Генотип-специфические препараты</b>		
Софосбувир/ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	1 таблетку один раз в сутки
Паритапревир/омбитасвир/ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	2 таблетки один раз в сутки
Дазабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дазабувира	1 таблетку два раза в сутки (утром и вечером)
Гразопревир/элбасвир	Таблетки, содержащие 100 мг гразопревира и 50 мг элбасвира	1 таблетку один раз в сутки

ГЛЕ/ПИБ в течение 12 недель, составила 99,5% у лиц, инфицированных генотипом 2, и 99% – у лиц, инфицированных генотипами HCV 4, 5 или 6. Среди пациентов с генотипами HCV 4, 5 или 6 лица, не ответившие на терапию, отсутствовали. Частота и тяжесть побочных эффектов у пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ, были сходны с таковыми у пациентов, получавших плацебо.

Учитывая то, что у пациентов, инфицированных HCV, со сниженной скоростью клубочковой фильтрации вследствие хронической болезни почек варианты лечения существенно ограничены, было проведено исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности использования комбинации ГЛЕ/ПИБ в течение 12 недель [12]. Как продемонстрировали его результаты, УВО был достигнут у 98% больных (102/104 пациента). Во время лечения отсутствие вирусологического ответа не было выявлено ни у одного пациента. После завершения терапии вирусологический рецидив не наблюдался ни у одного больного.

#### 4. Элбасвир/гразопревир

Элбасвир (ЭБР) – ингибитор NS5A, а гразопревир (ГЗР) – ингибитор протеазы NS3/4A. Согласно исследованию *in vitro* они продемонстрировали высокую активность относительно генотипов HCV 1 и 4, даже в случае наличия мутаций резистентности, ассоциированных с неэффективностью лечения ДКВ и ледипасвиром (ЛЕД) [5].

Результаты исследования C-Edge, в которое были включены пациенты, инфицированные генотипами 1, 4 или 6 HCV, и которым ранее не проводилась терапия, показали, что УВО был достигнут у 95% пациентов, в частности среди больных с компенсированным циррозом, у которых он наблюдался в 97,1% случаев [25].

В свою очередь, исследование C-Surfer продемонстрировало эффективность ЭБР/ГЗР у пациентов, инфицированных HCV, со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе в связи с хронической болезнью почек (ХБП). Результаты исследования показали, что 115 из 122 пациентов достигли УВО (94%). После исключения из анализа пациентов, выбывших из исследования по причинам, не связанным с вирусной инфекцией, частота УВО повысилась до 99% (115/116) [17]. Таким образом, терапия комбинацией ЭБР/ГЗР в течение 12 недель эффективна для эрадикации HCV 1 генотипа у пациентов с тяжелой и терминальной стадиями ХБП, включая генотипы 1a и 1b, а также у больных с сопутствующим сахарным диабетом. При этом данная схема лечения обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

В 2018 году были опубликованы результаты комплексного анализа, цель которого заключалась в оценке эффективности применения комбинированного препарата ЭБР/ГЗР с рибавирином (РБВ) и без рибавирина у лиц, инфицированных генотипом HCV 4 [8]. Среди пациентов, получавших ЭБР/ГЗР±РБВ 12 или 16 недель, частота достижения УВО составила 96,4% (107/111) у ранее не леченных пациентов и 88,6% (39/44) – у пациентов, у которых ранее проводимое лечение оказалось неэффективным.

В настоящее время ожидаются результаты продолжающегося многоцентрового открытого частично рандомизированного исследования эффективности и безопасности 8-недельного лечения ЭБР/ГЗР у лиц с хронической инфекцией HCV генотипа 4 (NCT03111108).

Кроме того, получены данные об эффективности ПППД в лечении лиц, употребляющих инъекционные наркотические вещества. В частности, исследование C-EDGE COSTAR продемонстрировало, что у пациентов, инфицированных HCV, которым проводилась поддерживающая заместительная терапия агонистами опиатов и лечение с помощью ЭБР/ГЗР, была достигнута высокая частота УВО, независимо

от продолжающегося употребления наркотиков [9]. При этом лишь 0–3% пациентов прекратили лечение вследствие развития неблагоприятных событий. Комплаенс-терапии был удовлетворительным даже у пациентов, употребляющих наркотические вещества во время проводимого лечения. Реинфицирование было зафиксировано в незначительном количестве случаев.

#### 5. Софосбувир/ледипасвир

Данная комбинация препаратов, обладающая генотип-специфической активностью, хорошо подтверждена исследованиями, в которых определена эффективность, безопасность и оптимальная продолжительность применения в терапии пациентов, инфицированных генотипами 1, 4–6 [1, 3], а также для повторного лечения лиц с хроническим HCV, которые не смогли достичь УВО с использованием предшествующих схем [19].

В частности, исследование RESCUE включало взрослых, инфицированных HCV генотипов 1 или 4, которые были рандомизированы в группы, получавшие комбинацию СОФ/ЛЕД, либо СОФ/ЛЕД+РБВ в течение 12 недель. Пациенты с компенсированным циррозом печени были рандомизированы в группы применения СОФ/ЛЕД+РБВ в течение 12 недель или СОФ/ЛЕД в течение 24 недель [19].

Исследование A5348 группы клинических исследований AIDS включало пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 с сопутствующей инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), рандомизированных в группы лечения СОФ/ЛЕД+РБВ (12 недель) или СОФ/ЛЕД (24 недели) [19].

Результаты исследования RESCUE, которое включило 82 пациента, показали, что УВО был достигнут в 88% (72/82); 81–100% среди пациентов без цирроза печени, получавших СОФ/ЛЕД или СОФ/ЛЕД+РБВ в течение 12 недель и 80–92% – пациентов с циррозом, получавших СОФ/ЛЕД+РБВ в течение 12 недель или СОФ/ЛЕД в течение 24 недель. К сожалению, в 78% случаев наблюдались разнообразные неблагоприятные реакции, которые манифестировали преимущественно усталостью и головной болью. В свою очередь, в исследовании A5348 все семь больных достигли УВО без развития значимых побочных эффектов [19].

Таким образом, использование СОФ/ЛЕД возможно не только у моноинфицированных больных, ранее не получавших терапию, но и при неэффективности применения СОФ, а их назначение пациентам, ранее не получавшим ингибиторы NS5A, при наличии цирроза печени или сопутствующей инфекции ВИЧ ассоциировано с высокой частотой достижения УВО [19].

#### Вирусный гепатит В

Инфекция HBV, в свою очередь, также представляет собой серьезную проблему здравоохранения. Ежегодно более 887 000 летальных исходов обусловлены хронической инфекцией HBV. Приблизительно 257 млн человек во всем мире инфицированы данным вирусом. Около 40% всех случаев онкологической патологии печени ассоциированы с инфекцией HBV [23].

Несмотря на то, что в настоящее время разработана и активно применяется вакцина против HBV, уже инфицированные пациенты нуждаются в длительном пожизненном лечении. Проводимая терапия помогает контролировать вирусную активность, но полная элиминация вируса HBV из инфицированных клеток в настоящий момент недоступна. Кроме того, даже на фоне постоянного лечения у инфицированных лиц по-прежнему сохраняется более высокий риск развития рака печени, особенно у пациентов с циррозом [23].

Революция, инициированная открытием лечения пациентов с вирусом гепатита С, вселила надежду на возможность разработки лекарственной терапии HBV-инфекции, которая позволила бы элиминировать вирус.

В 2016 году была создана Международная коалиция по элиминации вирусного гепатита В (International Coalition to Eliminate Hepatitis B, ICE-HBV), целью которой является разработка наиболее эффективных схем по выявлению и лечению пациентов, инфицированных HBV. Данная коалиция инициировала организацию и активную деятельность различных рабочих групп, которые объединили более чем 50 международных специалистов, с результатами работы которых можно ознакомиться в настоящее время. В частности, на Международном конгрессе по изучению печени (The International Liver Congress, ILC), который состоялся в апреле 2018 года в г. Париже, были представлены доклады, посвященные более чем 50 новым методам лечения инфекций гепатита В и гепатита D, 17 из которых уже изучаются во II фазе клинических исследований [23].

Доказательные исследования на животных показали, что наиболее перспективные терапевтические стратегии основаны на комбинированном применении как прямых противовирусных препаратов, так и средств опосредованного воздействия на клетки человека, содержащие вирус. Действительно, для элиминации вируса HBV необходимо прекращение его репликации, однако этого недостаточно, чтобы предотвратить возобновление инфекционного процесса после прекращения лечения.

Многообещающие результаты были получены на животных моделях: комбинированное применение новых противовирусных препаратов, обладающих прямым воздействием на вирус, в сочетании с терапевтической вакцинацией, целью которой является ликвидация вируса с последующим усилением иммунитета, позволило обеспечить «функциональное лечение» пациентов с HBV, то есть такие состояния, когда вирусная нагрузка снижается до постоянно безвредных уровней после прекращения лечения.

Следует отметить, что ни один из представленных подходов до сих пор не влиял на достижение клиренса вирусного резервуара в печени, что и остается главной целью будущих стратегий.

Учитывая, что в 2018 г. было разработано множество новых способов воздействия на вирусную активность HBV, все их обсудить затруднительно, однако весьма любопытными являются результаты одного исследования, представленного Karolinska Institutet и Hannover Medical School. Данное исследование дает представление о том, как иммунная система реагирует и помогает обеспечить клиренс инфекции гепатита В после прерывания лечения. Опубликованные результаты потенциально могут послужить основой для будущих терапевтических стратегий.

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (АН) являются наиболее часто используемыми препаратами для лечения HBV-инфекции. Их применение обеспечивает лишь ингибирование репликации вируса, однако редко приводит к элиминированию инфекции, что подразумевает пожизненную фармакотерапию [2].

В свою очередь, результаты экспериментальных работ свидетельствуют о функциональном восстановлении иммунной системы у ряда пациентов. У 20–30% пациентов с HBV иммунная система восстанавливается после хронической инфекции HBV и вновь обретает способность эффективно воздействовать на вирус в случае его повторной репликации после прекращения лечения [24].

В связи с невозможностью обеспечить полный клиренс вируса разрабатываются новые стратегии лечения для обеспечения полной элиминации HBV. В частности, вышеназванными исследователями было предложено структурированное прерывание лечения АН у пациентов, которые находились на лечении в течение нескольких лет [24].

Авторами было обследовано 15 HBsAg-негативных пациентов с HBV, которым ранее проведена длительная терапия АН. Все пациенты прошли структурированное прекращение лечения АН. В ходе исследования авторы анализировали маркеры Т-клеточ-

ного ответа (после прекращения применения АН и спустя 4, 8 и 12 недель) [20, 24].

Результаты исследования показали, что рецидив активной репликации HBV после прекращения терапии АН может спровоцировать иммунологическую среду, которая повышает чувствительность HBV-специфичных Т-клеток *in vitro*. Вместе с другими иммунными вмешательствами такой подход может представлять интерес для разработки новых терапевтических вариантов с целью индуцирования HBsAg-потери у лиц, инфицированных HBV [20, 24].

Учитывая полученные обнадеживающие результаты, для определения роли данного феномена и его места в разработке эффективных схем лечения необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований.

«Не на все вопросы пока получены ответы. В частности, остается невыясненным точный механизм работы иммунной системы, необходимый для достижения функционального лечения HBV-инфекции после прерывания АН, и сохраняется необходимость в более точном определении группы пациентов, которым данное вмешательство принесет пользу», – резюмирует Никлас Бьоркстрем (Karolinska Institutet, 2018) [22].

#### Заключение

В последние годы в изучении инфекции HCV и HBV наметился существенный прогресс, который привел к разработке новых лекарственных препаратов и методов лечения. В частности, применение приведенных выше методов лечения хронической инфекции HCV было ассоциировано с возрастанием частоты достижения УВО практически до 100% и уменьшением продолжительности лечения до 8–12 недель. При использовании данных схем лечения наблюдался удовлетворительный профиль безопасности и переносимости.

Кроме того, не уменьшается важность соблюдения и общих рекомендаций по лечению, которые должны включать модификацию образа жизни, в том числе соблюдение средиземноморской диеты и увеличение физической активности. В свою очередь, пациентам с циррозом печени необходимо динамическое наблюдение, включающее скрининг на ГЦК.

Программы по элиминации HCV должны обеспечивать расширенный скрининг групп повышенного риска, направление на лечение, а также повышение доступности актуальных схем лечения. Обеспечение точными, доступными и приемлемыми методами обследования должно быть доступно во всем мире.

В то же время, сокращение продолжительности лечения с 8–12 недель до 3–6 недель с помощью мощных схем тройной терапии и квадротерапии, включающих ПППД, может значительно улучшить комплаенс и снизить стоимость лечения, что приведет к достижению глобальной цели – элиминации инфекции HCV.

В лечении пациентов с гепатитом В разработка терапевтических тактик, комбинирующих прямые противовирусные препараты и иммунологические способы коррекции, пока что является предметом актуальных исследований. И хотя невозможно точно определить время обнаружения лекарственного средства, позволяющего элиминировать HBV, научное сообщество – как академическое, так и промышленное – явно движется в правильном направлении.

#### Литература

1. Терещенко Е. Новая эра в лечении вирусного гепатита С: рекомендации EASL-2018 // Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія. – 2018. – № 2. – С. 3, 10–11.
2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J Hepatol. 2017; 67: 370–398.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2018 // J Hepatol. 2018; 69: 461–511.
- ... 25. Zeuzem S., Foster G.R., Wang S. et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection // New England Journal of Medicine. 2018; 378: 354–369.

Полный список литературы находится в редакции.

# Біліарний сладж та жовчнокам'яна хвороба: актуальні науково-практичні аспекти

Лікарі різних спеціальностей у своїй практичній діяльності часто стикаються з такими патологічними станами, які за певних умов можуть трансформуватись у серйозні захворювання. До них належить біліарний сладж, який слід розглядати як ранній прояв жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). Метаболічні порушення, зміни фізико-хімічних властивостей жовчі, підвищення її літогенності та зниження скорочувальної функції жовчного міхура передують літогенезу. Тому терапевтичний вплив на ці патогенетичні механізми дозволяє запобігти розвитку ЖКХ. Це вкрай важливо, адже стандартом лікування захворювання є холецистектомія – оперативне втручання, яке за частотою виконання поступається лише апендектомії.

Основною причиною підвищення літогенності жовчі є зміна співвідношення її компонентів: холестерину, жовчних кислот та фосфоліпідів. Надмірна концентрація холестерину в жовчі призводить до її згущення, внаслідок чого утворюються кристали моногідрату холестерину. Осідаючи на стінках жовчного міхура, вони створюють умови для виникнення біліарного сладжу. Відомо, що застої жовчі у жовчному міхурі за принципом зворотного зв'язку пригнічують холерез, для якого характерне зниження синтезу розчинників жовчі (лецитину, жовчних кислот та їх кон'югатів). Це супроводжується підвищенням літогенності жовчі – і, як наслідок, гіпомоторний жовчний міхур не може видалити густий вміст. Тому між індексом літогенності жовчі та гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура існує тісний кореляційний зв'язок. У подальшому до застою жовчі долучається запальний компонент, це призводить до того, що патологічний процес переходить у початкову стадію ЖКХ – біліарний сладж (з англ. «sludge» – бруд, каламуть). Незважаючи на очевидний патогенетичний зв'язок біліарного сладжу та ЖКХ, така трансформація відбувається тільки у 8-23% пацієнтів. Після усунення етіологічного фактора (наприклад, у жінок після пологів) можливий спонтанний регрес біліарного сладжу. Проте це не означає, що такі пацієнти взагалі не потребують медикаментозного лікування. Якщо під час ультразвукового дослідження (УЗД) у пацієнта візуалізуються ознаки біліарного сладжу, своєчасне проведення профілактичних заходів дає змогу запобігти розвитку ускладнень.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Х Український гастроентерологічний тиждень», яка відбулася 27-28 вересня в м. Дніпро, про науково-практичні аспекти лікування біліарного сладжу і ЖКХ та методи їх корекції в актуальному інтерв'ю нашому кореспонденту докладно розповів доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Володимир Володимирович Чернявський.

**?** Чим зумовлена актуальність проблеми ЖКХ? Яке значення має біліарний сладж у патогенезі цього захворювання?

– ЖКХ – це захворювання, з яким у своїй практичній діяльності стикаються не тільки гастроентерологи, а й терапевти, сімейні лікарі, хірурги. Сьогодні існують вичерпні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2016) щодо ведення пацієнтів із ЖКХ. Проте важливою умовою ефективності лікування є співпраця

лікаря та хворого. Тому до вибору лікувальної тактики необхідно підходити аргументовано, обов'язково враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

Біліарний сладж – це осад, який складається з мікроскопічних преципітатів холестерину і білірубінату кальцію та слизу. В окремих клінічних ситуаціях сладж може бути початковою стадією ЖКХ. Проте таку трансформацію розглядають як певною мірою дієтозалежний феномен, який може зникати спонтанно завдяки скороченням жовчного міхура (за умови нормальної моторики органа). Якщо цього не відбувається, в осаді можуть утворюватись холестеринові мікроліти. У загальній популяції у пацієнтів без ЖКХ біліарний сладж виявляють у 1,7-4% осіб. Серед пацієнтів із порушеннями функції шлунково-кишкового тракту ця проблема зустрічається у 7,5% випадків. У хворих із біліарною диспепсією осад у жовчному міхурі виявляють у 24-55% випадків.

**?** Чи супроводжується біліарний сладж характерними клінічними проявами? Чи може ця патологія спричинити розвиток ускладнень?

– Пасаж сладжу з жовчного міхура до міхурової протоки може мати симптоми, ідентичні тим, появу яких спричиняють жовчні камені. Цей феномен асоціюється з жовчною колікою, панкреатитом, холангітом і холециститом. Біліарний сладж також виявляють у значній частині пацієнтів з ідіопатичним панкреатитом. Що стосується ускладнень, пов'язаних із біліарним сладжем, сьогодні існують дані про схильність таких хворих до розвитку біліарного панкреатиту (33-75%), дисфункції сфінктера Одді (50-93%), утворення каменів (8-20%), рідше – ниркової коліки. Персистенція біліарного сладжу з періодичними епізодами його зникнення та повторної появи, яка зустрічається у 30-60% випадків, потребує від лікаря прийняття рішення про вибір оптимального підходу до лікування пацієнта, яке, крім медикаментозної терапії, має включати рекомендації щодо дієти та модифікації способу життя.

**?** Чи могли б Ви навести цікавий клінічний випадок пацієнта із підозрою на ЖКХ?

– Пацієнтка, 18 років, ІМТ – 27,2 кг/м<sup>2</sup>, звернулася за консультацією гастроентеролога зі скаргами на ниючий біль у правій підреберній ділянці, здуття живота, несформовані випорожнення. Симптоми з'явилися близько 7 днів тому. Пацієнтка 2 тижні тому лікувалася із приводу гострого бронхіту (з її слів, приймала антибіотики, амброксол, вітаміни). Під час УЗД виявлено біліарний сладж та конкремент розміром до 15 мм у діаметрі у жовчному міхурі, ознаки метеоризму. Пацієнтці призначено урсодіооксихолеву кислоту (УДХК, Холудексан) у дозі 900 мг 1 р/добу та мебеверин 400 мг 1 р/добу. Через 7 днів лікування дискомфорт у правому підребер'ї зник. Через 1 місяць пацієнтка звернулася за альтернативною консультацією зі скаргами на метеоризм та несформовані випорожнення до 3 разів на добу, які продовжували її турбувати. За результатами повторного УЗД порівняно з попередніми знімками відзначено позитивну динаміку (конкременти відсутні, жовч однорідна).

Згідно з даними амбулаторної карти пацієнтки, з приводу гострого бронхіту вона отримувала цефтріаксон 2 г 1 р/добу протягом 7 днів. Тому єдиною проблемою даної пацієнтки залишалася антибіотикасоційована діарея, і було прийнято рішення про її лікування метронідазолом 1000 мг 1 р/добу (курс – 7 днів) у комбінації з пробіотиком Опефера – 2 капсули на добу (курс – 14 днів). Використання цієї терапевтичної тактики забезпечило хороші результати.



В.В. Чернявський

**?** Чим можна пояснити таке фантастичне виліковування ЖКХ за 1 місяць?

– Перш за все потрібно зазначити, що у пацієнтки була не ЖКХ. В інструкції для медичного застосування препарату цефтріаксон вказано, що за наявності тіней на сонограмі слід враховувати можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтріаксону. Частота затінення на сонограмі жовчного міхура, які вважались жовчними каменями, збільшувалася при застосуванні цефтріаксону в дозі 1 г на добу і вище. Частіше це зустрічається у дітей. Зазвичай такі преципітати зникають після завершення антибіотикотерапії. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі супроводжується появою характерних симптомів. У таких клінічних ситуаціях хворий потребує призначення консервативного лікування, і лікар повинен прийняти рішення про дострокове припинення антибіотикотерапії на підставі оцінки співвідношення користь/ризик для конкретного пацієнта.

**?** Чому у цій клінічній ситуації для корекції антибіотикасоційованої діареї Ви обрали пробіотичний засіб Опефера?

– Головним завданням у випадку ліквідації антибіотикасоційованої діареї є оптимізація бактеріального складу кишечника. З цією метою у практичній медицині застосовують пребіотики, пробіотики та синбіотики. Проте дедалі більшу увагу лікарів-клініцистів привертають синбіотики, які поєднують властивості пре- і пробіотика в одному засобі та мають значно більш широкий спектр терапевтичних ефектів стосовно нормалізації складу мікрофлори кишечника, підвищення її захисних функцій, у тому числі імунітету, знешкодження патогенних мікроорганізмів (K.R. Randey, 2015).

При виборі оптимального пробіотика ми керувались критеріями не тільки збалансованого бактеріального складу засобу, а й наявності інших компонентів, які б сприяли більш ефективному відновленню мікрофлори кишечника. За цими критеріями ми обрали про- та пребіотичний комплекс із протизапальною дією Опефера (компанія World Medicine), який містить у своєму складі живі ліофілізовані бактерії 1,94×10<sup>9</sup> КУО (*Lactobacillus rhamnosus* – 0,5×10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus plantarum* – 0,2×10<sup>9</sup> КУО, *Streptococcus thermophiles* – 0,5×10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus acidophilus* – 0,5×10<sup>9</sup> КУО, *Bifidobacterium* spp. (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) – 0,24×10<sup>9</sup> КУО), *Saccharomyces boulardii* – 65 мг, сухий екстракт ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.) – 50 мг, інулін – 200 мг. Лакто- та біфідобактерії у складі комбінованого пробіотика мають високу антагоністичну активність відносно широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують життєдіяльність стафілококів, шигел, ротавірусів, протей, ентеропатогенної кишкової палички, деяких дріжджоподібних грибів. Це сприяє розмноженню корисних бактерій у кишечнику, а також підтримці фізіологічної рівноваги мікробіому, підвищенню неспецифічної резистентності організму. Компоненти засобу Опефера чинять імуностимулюючу дію, активуючи синтез деяких амінокислот, вітамінів, всмоктування заліза, кальцію.

**!** Що стосується ЖКХ, слід зазначити, що лакто- та біфідобактерії, які містить пробіотик Опефера, покращують пристінкове травлення у кишечнику, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів та процесах метаболізму жовчних кислот і холестерину.



*S. boulardii* чинять біологічну захисну дію відносно нормальної кишкової мікрофлори. Наявність у складі засобу Опефера екстракту квіток ромашки аптечної розширює спектр терапевтичних ефектів пробіотика за рахунок протизапального, спазмолітичного, анти-мікробного, в'язучого, потогінного, жовчогінного та седативного ефектів.

**!** Серед компонентів, які містить у своєму складі пробіотик Опефера, слід виокремити ІНУЛІН – рослинний полісахарид, який є полімером D-фруктози. Позитивна дія інуліну на організм включає: підвищення імунітету та активацію захисних механізмів, гепатопротекцію, елімінацію з організму важких металів та радіонуклідів, стимуляцію росту та активності лактобактерій, прискорення процесів травлення, зменшення інтоксикації, зниження ризику розвитку онкологічних захворювань, покращення всмоктування кальцію та магнію, а також імуностимулювальний, гіпохолестеринемічний, гіпоглікемічний ефекти.

**?** **Яка тактика медикаментозної корекції біліарного сладжу?**

– Лікування біліарного сладжу включає корекцію харчування та фізичної активності пацієнта, а також призначення препаратів УДХК у дозі 10-15 мг/кг маси тіла одноразово на ніч. Ефективність урсотерапії, тривалість якої має становити не менше 3 місяці, сягає 85-95%. За необхідності терапію продовжують до повної елімінації сладжу з жовчного міхура (як правило, до 6 місяців). Таким пацієнтам із періодичністю 1 раз у 3 місяці слід проводити УЗД та лабораторне дослідження крові (рівень загального холестерину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутаміл-транспептидази).

**?** **Чи маєте Ви досвід застосування препаратів УДХК у лікуванні біліарного сладжу? Який із представлених на фармацевтичному ринку України препаратів УДХК Ви рекомендували б для використання у пацієнтів із біліарним сладжем?**

– Ми провели дослідження за участю 32 пацієнтів (10 чоловіків та 22 жінок) із біліарним сладжем. За результатами УЗД, окрім сонографічних ознак осаду в жовчному міхурі, звертає на себе увагу висока частота супутніх УЗ-ознак дифузних змін підшлункової залози (56,3%) і стеатозу печінки (40,6%). Пацієнтам призначено препарат Холудексан (компанія World Medicine) у дозі 10-15 мг/кг одноразово на ніч. Позитивна УЗ-динаміка та покращення біохімічних показників крові спостерігалися вже через 1, 2 та 3 місяці.

**!** Холудексан володіє кількома механізмами дії, які дозволяють досягти максимального терапевтичного ефекту. У випадку біліарного сладжу УДХК у складі препарату Холудексан сприяє зниженню літогенності жовчі – патогенетичного механізму, що ініціює утворення конкрементів у жовчному міхурі. Крім запобігання літогенезу, УДХК сприяє розчиненню уже наявних холестеринових каменів.

Дані численних наукових досліджень підтверджують важливу роль у розвитку ЖКХ порушення ліпідного обміну на різних його рівнях. УДХК нівелює ці розлади за рахунок вираженого гіпохолестеринемічного ефекту, а саме – зниження всмоктування холестерину в кишечнику, його синтезу в кишечнику та екскреції в жовч. Антихолестатичний ефект препарату Холудексан реалізується завдяки інгібуванню секреції токсичних жовчних кислот і стимуляції екзоцитозу в гепатоцитах шляхом активації  $Ca^{2+}$ -залежної

$\alpha$ -протеїнази, що супроводжується зниженням концентрації гідрофобних жовчних кислот. Не менш важливим є холеретичний ефект УДХК. Індукція бікарбонатного холерезу активує виділення гідрофобних жовчних кислот у кишечник.

Серед інших позитивних ефектів лікарського засобу Холудексан слід виділити: цитопротективний (УДХК вбудовується у фосфоліпідний шар мембрани, стабілізує її та підвищує стійкість клітин до дії uszkodжувальних факторів), диференційний вплив на регенерацію гепатоцитів (активація мітозу після резекції печінки, що підтверджено в експериментах на тваринах, і гальмування проліферації клітин гепатоми у людини), модуляцію апоптозу (завдяки зниженню концентрації  $Ca^{2+}$  у клітині та збереженню цитохрому С у мітохондріях, гальмуванню апоптозу гепатоцитів при холестатичних захворюваннях печінки, доведеному антиапоптичному ефекті відносно структур центральної нервової системи та апоптичному – щодо слизової оболонки кишечника), імуномодулювальний (зниження експресії молекул HLA 1-го класу гепатоцитів та HLA 2-го класу ханогіоцитів, інгібування синтезу прозапальних цитокінів), протизапальний (зниження рівня еозинофілів і простагландину Е2 у хворих із первинним біліарним цирозом, зниження активності фосфоліпази А2 у пацієнтів із ЖКХ, гальмування вивільнення медіаторів запалення при запальних захворюваннях кишечника). Існують дані щодо антиоксидантного ефекту УДХК у відношенні центральної нервової системи та печінки та протипухлинної дії (запобігання виникненню специфічних для раку кишечника мутацій гена *Ras*, блокування активації «диких» типів *Ras*, гальмування експресії циклооксигенази-2 у ракових клітинах, стимуляція апоптозу у слизовій оболонці товстого кишечника).

**!** **Результати багатьох клінічних досліджень підтверджують, що застосування комбінації статинів та УДХК є найбільш ефективним для досягнення цільового рівня показників ліпідного обміну при дисліпідемії. На фоні застосування УДХК також покращуються показники глікемічного контролю та підвищується чутливість рецепторів до інсуліну.**

Ефективність застосування лікарського засобу Холудексан підтверджено у низці клінічних випробувань. Зокрема, доведений позитивний вплив УДХК на ліпідний обмін у хворих із постхолестестектомічним синдромом. У пацієнтів з ЖКХ після видалення жовчного міхура, крім порушення функцій позапечінкових жовчних проток і сфінктера Одді, які формують постхолестестектомічний синдром, має місце дисліпідемія з підвищенням у сироватці крові вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності, тригліцеридів і зниженням концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

**!** **Призначення персоналізованого дієтичного лікування та препарату УДХК Холудексан сприяє зменшенню сонографічних ознак стеатозу печінки, діаметра холедоха, зниженню у сироватці крові вмісту атерогенних ліпідів і підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, 2016).**

**?** **Яке місце посідають препарати УДХК у лікуванні та профілактиці ЖКХ?**

– Згідно із чинними рекомендаціями з лікування ЖКХ (EASL, 2016), літоліз із застосуванням препаратів УДХК не рекомендований за наявності конкрементів у жовчному міхурі. Це пояснюється низькою ефективністю цієї терапії, яка становить тільки 63% (за даними хірургічної періодики – 27%). Розчиненню піддаються лише некальцифіковані конкременти за умови збереження нормальної функції жовчного міхура. Курс



лікування у таких випадках має становити не менше 6 місяців. Проте існує високий ризик рецидиву захворювання: через 5 років – 25-64%, через 10 років – 49-80%. Тому методом вибору лікування симптомних конкрементів жовчного міхура є лапароскопічна холецистектомія.

Проте у рекомендаціях EASL (2016) вказано, що урсотерапія у дозі  $\geq 500$  мг 1 р/добу рекомендована при швидкому схудненні ( $>1,5$  кг у тиждень) та після баріатричних втручань, які у 70% випадків призводять до розвитку ЖКХ. Часто трапляються ситуації, коли пацієнт не дає згоду на лапароскопічну холецистектомію та наполягає на медикаментозному лікуванні. Тому хворому слід навести переконливі аргументи, що такий вибір не завжди є виправданим, адже кількість пацієнтів, яких можнавилікувати УДХК, становить 6-30%. Проте випадки успішного лікування ЖКХ за допомогою УДХК не є поодинокими, і такі клінічні ситуації зустрічались у моїй практиці.

Наприклад, пацієнтка, 31 рік, ІМТ – 22,4 кг/м<sup>2</sup>, звернулася за консультацією у зв'язку з виявленим за допомогою УЗД конкрементом у жовчному міхурі розміром до 12 мм у діаметрі. Хворій рекомендована лапароскопічна холецистектомія, на яку вона не погодилася. Згідно із висновком УЗД, проведеного за півроку до ідентифікації конкременту, виявлено пристінковий осад у жовчному міхурі. Відомо, що протягом 3 міс до появи симптомів пацієнтка отримувала комбіновані оральні контрацептиви, які їй призначив гінеколог. Хвору поінформовано про можливі ускладнення ЖКХ на будь-якому етапі лікування. Пацієнтці призначено препарат Холудексан у дозі 900 мг 1 р/добу. Через 3 місяці лікування констатовано відсутність УЗ-динаміки, проте уже після 6 місяців лікування сонографія жовчного міхура показала однорідний вміст та відсутність конкрементів. Через 7 років: УЗД – стінка жовчного міхура 3 мм, вміст однорідний.

**?** **Які профілактичні заходи дозволяють запобігти розвитку ЖКХ?**

– Профілактика літогенезу та запобігання появі симптомів на тлі наявних конкрементів у жовчному міхурі включає здоровий спосіб життя, раціональне харчування, фізичну активність та підтримання оптимальної маси тіла. Цей комплекс профілактичних заходів рекомендований також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, неалкогольною жировою хворобою печінки та ін.

У розвитку ЖКХ важливу роль відіграє порушення мікробіому кишечника. Сьогодні існують дані про достовірну різницю складу кишкової мікрофлори у пацієнтів із ЖКХ і без неї. Тому підтримання нормального складу мікробіому кишечника – це один із шляхів запобігання розвитку ЖКХ. Серед профілактичних заходів при ЖКХ, які включають, зокрема, дієтотерапію та нормалізацію складу жовчі, важливе місце займає нутритивна підтримка за допомогою про- та пребіотичних засобів.

Для лікування біліарного сладжу та розчинення холестеринових конкрементів у жовчному міхурі широко застосовують препарати УДХК. У багатьох клінічних ситуаціях УДХК не може замінити холецистектомію. Проте використання УДХК є привабливою та реальною альтернативою у лікуванні окремих пацієнтів із ЖКХ, а також можливе як доповнення до хірургічного лікування або ударно-хвильової літотрипсії жовчних конкрементів. Важливе місце серед представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку засобів УДХК належить препарату Холудексан, який відрізняється оптимальним співвідношенням ціни та якості.

Підготувала Ілона Цюпа



#### Рекомендації щодо застосування засобу Опефера при таких станах:

	Вік пацієнта	Дозування	Кратність прийому	Курс
<ul style="list-style-type: none"> <li>Дисбіозі</li> <li>Гастроентериті</li> <li>Диспепсії</li> <li>Антибіотикасоційованій діарей</li> <li>У комбінованій терапії ерадикації <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>Госпітальній діарей</li> <li>Транзиторних дисфункціях кишечника (діарей, запорі, метеоризмі, коліці)</li> <li>Алергічних станах (алергічному риніті, астмі, екземі, атопічному дерматиті, діатезі)</li> <li>З метою підвищення толерантності до лактози молока</li> <li>Для нормалізації балансу вагінальної мікрофлори</li> </ul>	Від 1 до 3 років	1 капсула	1-2 рази на добу	Тривалість визначається індивідуально
	Від 3 до 12 років	1 капсула	1-3 рази на добу	
	Дорослі та діти від 12 років	1-2 капсули	1-3 рази на добу	Зазвичай курс становить 3-4 тижні
<ul style="list-style-type: none"> <li>Для передпологової підготовки вагітних групи ризику</li> </ul>	Дорослі	2 капсули	1 раз на добу	5-8 дб

М.В. Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Гепатопротектори: вплив на мітохондріальний оксидативний стрес

У структурі причин фіброзу печінки останнім часом істотно збільшилась частка неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), зумовленого неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [24, 31]. Встановлено, що НАЖХП зустрічається у 80% пацієнтів з ожирінням (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) [15], проте НАЖХП та НАСГ можуть спостерігатись і у пацієнтів із надлишковою масою тіла (ІМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) [17]. НАСГ – одна з найбільш важливих проблем охорони здоров'я у світі у зв'язку з тим, що захворювання може спричинити цироз та гепатокарциному [24].



М.В. Хайтович

До основних причин фіброзу печінки також належать: генетичні, аутоімунні та метаболічні порушення, хронічні вірусні інфекції, холестази, зміни складу або концентрації жовчних кислот, венозна обструкція, паразитарні інфекції, медикаментозно-індукований гепатит (найчастіше розвивається внаслідок прийому антибіотиків, цитостатиків, протигрибкових, гормональних, нестероїдних протизапальних препаратів тощо).

У гепатоцитах в ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР) відбувається синтез багатьох протеїнів сироватки крові. Їх продукцію забезпечує комплекс локальних та системних регуляторних механізмів [26]. В ЕПР відбуваються також процеси укладання та дозрівання трансмембранних, секреторних і ЕПР-залежних білків. Поліпептидні ланцюги, які синтезовані на поверхні рибосом, прилеглих до гранулярності ЕПР, входять у його порожнини. В ЕПР лінійні послідовності амінокислот набувають тривимірної структури, після цього функціонально зрілі протеїни переміщуються у цитозоль [5].

Патологічні фактори (зокрема, хронічна вірусна інфекція) спричиняють порушення цього процесу. Внаслідок цього у порожнині ЕПР накопичуються розгорнуті або неправильно згорнуті білки [23, 35], що становить загрозу для клітини та індукує стрес ЕПР (рис.).

При цьому активується комплекс високоспецифічних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (UPR – unfolded protein response). Сигнали про наявність незгорнутих або неправильно згорнутих протеїнів у порожнині ЕПР через UPR надходять до цитоплазми та ядра [21, 29]. Як наслідок, уповільнюється трансляція та деградація неправильно згорнутих білків, експресуються молекулярні шаперони ЕПР (спеціальні білки, у тому числі білки теплового шоку, які допомагають їх згортання), а також розширюється просвіт ЕПР, що зменшує навантаження білками та створює умови для їх кращої деградації. Так, білки теплового шоку зв'язуються з розгорнутим білком і утримують його від занадто швидкого згортання, яке, найімовірніше, виявиться неправильним. Якщо ж після декількох спроб білок все одно згортається неправильно, то білок теплового шоку направляє його у цитозоль, де він знищується шляхом протеасомної деградації [28]. Таким чином клітина очищується від пошкоджених протеїнів.

Одним із найдавніших механізмів захисту клітин, у тому числі від вірусної інфекції, є аутофагія. Виділяють два її типи: мікро- і макроаутофагію. Перший тип забезпечує направлення окремих білкових молекул у лізосому для їх знищення. Це аутофагія, опосередкована шаперонами, запускається за активної участі білка теплового шоку Hsc70, який направляє білок, який необхідно знищити, до поверхні лізосом [25]. Другий тип аутофагії пов'язаний з утворенням мембранної структури (аутофагосоми) навколо тієї

частини клітини, яка підлягає знищенню, при цьому разом із частиною цитоплазми захоплюються віруси [25].

Якщо аутофагія неефективна, активується апоптоз. Доведено, що накопичення жовчних кислот індукує стрес ЕПР, що призводить до пошкодження та загибелі гепатоцитів [16].

Встановлено, що стрес ЕПР та запуск UPR відіграють важливу роль при вірусних інфекціях (вірусних гепатитах В і С та ін.), оскільки в інфікованих вірусом клітинах продукується велика кількість вірусних білків [19, 22, 34, 35], зокрема поверхневого антигена гепатиту В [26]. Цитозольний незрілий структурний протеїн Core191 вірусу гепатиту С також індукує стрес ЕПР і UPR у гепатоцитах [33].

Високоінтенсивний стрес ЕПР та активація UPR призводять до мітохондріального окисного стресу (МОС), який можна розглядати як складову стресу ЕПР.

Накопичено багато даних, які підтверджують взаємозв'язок МОС, продукції цитокінів і фіброгенезу при хронічних дифузних запальних захворюваннях печінки [7].

Стрес ЕПР та аутофагія направлені на виживання клітини в токсичних умовах [30]. Тривала активація UPR внаслідок МОС через неспроможність шляхом аутофагії ліквідувати велику кількість пошкоджених мітохондрій призводить до ініціації апоптозу і програмованої загибелі клітин. Отже, саме із МОС пов'язана цитодеструктивна дія вірусної інфекції.

Окрім цього, апоптоз запускається також через надмірний вихід у цитоплазму іонів кальцію. Ca<sup>2+</sup> сигналізація, у свою чергу, пов'язана зі збудженням мембранних структур, що підвищує чутливість клітин до розпізнавання геномів вірусних частинок, які надійшли у клітину [18]. Так, доведено, що у клітинах, інфікованих вірусом гепатиту С, первинне пошкодження відбувається на мембранах ЕПР, асоційованих із мітохондріями, що спричиняє вивільнення Ca<sup>2+</sup> з ЕПР та надходження в мітохондрію. Як наслідок, виникає дисфункція мітохондрій, що призводить до утворення активних форм кисню (МОС) та азоту, зниження окисного фосфорильовання та підвищення анаеробного гліколізу та ліпогенезу [32].

Стрес ЕПР та апоптоз гепатоцитів стимулюють імунні клітини та зірчасті клітини печінки (основна ланка розвитку фіброзу печінки), внаслідок чого продукуються інфламасоми та прозапальні цитокіни (інтерлейкіни ІЛ-1β та ІЛ-18), що призводить до прогресування фіброзу печінки через формування та накопичення сполучної тканини, порушення архітекtonіки і тканинного ремоделювання [20, 27, 31]. Посилюють ці процеси порушення метаболізму глюкози та жирів. Портальні фібробласти при холестатичному ураженні печінки активуються у портальні міофібробласти, які експресують альфа-гладеньком'язовий актин (α-SMA) і продукують фіброгенний екстрацелюлярний матриксний колаген І типу і фібронектин, які відіграють важливу роль при портальному фіброзі [16].

Згідно із сучасними уявленнями важливим напрямом профілактики та корекції фіброзу печінки є вплив на стрес ЕПР та МОС. У цій оглядовій статті розглянемо можливості застосування з метою гепатопротекції препарату Антраль® (діюча речовина – синтезована в Україні координаційна сполука алюмінію з N-(2,3-диметилфеніл)-антраніловою кислотою). Препарат чинить протизапальну, знеболювальну, цитопротекторну [3], антиоксидантну та імуностимулювальну дію [11, 14].

Координаційні (комплексні) сполуки утворюються в результаті приєднання нейтральних молекул (лігандів) до певного центрального іона або атома (комплексоутворювача). Разом вони утворюють внутрішню сферу (комплекс); зовнішню координаційну сферу формують молекули або іони, які оточують комплекс. Координаційні сполуки широко поширені у живій (хлорофіл – це комплексна сполука магнію з порфіринами, гемоглобін містить комплекс заліза (II) з порфіриновими циклами) та неживій природі (мінерали переважно є координаційними сполуками металів); у медицині та фармації (інсулін – комплекс цинку, вітамін В<sub>12</sub> – кобальту) тощо.

Комплексоутворення є важливим напрямом синтезу нових лікарських засобів та зумовлює їх фармакотерапевтичні переваги, зокрема, високу безпеку завдяки низькій токсичності [3].

Важливо враховувати, що роль металу у комплексі є високоспецифічною: його заміна призводить до значної або повної втрати активності комплексу.

Гепатопротекторна активність препарату Антраль® зумовлена вираженими антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, а також пов'язана з його імуностимулювальною та протизапальною

дією. Антраль® знижує синтез простагландинів та інших медіаторів запалення, має антиексудативний, антиальтеративний та анальгезуючий ефекти [4]. Препарат індукує продукцію ендogenous інтерферону та фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, знижує рівень циркулюючих імунних комплексів, у тому числі найбільш токсичної середньомолекулярної фракції, нормалізує співвідношення хелперів/супресорів.

Антиоксидантні властивості препарату зумовлені наявністю оксиметильної групи у N-положенні бензольного кільця [1], його вплив на МОС асоційований із підвищенням активності антиоксидантних ферментів та інгібуванням ліпопероксидації.

Проведено велику кількість клінічних досліджень із вивчення гепатопротекторних властивостей препарату Антраль®, зокрема, з метою оцінки його ефективності у пацієнтів із токсичними та вірусними ураженнями печінки. Так, при гепатитах та НАЖХП препарат чинить цитопротекторну, мембраностабілізуювальну та репаративну дію [2, 9], при цьому у хворих збільшується рівень глікогену в печінці, підвищується синтез білка та фосфоліпідів.

Включення препарату Антраль® у схему лікування хронічних гепатитів токсичного генезу забезпечує зменшення суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання: зникають біль і тяжкість у правому підберез'ї, нудота, гіркий присмак у роті, загальна слабкість; зменшуються розміри печінки, вона стає більш м'якою та еластичною; помітно зменшуються жовтяниці і прояви астеновегетативного синдрому; швидше нормалізується рівень амінотрансфераз (АЛТ і АСТ), показник тимолової проби, підвищується рівень альбумінів і білковий коефіцієнт [12].

Ефективність препарату встановлена і при алкогольному гепатиті [8]. При його

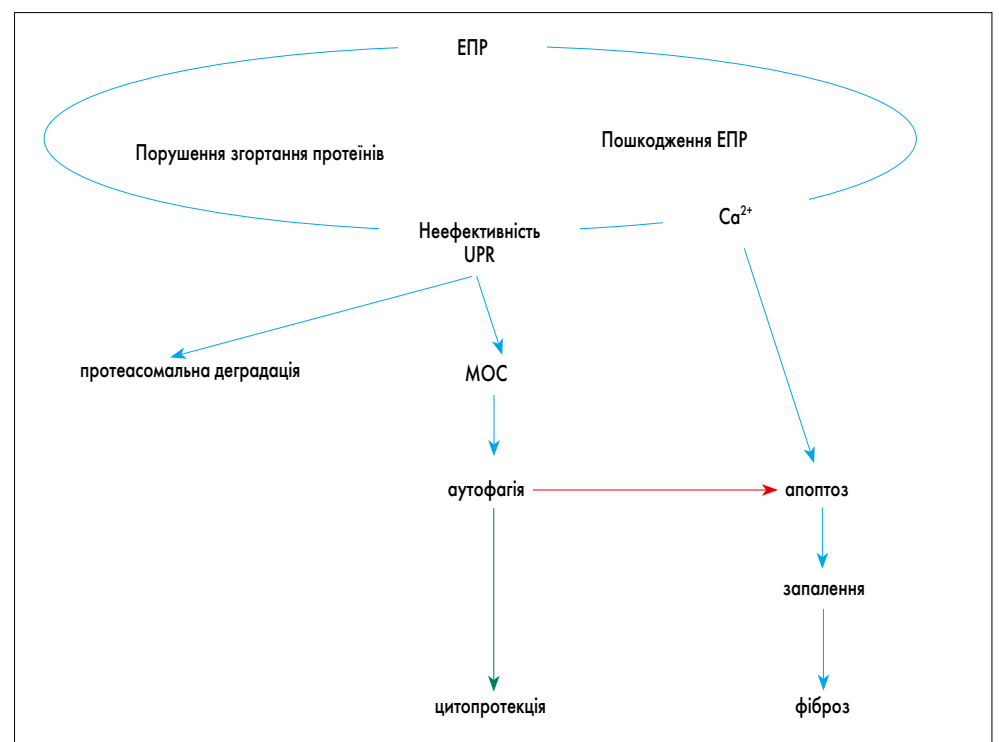


Рис. Роль стресу ЕПР при неефективності UPR у розвитку МОС, апоптозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінки



застосуванні у таких пацієнтів спостерігалося покращення самопочуття, швидка ліквідація жовтяниці та синдрому ендогенного токсикозу, зникнення больових відчуттів при пальпації печінки, зменшення розмірів печінки та селезінки. У 84% хворих досягнуто нормалізації білкового коефіцієнта, рівня білірубину, АЛП, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутаміл-транспептидази (ГГТ) [8], тоді як у групі порівняння, яка отримувала інші гепатопротектори, – лише у 33%. У результаті застосування препарату Антраль® у пацієнтів встановлено: ліквідацію Т-лімфопенії, підвищення кількості Т-хелперів, зменшення рівня циркулюючих імунних комплексів, посилення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [8, 13], підвищення рівня аденозинтрифосфату (АТФ) у плазмі крові та еритроцитах, зростання енергетичного заряду клітин, зниження початково підвищеного рівня пірувату і лактату у крові та покращення мікрогемодинаміки [8, 10, 13].

При тривалому застосуванні Антраль® не чинить імуноотоксичного, алергенного, кумулятивного, тератогенного, ульцерогенного та місцевоподрознювального ефектів [6], тому вважається досить безпечним препаратом.

Таким чином, сучасні гепатопротектори мають насамперед забезпечувати захист від МОС у гепатоцитах при НАЖХП, хронічних вірусних гепатитах В і С, холестази тощо.

Результати експериментальних та клінічних досліджень (швидка ліквідація суб'єктивних, об'єктивних та лабораторних проявів запалення, покращення енергопродукції та зменшення рівня лактату у крові) дають підстави стверджувати, що у результаті застосування препарату Антраль® зменшується МОС та відновлюється мітохондріальне окисне фосфорування, що запобігає апоптозу гепатоцитів, запаленню та фіброзу печінки.

#### Література

1. Анохіна Г.А., Романенко М.С., Герасименко О.М., Копиловська Т.О. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози // Здоров'я України. – 2016. – № 3. – С. 54.
2. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д., Колесникова Е.В. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. – 2010.
3. Григор'єва Г.С., Киричок Л.М., Коначович Н.Ф. та ін. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 1. – С. 21-23.
4. Дроговоз С.М., Шекина Е.Г., Ушакова А. Современные подходы к терапии заболеланий гепатобилиарной системы // Провізор. – 2008.
5. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Стресс эндоплазматического ретикулума глазами нефролога (сообщение). // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – № 3 (Вып. 1). – С. 54-71.
6. Мохорт М.А., Серединська Н.М., Киричок Л.М. Модифікація молекули *p*-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти – шлях до створення високоефективних лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал НАМН України. – 2012. – № 18(2). – С. 152-160.
7. Осьодло Г.В., Федорова О.О. Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції // Рациональная фармакотерапия. – 2016. – № 39(2). – С. 45-52.
8. Скальга И.М., Фролов В.М. Патология печени сочетанного вирусного и алкогольного генеза. – Харьков; Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994.
9. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с СД 2 типа: возможность коррекции метаболических нарушений // Здоров'я України. – 2009.
10. Фролов А.Ф., Гайдаш И.С., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Вирусные гепатиты А и Е у детей (эпидемиология, патогенез, клиника, лечение). – Киев-Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1996.
11. Фролов В.М., Григор'єва А.С. Антраль – ефективний препарат для лікування захворювання печінки // Український медичний часопис. – 2003. – № 2(34). – С. 65-68.
12. Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. Досвід і перспективи застосування нового препарату Антраль у клінічній практиці // Фармакологічний вісник. – 2000. – № 2. – С. 2-5.
13. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994.
14. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Тершин В.А. Сравнительная оценка эффективности антраля и амизона у больных вирусным гепатитом //

- Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. – № 3. – С. 44-50.
15. Akhtar S. Liver, biliary tract and pancreas. Solved Question Papers of Pathology and Genetics for BSc Nursing. New Delhi, 2012.
  16. Borkham-Kamphorst E., Steffen B.T., van de Leur E. et al. Portal myofibroblasts are sensitive to CCN-mediated endoplasmicreticulum stress-related apoptosis with potential to attenuate biliary fibrogenesis. Cell Signal, 2018.
  17. Chow W.C., Tai E.S., Lian S.C. et al. Significant non-alcoholic fatty liver disease is found in non-diabetic, pre-obese Chinese in Singapore. Singapore Med J, 2007; 48(8): 752-757.
  18. Hare D.N., Collins S.E., Mukherjee S. et al. Membrane Perturbation-Associated Ca<sup>2+</sup> Signaling and Incoming Genome Sensing Are Required for the Host Response to Low-Level Enveloped Virus Particle Entry. J Virol, 2015; 90(6): 3018-3027.
  19. He C., Qiu Y., Han P. et al. ER stress regulating protein phosphatase 2A-B56, targeted by hepatitis B virus X protein, induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocytes. Cell Death Dis, 2018; 9(7): 762.
  20. He Q., Fu Y., Ding X. et al. High-mobility group box 1 induces endoplasmic reticulum stress and activates hepatic stellate cells. Lab Invest, 2018.

21. Hotamisligil G.S. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. Cell, 2010; 140(6): 900-917.
22. Gu L.L., Shen Z.L., Li Y.L. et al. Oxymatrine Causes Hepatotoxicity by Promoting the Phosphorylation of JNK and Induction of Endoplasmic Reticulum Stress Mediated by ROS in LO2 Cells. Mol Cells, 2018; 41(5): 401-412.
23. Jheng J.R., Ho J.Y., Horng J.T. ER stress, autophagy, and RNA viruses. Frontiers in Microbiology, 2014. – Vol. 5. – 1-13.
24. Kanda T., Matsuoka S., Yamazaki M. et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. World J Gastroenterol, 2018; 24(25): 2661-2672.
25. Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy. Rev Med Virol, 2009; 19(6): 359-378.
26. Kucsuoglu D., Janciauskiene S., Hamesch K. et al. Liver – master and servant of serum proteome. J Hepatol, 2018; 69(2): 512-524.
27. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H. et al. Targeting Oxidative Stress for the Treatment of Liver Fibrosis. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2018.
28. Ruggiano A., Foresti O., Carvalho P. ER-associated degradation: Protein quality control and beyond. J Cell Biol, 2014. – Vol. 204(6). – 869-879.

29. Rutkowski D.T., Hegde R.S. Regulation of basal cellular physiology by the homeostatic unfolded protein response. The Journal of Cell Biology, 2010; 189(5): 783-794.
30. Sano R., Hou Ying-Chen Claire, Hedvat M. et al. Endoplasmic reticulum protein BI-1 regulates Ca<sup>2+</sup>-mediated bioenergetics to promote autophagy. Genes & development, 2012; 26:1041-1054.
31. Schuster S., Cabrera D., Arrese M., Feldstein A.E. Triggering and resolution of inflammation in NASH. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018; 15(6): 349-364.
32. Scrima R., Piccoli C., Moradpour D., Capitanio N. Targeting Endoplasmic Reticulum and/or Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> Fluxes as Therapeutic Strategy for HCV Infection. Front Chem, 2018; 6: 73.
33. Takahashi S., Sato N., Kikuchi J. et al. Immature Core protein of hepatitis C virus induces an unfolded protein response through inhibition of ERAD-L in a yeast model system. Genes Cells, 2017; 22(2): 160-173.
34. Wang D., Hou C., Cao Y. et al. BPI activation enhances MANF expression via binding to endoplasmic reticulum stress response elements within MANF promoter region in hepatitis B. Int J Biochem Cell Biol, 2018; 99: 140-146.
35. Zhang L., Wang A. Virus-induced ER stress and the unfolded protein response. Front Plant Sci, 2012; 3: 293.





# АНТРАЛЬ

ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ  
НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ  
СТАН ПЕЧІНКИ ТА  
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ \*

- ◆ Забезпечує виражений протизапальний ефект <sup>1</sup>
- ◆ Має знеболювальну дію <sup>1</sup>
- ◆ Проявляє антиоксидантні властивості <sup>1</sup>
- ◆ Призводить до регресу стеатозу на клітинному рівні <sup>2</sup>
- ◆ Короткий курс лікування – 3-4 тижні <sup>1</sup>



**АНТРАЛЬ**

довіра та впевненість  
перевірена роками та  
досвідом <sup>3,4</sup>

\* - Анохіна Г.А., Романенко М.С. [2016]. «Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні хворих хронічними захворюваннями підшлункової залози», ЗУ, тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія», № 3, 2016

1 - Інструкція до медичного застосування препарату Антраль  
2 - Звягінцева Т.Д., Чернобай А.І., «Сучасні підходи до лікування НАЖХБ», Сучасна гастроентерологія, 3 (47): 35-42  
3. «Досвід і перспективи застосування нового препарату "Антраль" у клінічній практиці» Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. //Український медичний часопис, №2(34),2003,с.65-68  
4. «Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени», О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова, //Здоровье Украины, Гастроентерология, февраль 2010.

**Реклама лікарського засобу.** РП МОЗ України № UA/6893/01/02 від 14.07.2017. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. УКР/ПРОМО/04/2017/МУЛЬТ/ПБ/002

**Назва і місцезнаходження виробника.** ПАТ «Фармак». Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.  
Додаткова інформація за тел. у Києві: +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua



# Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии



**14-15 июня в г. Днепре состоялась VI научная сессия ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». В работе конференции приняли участие эксперты в области гастроэнтерологии, семейной медицины и аллергологии, профпатологии и хирургии. Доклады, представленные в рамках научной сессии, обозначили наиболее острые проблемы современной гастроэнтерологии и смежных специальностей, а также возможные пути их решения.**

В этом году праздник гастроэнтерологической науки совпал с другими радостными событиями. В 2018 г. отмечает свое 25-летие Национальная академия медицинских наук Украины. В ознаменование этой даты проходят все мероприятия, проводимые Институтом гастроэнтерологии в текущем году. От имени президента НАМН Украины, академика НАМНУ, доктора медицинских наук, профессора **Виталия Ивановича Цымбалюка** с приветственным словом к участникам конференции обратилась ректор ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Татьяна Алексеевна Перцева**. После ее выступления был показан документальный фильм, посвященный истории НАМН. Кроме того, по дате проведения научная сессия практически совпала с Днем медицинского работника. Приподнятое настроение аудитории неустанно поддерживали докладчики, щедро рассыпая поздравления с профессиональным праздником как с трибуны, так и в кулуарах. И наконец, в первый день конференции, 14 июня, свой день рождения в кругу коллег и учеников отметил **научный руководитель сессии, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов**. Наилучшие пожелания имениннику прозвучали с трибуны от имени НАМН Украины и Днепропетровского областного департамента здравоохранения. Редакция «Медичної газети «Здоров'я України» присоединяется к поздравлениям и желает Юрию Мироновичу здоровья, долгих лет жизни, энтузиазма и покорения новых научных вершин!



Открывая научную сессию, профессор **Ю.М. Степанов** отметил, что гастроинтестинальная патология в последние 5 лет прочно удерживает 5-е место в структуре хронической заболеваемости населения Украины. В связи с этим в Институте гастроэнтерологии непрерывно совершенствуются уже существующие и разрабатываются новые методы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний.

— В 2015 г. в Институте была открыта операционная для миниинвазивных эндоскопических вмешательств с использованием высокочастотного хирургического аппарата с аргонплазменной коагуляцией Soring ARCO 3000, что позволило значительно сократить продолжительность оперативных вмешательств и послеоперационного заживления, а также снизить интраоперационные кровопотери и уменьшить затраты. В 2016 г. был создан отдел миниинвазивных эндоскопических вмешательств и инструментальной диагностики. Внедрено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта при помощи видеоэндоскопической системы Olympus evis exera III с высокой разрешающей способностью, оптическим увеличением (в 118 раз) и узкоспектральным режимом. Данный метод позволяет с помощью оценки микроструктуры слизистой оболочки и строения микрососудистого рисунка улучшить диагностику пищевода Барретта, раннего рака пищевода, предраковых состояний и поражений желудка, раннего рака желудка (РЖ). Благодаря новой аппаратуре в рамках научно-исследовательской работы по изучению предраковых состояний разработаны эндоскопические критерии раннего выявления неоплазий слизистой оболочки желудка. Эти критерии базируются на узкоспектральном анализе рельефа слизистой оболочки желудка. Так, выявление ксантоматоза желудка увеличивает в 5 раз риск диагностики диффузной кишечной метаплазии или дисплазии у больных атрофическим гастритом.

Планируется внедрить систему эндоскопического ультразвукового (EUS) исследования органов желудочно-кишечного тракта. Это даст возможность четко определять степень инвазии раннего рака и персонализировать хирургическое лечение (миниинвазивное эндоскопическое или лапаротомическое), повысить эффективность диагностики подслизистых образований, а также улучшить раннюю диагностику патологии поджелудочной железы путем использования EUS-эластометрии (ее информативность в 1,5 раза превосходит таковую трансабдоминальной). Технология EUS позволяет выполнять прицельные пункционные биопсии лимфоузлов и новообразований грудной и брюшной полости, а также проводить миниинвазивные оперативные вмешательства под EUS-контролем при заболеваниях панкреатобилиарной зоны (механические желтухи, кисты и опухоли поджелудочной железы).

В настоящее время в Институте налажена научно-исследовательская работа по изучению особенностей формирования и прогрессирования стеатоза и фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Впервые в Украине проведено сравнение степени фиброза по данным акустической (Shear Wear) и механической (FibroScan) эластометрии с морфологическим исследованием трепан-биопсии печени (компьютерный индекс фиброза).

Другим перспективным направлением работы Института является внедрение современного неинвазивного метода диагностики нарушений кишечной микробиоты тонкого кишечника с помощью водородного дыхательного теста, который позволяет выявлять синдром избыточного бактериального роста. Показано, что данный синдром являетсяотягощающим фактором течения воспалительных заболеваний кишечника и диагностируется у 56% пациентов с неспецифическим язвенным колитом и у 52% — с болезнью Крона. Планируется внедрить современную методику оценки уровня кальпротектина для неинвазивного скрининга воспалительных процессов и кровотечений в кишечнике, анализ спектра короткоцепочечных жирных кислот в кале с помощью аппаратно-программного комплекса для медицинских исследований на базе газового хроматографа «Хроматек-Кристалл 5000».

В 2018 г. проект Института гастроэнтерологии, посвященный изучению связи нарушений кишечной микробиоты и функциональных заболеваний билиарного тракта у детей с избыточной массой тела и ожирением, стал победителем конкурса международного Фонда исследования микробиоты и получил грант в размере 10 тыс. евро для дальнейших исследований в данной области.



**Заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров** представил новый взгляд на значение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении заболеваний билиарной системы у детей.

— Среди хронических патологий органов пищеварения у детей наиболее распространенными являются болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. В структуре билиарной патологии наибольший удельный вес (65-85%) имеют функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (В.Г. Майданник, 2016; О.Г. Шадрин и соавт., 2016).

Микро-РНК — это малые некодирующие молекулы РНК длиной 21-23 нуклеотида, которые регулируют экспрессию генов человека на посттранскрипционном уровне. Сегодня известно около 2588 микро-РНК человека. Мишенями для микро-РНК являются примерно 60% белок-кодирующих генов. Связывание с микро-РНК подавляет трансляцию мишеней матричной РНК или способствует ее деградации, обеспечивая быстрый механизм регуляции экспрессии генов (D.P. Bartel, 2004; E. Londin, P. Loher, 2015). Микро-РНК косвенно принимают участие в синтезе белков, дифференцировке клеток, тканей и играют важную роль в патогенезе заболеваний билиарной системы.

В экспериментальных исследованиях R.E. Castro и соавт. (2010-2013) было обнаружено, что УДХК влияет на генерацию микро-РНК-21 и микро-РНК-34a. УДХК является активатором генерации микро-РНК-21, что способствует подавлению воспаления и регенерации гепатоцитов. Снижение генерации микро-РНК-34a под действием УДХК способствует предупреждению развития стеатоза и апоптоза гепатоцитов.

На базе нашей кафедры было проведено исследование по изучению влияния УДХК на функциональное состояние желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей. Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 5 до 12 лет с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. В исследование включили детей с типичными проявлениями билиарного болевого синдрома и повышением активности трансаминаз и/или расширением желчного протока (>0,6 см), при этом были исключены пациенты с камнями или структурными нарушениями желчных протоков.

При обследовании, помимо общеклинических и биохимических анализов крови, проводились динамическая ультрасонография, а также определение микро-РНК-378f, микро-РНК-4311, микро-РНК-4714-3p в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.



Сократительная функция желчного пузыря у детей, не получавших терапию УДХК, составила до лечения  $23,1 \pm 2,67\%$ , после лечения —  $30,9 \pm 2,92\%$ . В детской популяции при терапии УДХК сократительная способность желчного пузыря до лечения равнялась  $21,4 \pm 1,98\%$ , после лечения —  $44,2 \pm 1,91\%$  ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии УДХК наблюдалось достоверное снижение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). В нашем исследовании у детей с функциональной патологией желчных путей снижение экспрессии микро-РНК-4311 и микро-РНК-4714-3p было ассоциировано со снижением сократительной функции желчного пузыря.

Таким образом, благодаря модуляции продукции микро-РНК использование УДХК может уменьшить проявления патологических процессов билиарной системы. Результаты нашего наблюдения свидетельствуют об эффективности применения УДХК в лечении функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей.



**Доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник (ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава)** в своем выступлении рассмотрел проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

— НАЖБП/НАСГ — распространенное хроническое заболевание печени, для которого характерны ожирение, висцеральная тучность, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, триглицеридемия. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность НАЖБП в странах Европы и Ближнего Востока составляет 20-30%, Дальнего Востока — 15%, в США — 34%. У здоровых доноров печени неалкогольная жировая дистрофия печени выявляется в 12-18% случаев в Европе, в 27-38% — в США.

НАЖБП занимает 2-е место среди причин заболеваний печени среди взрослых, ожидающих трансплантации, в США (Wong, 2015).

Характер питания является одним из факторов риска развития и прогрессирования НАЖБП. Установлена связь между употреблением подслащенных напитков и НАЖБП, поэтому избыток фруктозы в рационе сегодня рассматривают как одну из причин развития НАЖБП. Ожирение – основной фенотип и фактор риска НАЖБП. При данной патологии, обусловленной инсулино-резистентностью, увеличивается риск развития тяжелой формы заболевания. У большинства пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела наблюдаются изменения распределения жира в организме и инсулино-резистентность, хотя метаболические нарушения выражены слабее, чем у тучных больных. Тем не менее как тучным пациентам, так и лицам с нормальной массой тела и НАЖБП требуется наблюдение, поскольку заболевание может прогрессировать.

Нездоровый образ жизни является основной причиной развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является одним из необходимых компонентов скрининга. Типичный образ жизни больного НАЖБП включает низкую активность, бутерброды и фастфуд, употребленные очищенные зерна и сахара, насыщенных жирных кислот и трансжиров, красного мяса и углеводов, которые в рационе составляют более 50%. Таким пациентам следует рекомендовать «средиземноморский» образ жизни, который предусматривает регулярную физическую активность, употребление преимущественно домашней пищи с включением в рацион овощей, цельных злаков, пищевых волокон, а также моно- и полиненасыщенных жирных кислот, орехов, оливкового масла, белого мяса и рыбы. Углеводы в рационе при этом не должны превышать 40%.

Пациентам с НАЖБП без НАСГ или фиброза рекомендована только модификация образа жизни. У больных с избыточной массой тела / ожирением снижение массы тела на 7-10%, как правило, приводит к нормализации уровня печеночных ферментов и гистологических показателей. Нормализация массы тела является ключевым аспектом в лечении НАЖБП. Диетические рекомендации должны включать ограничение энергетической ценности рациона, исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить комплаентность.

Медикаментозную терапию проводят только при НАСГ, особенно у пациентов с выраженным фиброзом (F2 и выше по шкале Metavir). Для пациентов с менее тяжелым течением, но с высоким риском прогрессирования НАЖБП (сопутствующий сахарный диабет, метаболический синдром, персистирующее повышение АЛТ и др.) должна быть рассмотрена возможность фармакологической профилактики.

На сегодня для терапии НАЖБП могут использоваться пиоглитазон, витамин E, УДХК, инкретин-модуляторы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, пробиотики и зубиотики. Статины могут применяться для снижения высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и кардиоваскулярного риска без каких-либо преимуществ или вредных последствий для печени. ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень липидов в плазме крови и печени, но нет данных, свидетельствующих о целесообразности их применения с целью лечения НАСГ. Продолжаются исследования эффективности некоторых гепатопротекторов (адеметионин) в терапии НАЖБП.



Проблеме холестаза беременных посвятила свой доклад доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Сергиенко (Харьковская медицинская академия последипломного образования).

– Внутрпеченочный холестаз беременных (ВХБ) – наиболее частая причина нарушения функций печени при гестации. Особенно серьезной является ситуация, при которой пациентки уже имели ранее какое-либо заболевание печени.

Распространенность ВХБ варьирует в разных странах, что может быть обусловлено генетическими особенностями этнических групп. Данные эпидемиологических исследований беременных в США свидетельствуют, что ВХБ наблюдается у 1-2 беременных из 1000 (Т.А. Knox et al.,

1996). В скандинавских странах и странах Балтии распространенность ВХБ среди беременных достигает 2% (J. Kondrackiene et al., 2008). Склонность к развитию холестаза во время беременности в основном передается по материнской линии, установлены эпизоды ВХБ у 6 женщин из одной семьи (J.M. de Vree et al., 1998). Выявлены также генетические факторы развития ВХБ (повреждение генов ABCB4, ABCB11 и ABCB2).

Существует несколько клинических вариантов ВХБ. Парциальный билирубиновый холестаз, при котором нарушается в основном секреция билирубина (тогда как другие биохимические параметры холестаза мало выражены), проявляется преимущественно кожным зудом. Парциальный холецистический ВХБ характеризуется нарушением механизма, отвечающего за акцепцию или секрецию желчных кислот, при нормальном транспорте остальных компонентов. Течение и прогноз при этом варианте хуже, в случае концентрации желчных кислот в сыворотке >40 мкмоль/л возникает угроза для плода.

ВХБ проявляется, как правило, после 30-й недели беременности, но может возникнуть уже после 20-й недели. О наличии ВХБ могут свидетельствовать кожный зуд при хорошем общем самочувствии, повышение уровня билирубина; возможно увеличение уровней холестерина, гамма-глутамилтранспептидазы, желчных кислот сыворотки крови (холевой, хенодезоксихолевой). Определение уровня ЩФ у беременных неинформативно, так как этот фермент синтезируется плацентой, костной тканью. При проведении ультразвукового исследования печени и желчевыводящих путей никаких специфических изменений, как правило, не обнаруживают.



В большинстве случаев ВХБ не сопровождается ухудшением общего состояния женщины. Клинические проявления исчезают после родоразрешения (сразу либо в течение 2-4 недель). При ВХБ, манифестировавшем ранее 30-й недели беременности, а также при выраженном холестазе имеет место субклиническая стеаторея, которая приводит к нарушению всасывания витамина К. Дефицит последнего повышает риск кровотечений в родах и послеродовом периоде.

Вследствие токсического действия компонентов желчи ВХБ может неблагоприятно влиять на плод и приводить к акушерским осложнениям в виде прерывания беременности (в основном на позднем сроке с развитием преждевременных родов), развитию дистресс-синдрома плода, гибели плода на поздних сроках.

Целью лечения ВХБ является не только купирование симптомов холестаза, но и устранение угрозы прерывания беременности, улучшение маточно-плацентарного кровотока. Поскольку ВХБ обусловлен беременностью, то достичь полного исчезновения его симптомов до родов не всегда представляется возможным. Поэтому задача сводится к уменьшению симптомов ВХБ, пролонгированию беременности до нормального срока родов.

УДХК является одной из молекул, которые могут назначаться для лечения ВХБ у беременных. Основные ее преимущества в данном случае – низкий риск развития побочных явлений и отсутствие каких-либо нежелательных эффектов для плода. Благодаря гидрофильности молекулы УДХК способствует защите от повреждения желчных протоков гидрофобными желчными кислотами, стимулирует экскрецию всех гепатотоксических компонентов, тем самым устраняя предпосылки для проявлений ВХБ. УДХК также снижает транспорт желчных кислот через трофобласт, что уменьшает вероятность токсического повреждения плода.



Старший научный сотрудник ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Елена Витальевна Симонова акцентировала внимание присутствующих на ранней диагностике РЖ. Докладчик подчеркнула, что РЖ является одной из главных и нерешенных глобальных проблем человечества.

– Самая высокая заболеваемость РЖ отмечается в Восточной Азии (Япония, Корея, Китай), Южной, Центральной Америке и Восточной Европе (включая страны СНГ). Распространенность РЖ в Украине (по данным на 2006 г.) составила 27,4 случая на 100 тыс. населения, что значительно превышает общий мировой показатель (15,6 случая на 100 тыс.). При этом 62,6% пациентов из числа впервые заболевших РЖ в нашей стране не прожили 1 года. Подавляющее число случаев РЖ (>70%) выявляют в запущенной стадии.

Ранний РЖ представляет собой опухоль, растущую в пределах слизистой и подслизистой оболочек без инвазии в мышечный слой, независимо от наличия или отсутствия метастазов в лимфоузлы и площади опухолевого поражения. Запущенный рак инвазирует собственно мышечный слой стенки желудка. Единственной формой злокачественной опухоли желудка, дающей возможность достичь излечения, является ранний РЖ.

Преинвазивные желудка разделяют на: предраковые состояния и предраковые изменения. К предраковым состояниям относят хронический атрофический гастрит и кишечную метаплазию, к предраковым изменениям – желудочную дисплазию. Атрофический гастрит характеризуется уменьшением количества специализированных желез слизистой оболочки одного или нескольких отделов желудка и наличием клеток, характерных для хронического воспаления. Большую опасность в плане развития рака представляет атрофический гастрит с пониженной кислотообразующей функцией желудка (частота возникновения рака до 13%). Наибольшему риску развития РЖ подвержены заболевшие атрофическим гастритом в молодом возрасте. Доказано, что 2/3 случаев атрофического гастрита имеют хеликобактерный генез.

Кишечная метаплазия характеризуется замещением желудочного эпителия на кишечный. При ее обнаружении необходимо определить распространенность, поскольку развитие РЖ прямо пропорционально распространенности метаплазии. Следует также уточнить тип (тонкокишечная или толстокишечная) и определить признаки прогрессирования (наличие дисплазии), поскольку на фоне неполной (толстокишечной) метаплазии гораздо чаще развивается неоплазия желудка.

Дисплазия слизистой оболочки желудка представляет собой предпоследний этап канцерогенеза РЖ; определяется однозначно как гистологически опухолевый эпителий без признаков инвазии и является предраковым опухолевым поражением. Дисплазия в слизистой оболочке желудка может возникать как в присущем для нее (желудочном) эпителии, так и в эпителии очагов кишечной метаплазии. По мнению ряда специалистов, выявление тяжелой дисплазии может свидетельствовать не о том, что у больного скоро возникнет рак, а о том, что он уже есть, но не обнаруживается при эндоскопии вследствие низких формообразующих свойств опухоли. При обнаружении в биоптатах тяжелой дисплазии следует немедленно провести повторное эндоскопическое исследование с биопсией.

Ранее указывалось, что длительно текущие язвы желудка являются предраковыми заболеваниями. В настоящее время большинство исследователей признают, что малигнизированная язва – это первичный, своевременно не установленный рак. Дифференциальная диагностика между язвой и РЖ достаточно сложная. Затрудняет процесс то, что изъязвленная раковая опухоль желудка может, как и обычная доброкачественная язва, подвергаться заживлению. Поэтому больные с зажившими язвами желудка требуют постоянного эндоскопического контроля с взятием биоптатов из рубца с промежутками в 3-6 мес.

В Японии при уровне заболеваемости РЖ почти в 2 раза выше, чем в Украине, смертность гораздо ниже благодаря государственной программе скрининга всех лиц в возрасте старше 40 лет. В Европе и США массовый скрининг не проводится (низкая заболеваемость РЖ, высокая стоимость, сложность организации), используются индивидуальные программы и программы скрининга групп риска. Основным методом диагностики РЖ остается эндоскопия. Общепринятая эндоскопия не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предопухольные состояния желудка. С помощью узкоспектральной эндоскопии и хромоскопии (применение растворов для окрашивания слизистой оболочки) удается определить микроструктуру поверхности слизистой оболочки и уточнить строение микрососудов. Это дает возможность с высокой вероятностью диагностировать предраковые состояния желудка (атрофический гастрит, кишечную метаплазию), предраковые изменения (дисплазию), атипию уже на раннем этапе их развития.

Подготовила Мария Марчук

# Лактімак Форте

**Високі  
технології,  
унікальний  
склад  
мікроорганізмів  
на захисті кишківника!**



## 7 ВИДІВ МІКРООРГАНІЗМІВ + ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ



Пригнічення росту та розвитку патогенних мікроорганізмів та відновлення нормальної мікрофлори. *Clostridium butyricum* – надійна профілактика псевдомембранозного коліту.



Лактімак Форте, Lactimac forte, дієтична добавка. **Склад:** 1 капсула уповільненого вивільнення містить: *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 1 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii* spores 2 млрд, Fructo oligosaccharides 100 мг. **Механізм дії:** Лактімак Форте містить збалансовану комбінацію пробіотика та пребіотика, які відновлюють нормальну мікрофлору кишечника та сприяють зміцненню імунітету. За рахунок вмісту *Saccharomyces boulardii* Лактімак Форте має посилену захистну та відновлювальну здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Головний механізм дії пов'язаний з прямим антагонізмом (антимікробна дія), що зумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, що порушують біоценоз кишечнику, таких як: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*. Лактімак Форте виявляє стійку ефективність при прийомі антибіотиків та протигрибкових препаратів, що обумовлено генетичною стійкістю *Saccharomyces boulardii* до антибіотиків, а також стійкістю пробіотичних бактерій до протигрибкових препаратів. Бактерії, що входять до складу дієтичної добавки, також беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових і жовчних кислот, активізують роботу імунної системи за рахунок стимулювання синтезу імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів. Беруть участь у формуванні місцевого імунітету, активізують репарацію слизових оболонок та знижують чутливість кишкового епітелію до патогенних бактерій. Бактерії виступають також природним біосорбентом, який нейтралізує токсини, акумулює токсичні речовини та виводить їх з організму, завдяки чому зменшується надмірне токсичне навантаження та алергізація організму. Олігосахариди відносяться до класу пребіотиків та, в свою чергу, виступають селективним субстратом для росту та розвитку бактерій, а отже, покращують заселення кишечника корисними пробіотичними мікроорганізмами. **Рекомендації до застосування:** Лактімак Форте застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при наступних станах: Порушенні рівноваги мікрофлори кишечника, яке характеризується такими симптомами як діарея, запор, здуття живота, метеоризм, нудота, блювота, відрижка, біль в животі; Гострий та хронічний бактеріальний діареї; Гострий вірусний діареї; Діареї мандрівників; Профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків; Псевдомембранозному коліту та захворюванням обумовлених *Clostridium difficile*; Синдром подразненого кишечника; Діареї, пов'язаній з тривалим ентеральним, нерегулярним та нерациональним харчуванням; Порушенні мікрофлори при зниженому імунітеті, стресах. **Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем.** **Спосіб застосування:** Рекомендована доза дітям від 6 років та дорослим 1 капсула 2 рази на добу протягом 10-15 днів. **Особливості застосування:** У разі прийому Лактімак Форте одночасно з антибіотиками та протигрибковими препаратами рекомендований інтервал між прийомом антибіотика або протигрибкового препарату та Лактімак Форте становить 2 години. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. З обережністю застосовувати при одночасному прийомі з імунодепресантами, такими як циклоспорин, азатіоприн та іншими, а також хімотерапевтичними препаратами. **Побічна дія:** зазвичай Лактімак Форте дуже добре переноситься, можливе виникнення побічної дії у вигляді надмірного газоутворення. **Форма випуску:** капсули № 30 (3x10), 3 блістера по 10 капсул, упаковані в картонку коробку. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Серія №: дивись на упаковці. **Дата виготовлення:** дивись на упаковці. **Придатний до:** дивись на упаковці. **Виробник:** Компанія «Macleods Pharmaceutical Ltd.», Плот № 1, 2, 3 Махім Род, Непар Кулдіп Нарар, Діст. Тейн (Махараштра), Палгар (W) – 401404, Індія;



# Правильне харчування та стан кишкового мікробіому як критично важливі фактори збереження здоров'я людини

17-18 травня 2018 року за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Асоціації дієтологів України та групи компаній «МедЕксперт» в м. Києві відбулась XI науково-практична конференція «Сучасні аспекти раціонального харчування», в рамках якої провідні фахівці висвітлили нові світові тенденції у сфері дієтології та основні уявлення про сучасну концепцію здорового харчування.

«Ми – те, що їмо» – відомий вислів «батька медицини» Гіппократа. Проблеми, пов'язані з харчуванням, активно обговорюють не тільки у засобах масової інформації, а й в авторитетних наукових виданнях. Без сумніву, всі продукти, які споживає людина, впливають на стан її організму. Для того щоб отримати максимум користі зі спожитої їжі, раціон слід підбирати дуже ретельно, виходячи з фізіологічних потреб та стану здоров'я. Особливо важливо дотримуватися принципів здорового харчування особам із порушеннями обміну речовин та захворюваннями травної системи. У таких випадках вагомою є тільки думка професіоналів – лікарів, які вважають національне харчування не менш важливою складовою ефективною терапії, ніж медикаментозне лікування.

У ході науково-практичної конференції обговорили актуальні питання практичної дієтології щодо впливу харчування на здоров'я людини та перебіг різних захворювань, харчової поведінки та звичок у харчуванні тощо. Великий інтерес присутніх викликали доповіді, присвячені мікробіому кишечника та його ролі у розвитку захворювань внутрішніх органів.

Ожиріння – це глобальна проблема сучасного суспільства, яка протягом останніх десятиліть набула масштабів неінфекційної епідемії. Дані статистичних досліджень, які періодично публікують в авторитетних наукових виданнях, демонструють стрімкі темпи зростання поширеності захворювання в усьому світі. Якщо раніше вважалося, що ожиріння мають переважно жителі економічно розвинених країн Північної Америки та Західної Європи, то нині особи із надлишковою масою тіла дедалі частіше зустрічаються й серед жителів країн Східної Європи, зокрема українців. Зважаючи на те, що ожиріння – тригер багатьох тяжких захворювань, зростає актуальність пошуку ефективних методів вирішення цієї проблеми.



У рамках науково-практичної конференції доповідь від групи авторів (О.Ю. Іоффе, О.П. Стеценко, Т.В. Тарасюк, М.С. Кривоустов) «10-річний досвід лапароскопічної бариатричної хірургії» представив завідувач кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олександр Юлійович Іоффе.

– Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), станом на 2016 рік надлишкову масу тіла мали понад 1,9 млрд осіб, із них 650 млн осіб – ожиріння. Це захворювання стає причиною смерті 2,8 млн осіб щороку. В Україні поширеність ожиріння серед чоловіків становить 17,6%, серед жінок – 22,1%, що перевищує середні показники у світі (11% – серед чоловіків та 15% – серед жінок), проте поки що є нижчою порівняно з економічно розвиненими країнами Європи (21,5% – серед чоловіків та 24,5% – серед жінок).

Ожиріння – це захворювання, перебіг якого асоційований із розвитком цукрового діабету (ЦД), метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту, синдрому апное уві сні. Крім того, цей патологічний стан істотно підвищує ризик формування низки злоякісних новоутворень, жовчнокам'яної хвороби, неалкогольної жирової хвороби печінки, гастроєзофагеального рефлюксу, діафрагмальної грижі, остеоартриту, порушення репродуктивної функції, а також виникнення психологічних, соціальних та інших проблем (Т. Pischol et al., 2008; J. Logue et al., 2010).

Сьогодні у світі широко використовують міжнародну класифікацію надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від індексу маси тіла (ІМТ), згідно з якою значення ІМТ у межах 18,5–24,99 кг/м<sup>2</sup> відповідає нормі, 25,0–29,99 кг/м<sup>2</sup> вказує на надлишкову масу тіла, 30,0–34,99 кг/м<sup>2</sup> – I ступінь ожиріння, 35,0–39,99 кг/м<sup>2</sup> – II ступінь, ≥40 кг/м<sup>2</sup> – III ступінь.

Згідно з класифікацією надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від ІМТ Міжнародної федерації хірургії ожиріння та метаболічних розладів (IFSO) у пацієнтів з ІМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup> діагностують морбідне ожиріння (клас ожиріння III), з ІМТ ≥50 кг/м<sup>2</sup> – суперожиріння (клас ожиріння IV). Для лікування таких хворих необхідно залучати бариатричних хірургів. У 2008 році Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) ухвалила рішення про те, що бариатрична хірургія є першим етапом лікування хворих на ЦД 2 типу з ожирінням III ступеня, а у 2009 році Американська діабетична асоціація (АДА) включила бариатричні операції у стандарти

лікування таких пацієнтів. Можливості сучасної бариатричної хірургії дозволяють досягти у пацієнтів із ЦД 2 типу стану стійкої ремісії, коли без медикаментозної терапії та за відсутності будь-яких клінічних проявів захворювання рівень глюкози у крові не перевищує нормальні показники.

Показання для проведення бариатричної операції – морбідне ожиріння (ІМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup>, ІМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup> за наявності таких коморбідних станів, як метаболічні розлади, ЦД, кардіоваскулярні та респіраторні захворювання, тяжка патологія суглобів, виражені психологічні проблеми, пов'язані з ожирінням. Проте ці показання необхідно розглядати індивідуально для кожного конкретного пацієнта, із обов'язковою оцінкою співвідношення ризик/користь.

Згідно з останніми статистичними даними, загальна кількість бариатричних операцій, виконаних у світі, становить 579,5 тис., із них 95,7% виконано лапароскопічним доступом (L. Angrisani, 2017). В Україні перші операції з приводу ожиріння провів академік О.О. Шалімов у 1968 році.

Зауважимо, що нині в Україні виконують увесь спектр бариатричних операцій: рестриктивні, шунтуючі та комбіновані, у тому числі золотий стандарт хірургічного лікування морбідного ожиріння – лапароскопічне шунтування шлунка з гастроєюноанастомозом за Ру (Roux-en-Y gastric bypass). Висока ефективність методу зумовлена тим, що виключення із процесів травлення початкових відділів тонкої кишки сприяє зниженню продукції антиінкретинів, а прискорення пасажа їжі у дистальні відділи тонкої кишки стимулює виділення глюкагоноподібного пептиду (GLP). «Інкретинний ефект» після виконання шунтування шлунка забезпечує нормалізацію секреції інсуліну та відновлення толерантності до глюкози.

Таким чином, в аспекті сучасних методів лікування метаболічних розладів бариатричну хірургію слід розглядати як єдиний безальтернативний радикальний метод лікування ожиріння. Лапароскопічне шунтування шлунка – операція вибору в пацієнтів із морбідним ожирінням та супутніми порушеннями вуглеводного обміну.



Продовжуючи тему хірургічного лікування ожиріння, про композицію мікрофлори кишечника після бариатричних оперативних втручань розповів член президії Української гастроентерологічної асоціації та президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець.

– Окрім основних ефектів бариатричних операцій, таких як пришвидшення насичення організму меншим об'ємом їжі і, відповідно, зниження калорійності раціону, зміна гормонального профілю, відновлення толерантності до глюкози, у результаті їх проведення внаслідок значних анатомічних змін відбувається кардинальна перебудова бактеріального пейзажу травної системи. Найбільш помітні таксономічні зміни складу мікробіоти кишечника після бариатричних операцій – значне збільшення представників типу *Proteobacteria*, класу *Gamma proteobacteria*, а саме родів *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* (A. Palleja et al., 2016). У деяких дослідженнях наведено дані про зростання кількості бактерій типу *Verrucomicrobia* після виконання шунтування шлунка (V. Tremaroli et al., 2015). Збільшується також чисельність *Bacteroidetes*, натомість знижується кількість представників типу *Firmicutes* (*Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Corpococcus comes*, *Anaerostipes caccaea* і *Erysipelotrichales*; J. Graessler et al., 2013).

Модифікація бактеріального пейзажу кишечника позитивно впливає на стан організму, що включає такі функціональні зміни: пришвидшення метаболізму коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), збільшення кількості антибактеріальних пептидів, зростання рухливості бактерій, покращення метаболізму глутатіону, транспортування фенілаланіну та моносахаридів, підвищення нейтралізації ксенобіотиків, нормалізація обміну вітамінів та мікроелементів та аеробного дихання. Однак найбільш очікуваним ефектом бариатричних операцій є покращення контролю глікемії, що є значним проривом у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням. Нормалізація рівня глюкози у крові у результаті виконання таких хірургічних втручань сприяють багатьом факторів: модифікація кишкового мікробіому, пришвидшення утилізації нутрієнтів бактеріями та зниження рівня жирних кислот, підвищення рівня жовчних кислот та КЛЖК (пропіонату), внаслідок цього секретуються GLP-1 та GLP-2. GLP-1 оптимізує контроль глікемії панкреатичними β-клітинами, а GLP-2 зменшує прояви системного запалення та знижує інсулінорезистентність.

Бариатрична хірургія відкриває нові можливості у лікуванні ожиріння та асоційованих із ним станів. Проте при виборі тактики ведення таких пацієнтів необхідно враховувати можливі негативні наслідки бариатричних оперативних втручань. Зокрема, це стосується підвищення рівня циркулюючого триметиламін-N-оксиду (ТМАО) після шунтування шлунка. Субстратом для синтезу ТМАО є триметиламін, який утворюється за участю кишкової мікрофлори з холіну, фосфатидилхоліну та карнітину. Підвищення рівня ТМАО асоційоване з ризиком розвитку атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань. Проте зниження частоти цих ускладнень у прооперованих пацієнтів з ожирінням свідчить про переважання позитивних ефектів бариатричних операцій стосовно кардіометаболічного ризику.

Отже, значні анатомічні зміни у результаті виконання бариатричних операцій стимулюють істотні таксономічні та функціональні зміни кишкової мікробіоти, що є одним із механізмів, який забезпечує основний ефект таких операцій – швидке відновлення контролю глікемії та стабільне зниження маси тіла у довготривалій перспективі. Сподіваємось, що подальше вивчення динаміки змін кишкової мікробіоти приведе до відкриття нових методів лікування патології кишечника та ожиріння.



Продовжив обговорення питання ролі мікробіому кишечника у розвитку захворювань внутрішніх органів, представивши доповідь «Особливості мікробіоценозу кишечника при метаболічному синдромі та цукровому діабеті», головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач.

– Бактеріальна екосистема кишечника відіграє фундаментальну роль у підтриманні нормального функціонування метаболічної та імунної систем. За результатами досліджень, проведених останніми роками, встановлено, що дисбаланс кишкової мікрофлори є можливим тригером метаболічних та аутоімунних захворювань. Від початкової бактеріальної колонізації травного тракту новонародженого залежить формування імунітету та метаболічних функцій у подальшому, що визначає ризики розвитку низки захворювань як у ранньому віці, так і протягом усього життя людини. Кишкова мікрофлора у кожного індивіда характеризується високою специфічністю, що зумовлює різні кількісні та якісні варіації





її складу, який залежить як від генетичних, так і від зовнішніх факторів. Саме ця особливість мікрофлори кишечника протягом тривалого часу була каменем спотикання, через який виникали значні складнощі у розумінні її ролі у збереженні здоров'я людини та розвитку низки захворювань.

Грунтуючись на результатах недавніх досліджень, високий рівень поширеності захворювань, асоційованих із неправильним харчуванням (ожиріння, ЦД 2 типу) та аутоімунними розладами (ЦД 1 типу), частково можна пояснити порушенням взаємозв'язку між геномом та навколишнім середовищем. Прикладом цього феномену є зміни кишкової мікрофлори, індуковані модифікацією звичного харчування.

Системне запалення та аутоімунні процеси зазвичай виявляють перед маніфестацією основного захворювання, яке у подальшому спричиняє метаболічні та аутоімунні розлади. Лікар має можливість допомогти пацієнту зі схильністю до порушень метаболізму ще до маніфестації хвороби шляхом прямого чи опосередкованого впливу на імунну систему. Визначення нових біомаркерів прогресування цих захворювань, у тому числі пов'язаних із кишковим мікробіомом, є перспективним напрямом досліджень, результати яких дозволяють встановити патофізіологічні детермінанти метаболічних розладів та розробити профілактичні заходи у вигляді нових персоналізованих стратегій, які включають корекцію харчування.

Зміни кишкового мікробіому є складовою патогенетичних механізмів розвитку ЦД 1 та 2 типу. Мікробний пейзаж кишечника має властивість змінюватись залежно від дієти та дії навколишнього середовища, що впливає на імунітет та метаболізм. У відповідь на дисбіоз кишечника активуються епітеліальні клітини та розриваються щільні контакти між епітеліоцитами слизової оболонки. Цей процес супроводжується появою феномену «протікаючого даху», внаслідок чого ліпополісахариди різних бактерій із легкістю проникають крізь епітеліальний шар та активують синтез цитокінів із подальшим виникненням системної запальної відповіді, збільшенням кількості адипоцитів та розвитком інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. У розвитку ЦД 1 типу важливу роль відіграють генетичні фактори, зокрема наявність генотипу HLA-DQ. Важливу роль у патогенетичних механізмах захворювання відіграють дендритні клітини, які активують аутореактивні Т-клітини, та синтез аутоантитіл, що є основною причиною розвитку ЦД 1 типу.

У ході експериментальних досліджень зміни структури та функцій кишкової мікрофлори виявлено як на генетичних, так і на дієто-індукованих моделях ожиріння, що дає підстави стверджувати, що мікробіом кишечника бере участь у регулюванні маси тіла. Дисбіотичні зміни, пов'язані з ожирінням, найчастіше розглядають як наслідок особливостей генотипу та дієти, які сприяють набору маси тіла. Проте у ході дослідження, в якому порівнювали мишей зі «стерильним» кишечником та мишей із кишечником, колонізованим бактеріями, встановлено, що бактеріальна колонізація кишечника призводить до порушення вуглеводного обміну та збільшення накопичення макрофагів у білій жировій тканині. Причому ці патологічні ефекти виявлено як у мишей, які перебували на дієті з високим вмістом жирів, так і у мишей, які перебували на стандартній дієті. Таким чином, ефекти мікробіому кишечника не повністю залежать від особливостей харчування. Крім того, встановлено, що у мишей із тим самим генотипом при дотриманні однієї дієти можуть розвиватися різні метаболічні фенотипи (діабетичні та недіабетичні) залежно від специфічного профілю їх кишкового мікробіому. Отже, мікрофлора кишечника деякою мірою може визначати ризик розвитку метаболічних розладів.

Кишкова мікрофлора – унікальна система, яка забезпечує отримання організмом-хазяїном енергії з неперетравлених речовин, переважно полісахаридів рослинного походження. Цю її властивість сьогодні розглядають як один із механізмів покращення добування енергії з продуктів харчування. Зокрема, на фоні дієти з високим

вмістом клітковини деякі КЛЖК (бутират) позитивно впливають на перебіг ожиріння та пов'язаної з ним коморбідної патології, основними ефектами є такі: пришвидшення настання відчуття ситості, зниження споживання калорій та постпрандіальної глікемії за рахунок модифікації синтезу GLP-1 та шлункового інгібуючого пептиду, регуляції клітинної проліферації та диференціації, посилення функції кишкового бар'єра за рахунок GLP-2, зниження окислювального пошкодження та запалення шляхом інгібування гістондеацетилази та активації ядерного фактора транскрипції NF-κB.

Таким чином, кишкова мікробіота відіграє важливу роль у регуляції імунно-метаболічної вісі, тому її зміни, пов'язані зі способом життя, можуть призвести до розвитку аутоімунних та метаболічних захворювань. Спрямована модифікація кишкової мікрофлори за допомогою пребіотичних та пробіотичних компонентів дозволяє зменшити метаболічну ендотоксемию, індуковану дієтою з високим вмістом жирів, системне запалення, транслокацію бактеріальних продуктів та метаболічну дисфункцію, а отже, знизити ризик розвитку ЦД 1 та 2 типу.



У ході науково-практичної конференції з лекцією майстер-класом «Роль гельмінтозів у розвитку захворювань органів травної системи» виступила **завідувач кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія Іванівна Швець.**

– За даними ВООЗ, кількість хворих на паразитарні захворювання у світі становить близько 4,5 млрд (J. Bethony, S. Brooker et al., 2006). В Європі кожний 3-й житель уражений гельмінтозом. Число летальних випадків, спричинених інфекційними та паразитарними (глистяними) захворюваннями, сягає 16 млн на рік.

Статистичні дані про поширеність гельмінтозів у світі часто не відповідають реальній картині, адже більшість паразитарних інвазій мають прихований перебіг. Зауважимо, що у структурі загальної захворюваності гельмінтози поступаються тільки гострим респіраторним інфекціям, а масову їх поширеність реєструють у всіх регіонах планети. Клінічні прояви гельмінтозів, зумовлені багаторічним перебуванням паразита в організмі людини (за відсутності специфічного лікування), залежать від тривалості життя гельмінта або частих реінвазій, інтенсивності інвазії та характеру імунної відповіді.

В організмі людини можуть паразитувати 342 види гельмінтів, які належать до 3 основних класів: круглі черви (нематоди), сисуні (трематоди) та стрічкові черви (цестоди). В Україні зустрічаються 30 видів гельмінтів. У загальній популяції питома вага ентеробіозу в сумі всіх гельмінтозів становить 70-75%, аскаридозу – 15-18%, трихоцефальозу – 4-6% (Н.О. Виноград, 2005). Кожна людина протягом життя як мінімум один раз інфікується гельмінтом. Щорічний показник захворюваності гельмінтозами в Україні становить 1333 випадки на 100 тис. населення (В.М. Дуднік, 2011).

Гельмінтози характеризуються повільним розвитком захворювання, хронічним перебігом, часто із тривалою компенсацією. Виражені патологічні зміни виникають у личинковій та статевозрілій стадії життєвого циклу гельмінтів. Клінічно глистні захворювання проявляються хронічною інтоксикацією та алергізацією організму, імунними розладами, порушенням функцій травної та дихальної систем, міалгіями, артралгіями, лімфаденопатією, анемією.

За локалізацією паразитів виділяють кишкові та позакишкові гельмінти. Найпоширеніші серед кишкових нематодозів – аскаридоз, ентеробіоз, анкілостомоз, трихоцефальоз, стронгілоїдоз, трихостронгілоїдоз; серед кишкових цестодозів – дифілоботріоз, теніоз, теніаринхоз, гіменолепідоз. Із трематод у кишечника паразитує метагонімум (метаконімум). Найпоширенішим гельмінтозом у світі є аскаридоз, який, за даними ВООЗ, мають 1,3 млн осіб. Крім кишечника, гельмінти можуть паразитувати у печінці, жовчному міхурі, кровоносних та лімфатичних судинах, підшкірній жировій клітковині.

Найбільша небезпека гельмінтів для організму людини – це їх механічна дія на органи. Паразити можуть спровокувати закупорення проток панкреатобіліарної системи, абсцеси у печінці та підшлунковій залозі, перфорацію кишечника з розвитком перитоніту, обтурацію просвіту кишечника із подальшим формуванням кишкової непрохідності.

Отже, гельмінтози – це поширена патологія, якій, на жаль, не приділяють належну увагу. Часто при госпіталізації тяжкохворого пацієнта у стаціонар лікарі запідозрюють паразитози в останню чергу. Слід завжди враховувати те, що гельмінтози зазвичай маскуються під інші соматичні захворювання. Особливо важливо звертати увагу

на характерні клінічні прояви цієї патології у дітей, які є основною категорією пацієнтів із гельмінтозами. Раннє виявлення захворювання та своєчасне призначення терапії дозволить запобігти низці ускладнень, деякі з яких є загрозливими для життя.



Змістовну доповідь «Сучасний погляд на мікроскопічні коліти і тактика їх ведення» представила **завідувач кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Тетяна Дмитрівна Звягінцева.**

– Мікроскопічний коліт (МК) – це запальне захворювання кишечника невідомої етіології, яке характеризується хронічною водянистою діареєю, відсутністю макроскопічних проявів ураження товстої кишки за наявності специфічних патоморфологічних змін. МК включає колагеновий коліт та лімфоцитарний коліт. Поширеність МК протягом останнього десятиліття сягнула рівнів поширеності інших запальних захворювань кишечника (виразкового коліту та хвороби Крона) і сьогодні становить 103 випадки на 100 тис. населення. МК найчастіше виявляють у жінок старше 50 років.

Враховуючи те, що МК є відносно новим захворюванням для лікарів-клініцистів, його етіологія та патогенез є недостатньо вивченими. Виявлено спадкову схильність до МК (члени сімей 12% пацієнтів мають інші запальні захворювання кишечника) та асоціацію патології з генотипом HLA-DQ, який визначає синтез фактора некрозу пухлини. Той факт, що МК реєструють переважно в осіб жіночої статі, можна пояснити дією статевих гормонів, які підвищують проникність кишкового епітелію. Важливу роль у розвитку МК відіграють мікроорганізми у просвіті кишечника. Окрім цього, має значення застосування препаратів, які впливають на проникність кишечника та склад мікрофлори. У цьому аспекті особливе місце посідають неростероїдні протизапальні препарати, інгібітори протонної помпи та їх комбінація. Ці препарати негативно впливають на секрецію та абсорбцію води й електролітів у кишечнику, що супроводжується підвищенням проникності епітелію для антигенів. У розвитку МК відіграють певну роль бактерії *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, що підтверджує позитивна відповідь на антибактеріальну терапію у деяких хворих.

Припускають, що основним патогенетичним механізмом розвитку МК є порушення імунної відповіді епітелію товстої кишки на надлишкове надходження бактеріальних, харчових та інших антигенів в осіб зі спадковою схильністю. Через порушення бар'єрної функції епітелію внаслідок збільшення проникності слизової оболонки кишечника для антигенів знижується експресія E-кадгерину, оклюдину та клаудину-4 (A. Munch, 2015; S. Tusk, 2008). У розвитку колагенового коліту потенційну роль відіграють підвищення синтезу колагену та зниження його дегідратації (В.П. Корой та співавт., 2016).

МК призводить до істотного зниження якості життя пацієнта та його соціальної дезадаптації, що зумовлено не так частотою актів дефекації, як консистенцією випорожнень. Стадія загострення МК встановлюється за наявності >3 актів дефекації протягом доби або у випадку однократного виділення водянистого калу.

Для підтвердження або виключення діагнозу МК необхідно використовувати додаткові методи діагностики з обов'язковою колоноскопією та біопсією товстої кишки для гістопатологічного дослідження. На відміну від інших запальних захворювань кишечника, немає переконливих доказів на користь зв'язку гістологічних проявів запалення слизової оболонки при МК та колоректального раку та, відповідно, необхідності проведення хірургічного втручання.

Основна мета лікування пацієнтів із МК – індукція клінічної ремісії та покращення якості їх життя. Згідно з рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів (ACG), хворим на МК проводять терапію топічними стероїдами, а за наявності протипоказань для місцевої гормональної терапії призначають препарати месалазину, саліцилату вісмуту чи преднізолон.

Таким чином, МК як одна з причин розвитку діарейного синдрому потребує особливої уваги не тільки гастроентерологів, а й терапевтів та сімейних лікарів. Головне завдання лікаря при зверненні пацієнта із порушенням випорожнення – проведення ретельної диференційної діагностики захворювань, які супроводжуються діареєю. Відсутність макроскопічних змін слизової оболонки кишечника при колоноскопії у пацієнта зі скаргами на часті та водянисті випорожнення є підставою для проведення біопсії з подальшим гістологічним дослідженням біоптату.

Підготувала Ілона Цюпа

# Проблеми та перспективи хірургічного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту



Олександр Олексійович Шалімов

**Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) перебувають в епіцентрі уваги не тільки гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів, а й хірургів, які завжди готові прийняти на допомогу у тяжких випадках патологічних станів, які не піддаються консервативній терапії. Якщо раніше хірургічне лікування асоціювалось із серйозними травмуючими втручаннями і тривалим реабілітаційним періодом, то сьогодні мініінвазивні методики та сучасне технічне обладнання забезпечують високу ефективність операцій та належну якість життя пацієнта у післяопераційному періоді. Програма науково-практичної конференції з міжнародною участю «XXIV з'їзд хірургів України», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка О.О. Шалімова, яка відбулася 26-28 вересня 2018 року у м. Києві, передбачала розгляд проблем хірургії стравоходу та шлунка, печінки та жовчовивідних шляхів, а також актуальних питань сучасної колопроктології.**



Урочне відкриття XXIV з'їзду хірургів України

Цьогорічний з'їзд хірургів присвячений видатній постаті вітчизняної хірургії – академіку Олександровичу Шалімову. Він зробив вагомий внесок у розвиток світової медицини, а його праці відомі далеко за межами України. Багато хто з українських хірургів своїми науковими та практичними здобутками завдячує цій людині, тому вшанування пам'яті академіка О.О. Шалімова є святом обов'язком для кожного.

Олександр Олексійович Шалімов – один із засновників української хірургічної школи, академік Національної академії наук, Національної академії медичних наук України, головний хірург МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України, професор, доктор медичних наук.

Народився Олександр Олексійович 20 січня 1918 року у с. Введенка Задонського району Липецької області (Росія) у сім'ї селян. Після закінчення лікувального факультету Кубанського медичного інституту доля закинула молодого спеціаліста на Далекий Схід, де він працював до квітня 1957 р. Надалі О.О. Шалімов продовжив свою трудову діяльність в Україні: 1957-1959 рр. – він працював доцентом факультетської хірургічної клініки Харківського медичного інституту, 1959-1965 рр. – очолював кафедру грудної хірургії та анестезіології Українського інституту удосконалення лікарів, 1965-1972 рр. – був директором Харківського науково-дослідницького інституту загальної та невідкладної хірургії.

Ще у 1972 році О.О. Шалімов створив Київський науково-дослідницький інститут клінічної та експериментальної хірургії, на базі якого були розроблені прогресивні на той час методи хірургічного лікування патології органів травлення. Основними напрямками наукової та практичної діяльності хірурга були: реконструктивно-відновна хірургія стравоходу, шлунка, кишечника, жовчних проток, вогнищевих та дифузних уражень печінки, портальної гіпертензії, методи хірургічного лікування захворювань підшлункової залози, кардіохірургія, реконструктивно-відновна хірургія судин, мікрохірургія, ендovasкулярна хірургія, кріохірургія.

О.О. Шалімов відкрив нову еру у вітчизняній хірургії. Він є автором оригінальних методик оперативних втручань на органах ШКТ, кровоносних судинах. Його титанічна праця втілилася у 830 наукових працях, 30 монографіях, 104 винаходах та 4 патентах.

Проте головне досягнення видатного хірурга – тисячі врятованих життів. О.О. Шалімов виховав плеяду сучасних хірургів, які гідно продовжують справу Учителя – зі скальпелем у руці та жертвовою любов'ю у серці.

До уваги наших шановних читачів пропонуємо стислий огляд представлених у рамках конференції доповідей, в яких розглянуто найбільш актуальні питання хірургічного лікування гастроентерологічної патології.



**В.Т. Зайцева НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валерій Володимирович Бойко.**

– Проблема лікування пацієнтів із протяжними післяопіковими рубцевими стриктурами стравоходу (ППОРСС) є надзвичайно актуальною, адже

щонайменше 70% усіх стриктур стравоходу – післяопікового генезу, близько 80% пацієнтів із цим захворюванням – працездатного віку. ППОРСС можуть спричинити непрохідність із наступним розвитком алиментарної недостатності. Класичні методики лікування ППОРСС характеризуються високим ризиком розвитку післяопераційних інвалідизуючих ускладнень (22-75%) та летальності (4-25%). Це зумовлює необхідність пошуку нових методів пластики стравоходу, які б покращили результати лікування та якість життя пацієнтів із цією патологією.

Для заміщення ураженого сегменту стравоходу ми пропонуємо використати ділянку товстої кишки. Найперше необхідно визначити, яка частина товстої кишки має краще кровопостачання. З цією метою проводять передопераційну ангіографію. Після визначення оптимального для заміщення сегменту товстої кишки виконують досить складне оперативне втручання у два етапи. Перший етап передбачає формування гастроколоанастомозу і торакостомі, другий етап – накладання антирефлюксного езофагоколоанастомозу, обхідного задньоободового гастроентероанастомозу та контактної колостоми на шиї. Важливим моментом операції є інтраопераційне подвійне зондування: введення назогастрального зонду за зону езофагоколоанастомозу з метою декомпресії та через сформовану колостому на шиї для раннього ентерального харчування. Серед можливих післяопераційних ускладнень найчастіше зустрічаються медіастиніт, плеврит, пневмонія та гостра серцево-судинна недостатність.

Використання цього підходу в лікуванні ППОРСС дозволяє знизити ризик неспроможності езофагоколоанастомозу та колоезофагального рефлюксу, рубцевого стенозування ділянки анастомозу, зменшити частоту післяопераційних ускладнень (емпієми плеври та медіастеніту).



Доповідь «Тораколапароскопічна езофагектомія при раку стравоходу в середній та нижній третині» від групи авторів (А.В. Клименко, В.Н. Клименко, А.І. Белай) представив **асистент кафедри факультетської хірургії Запорізького державного медичного університету, кандидат медичних наук Андрій Іванович Белай.**

– Згідно з даними світової статистики, частота раку стравоходу становить 3-6 випадків на 100 тис. населення. Прогнозується, що у США у 2018 р. кількість нових випадків становитиме 17290, а 5-річна виживаність – 18,8%. Згідно з даними Національного канцер-реєстру за 2017 р., в Україні зареєстровано 1703 випадки раку стравоходу, 67,7% хворих прожили менше 1 року. Спеціальним лікуванням у 2016 р. було охоплено лише половина пацієнтів. Слід зазначити, що плоскоклітинний рак стравоходу є поширеною патологією як у країнах Європи, так і в Україні. Основними етіологічними факторами захворювання є тютюнопаління та вживання спиртних напоїв.

Ендоскопічна резекція злоякісного новоутворення слизово-підслизового шару стравоходу можлива лише за умови проведення якісної біопсії, яка підтверджує конкретну стадію пухлини: T1s, дисплазія високого ступеня, T1a і T1b < 2 см у діаметрі за класифікацією TNM за відсутності ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Таким чином, за наявності пухлини діаметром < 2 см із високим ступенем диференціації, яка не проростає у субмукозний шар та без ознак інвазії в лімфатичні та венозні судини, та після R0-резекції ендоскопія є остаточним методом лікування. В інших випадках методом

оперативного втручання є езофагектомія. Подальша тактика ведення пацієнта залежить від гістологічного типу новоутворення, стадії та локалізації процесу. Так, при плоскоклітинному раку верхньої третини стравоходу (шийний відділ) використовується лише хіміотерапія, при ураженні середньої та нижньої третини – хіміотерапія у поєднанні з езофагектомією, після R0-резекції післяопераційна хіміотерапія не проводиться. При аденокарциномі показане комбіноване лікування: неоад'ювантна хіміотерапія з езофагектомією та ад'ювантна хіміотерапія. При стадії пухлини T4b показана хіміорадіотерапія в поєднанні зі стентуванням.

Показаннями для езофагектомії є рак стравоходу у пацієнтів, яким планується виконання оперативного втручання, дисплазія високого ступеня у пацієнтів зі стравоходом Баррета, в яких неможливе повноцінне ендоскопічне лікування. Протипоказанням є наявність метастазів у шийні та надключичні лімфатичні вузли, а також у лімфовузли черевного стовбура.

Про ефективність лапароскопічних операцій у пацієнтів із раком стравоходу свідчать дані National Oesophago Cancer Audit за 2017 рік. У Великобританії за період з 2014 по 2016 рр. кількістю тораколапароскопічних втручань при раку стравоходу становила 267 операцій (загальна кількість – 2420). На сьогодні найчастіше виконують операції за Льюїсом та Маккіном. Загальна кількість ускладнень езофагектомії – 40% (15-20% – легеневі, 10% – септичні, 15-20% – кардіальні). Загальна частота неспроможності анастомозу становить близько 20% (шийного – 10-25%, внутрішньогрудного – 3-12%). Летальність до виписки становить 2%, 30-денна – 1,5%, 90-денна – 3,1%, загальна – 9%.

Операцію виконують таким чином: проводять торакоскопію з виділенням стравоходу з пухлиною, лапароскопію з виділенням шлунка та пілоротомією (під час обох цих етапів проводять лімфодисекцію), пересічення стравоходу, мінілапаротомію з видаленням макропрепарату, формуванням шлункового кондукту та мікроєюностомію, наступний етап – ортотопічне приведення кондукту у грудну клітку та накладання ручного анастомозу кінець у кінець на шиї.

Отже, тораколапароскопічна езофагектомія є технічно простим, безпечним та ефективним мініінвазивним оперативним втручанням, що дозволяє провести радикальне хірургічне лікування раку стравоходу. Її перевагами є мінімальна травматизація грудної та черевної стінки і можливість перцизійного відділення пухлини від найближчих структур.



Доповідь «Лапароскопічна хірургія товстої та прямої кишки. Сучасні тенденції» від групи авторів (проф. О.Ю. Усенко та О.С. Тивончук) представив **головний науковий співробітник відділу хірургії шлунково-кишкового тракту ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, доктор медичних наук Олександр Степанович Тивончук.**

– Шлях до широкого впровадження лапароскопічної хірургії товстої та прямої кишки був доволі складним і тривалим. Якщо станом на кінець 1994 року опубліковано лише 17 робіт, присвячених лапароскопічним операціям на товстій кишці (W.P. Geis et al., 1994), то сьогодні лапароскопічна хірургія дистальних відділів ШКТ займає особливу нішу у практиці колопроктологів. Згідно з рекомендаціями Товариства американських гастроентерологів та ендоскопічних хірургів (SAGES), лапароскопічна резекція при раку прямої кишки має відповідати стандартним онкологічним принципам: адекватний



дистальний та проксимальний край резекції, проксимальне лігування артеріального кровопостачання, виконання мезоректумектомії, оптимальна лімфаденектомія. Проте рішення про вибір відкритого чи лапароскопічного хірургічного доступу лікар повинен приймати після обговорення з пацієнтом таких ключових моментів, як технічна можливість лапароскопічної резекції, ризики та переваги обох втручань та досвід хірурга з виконання цих операцій.

Важливим нововведенням у хірургічному лікуванні раку товстої кишки будь-якої локалізації, яке значно покращило онкологічні результати у пацієнтів, стало впровадження принципів тотальної мезоректумектомії та концепції повного видалення мезоколону в поєднанні з центральною судинною перев'язкою.

Справжнім викликом для хірургів є низький рак прямої кишки. Сьогодні оптимальним методом хірургічного лікування є трансанальна тотальна мезоректумектомія (ТМЕ). Ця операція порівняно з відкритими оперативними втручаннями має низку переваг: вузький таз не обмежує доступ, відмінна візуалізація дистального краю пухлини та її резидуальної частини для достатнього пересічення на безпечному рівні, дисекція або мобілізація дистальної частини прямої кишки під прямою ендоскопічною візуалізацією, спрощення формування анастомозу, подвійний доступ (абдомінальний чи трансанальний), трансанальне видалення препарату (P. Sylla et al., 2010).

Колоректальна хірургія йде в ногу з розвитком ендоскопічних технологій. Тому сучасний алгоритм ведення пацієнтів із раком прямої кишки такий: на ранній стадії (T1, T2, N0) рекомендовано виконання трансанальної ендоскопічної мікрохірургії (можливе застосування Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS) із Single port), на стадії T3, TxN1 використовують радикальні методи – виконання ТМЕ відкритим або трансанальним лапароскопічним доступом, у деяких ситуаціях неоад'ювантну хіміотерапію із подальшим переглядом стратегії ведення пацієнта (видалення або збереження ураженого органа).

Таким чином, лапароскопічні колопроктологічні операції відповідають усім сучасним онкологічним принципам, за своєю ефективністю та безпечністю не поступаються відкритим оперативним втручанням, а в деяких клінічних ситуаціях мають певні переваги.



Від групи авторів (М. Кучер, М. Криворук) доповідь «Лапароскопічна і лапаротомна проктоколектomia для хірургічного лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт» представив **професор кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Микола Дмитрович Кучер.**

– Незважаючи на значні досягнення у медикаментозному лікуванні неспецифічного виразкового коліту (НВК), близько 25-45% хворих із цим захворюванням потребують хірургічного лікування – тотальної проктоколектомії (ТПКЕ). Сьогодні існує 5 варіантів завершення цієї операції, кожний з яких відрізняється за складністю виконання та ризиком виникнення ускладнень. Варіант 1 – ТПКЕ з первинною екстирпацією прямої кишки та формуванням довічної термінальної ілеостоми (McGuire, 1940; А.М. Дахно, 1956). Незважаючи на простоту, радикальність та одноетапність операції, вона призводить до інвалідизації пацієнта, характеризується найменшою компенсацією втрачених функцій товстої кишки та анального каналу і високою ймовірністю дисфункції ілеостоми. Тому у світі від цієї техніки уже відмовились. ТПКЕ з формуванням ілеостоми-резервуара (Nils Kock, 1969; Ю.В. Балтайтисб, 1984) характеризується кращими результатами, ніж попередня техніка. Серед її переваг – радикалізм, компенсація всмоктування хімусу, керованість та періодичність випорожнень. Проте цей варіант також є інвалідизуючим для пацієнта, іноді супроводжується функціональними розладами, а при

хворобі Крона ця техніка взагалі протипоказана. Варіант 2 – ТПКЕ зі збереженням анального каналу, нижнього та середнього ампулярного відділів прямої кишки та формуванням прямого ілеоректального анастомозу (S. Aylett, 1976; В.Д. Федоров, 1978). Ця операція виконується пацієнтам із хворобою Крона, є технічно простою, одноетапною, забезпечує близький до природного характер випорожнень та компенсацію процесів всмоктування. Проте недоліками цього підходу є часткова радикальність оперативного втручання, часті випорожнення та ризик малігнізації. Варіант 3 – ТПКЕ зі збереженням анального каналу, мукозектомією від зубчатої лінії, формуванням тонкокишкового резервуара та резервуарно-анального анастомозу (A.G. Parks, R.J. Nichols, 1978). Після виконання цієї радикальної та технічно складної операції (у 2-3 етапи) у хворого спостерігається близький до природного характер випорожнень, частота дефекації 5-7 разів на добу, компенсація всмоктування. Проте вона є протипоказаною для пацієнтів із хворобою Крона. Варіант 4 – ТПКЕ зі збереженням анального каналу, формуванням тонкокишкового резервуара, резервуарно-ректального (наданального) анастомозу (R.J. Heald, D.R. Allen, 1986; C.D. Knidht, F.G. Griffen, 1980). Ця операція за результатами не поступається попередньому варіанту, є технічно простою, проте після її виконання виникає потреба у проведенні щорічної біопсії слизової оболонки з ділянки кукси. Варіант 5 – обструктивна (консервативна) колектomia з формуванням термінальної ілеостоми та короткої кукси прямої кишки.

Проте у сучасній колопроктології є місце і для лапаротомних операцій при НВК, яким віддається перевага у випадку перфорації стінки кишки, масивної кровотечі, токсичної дилатації товстої кишки.

Переваги лапароскопічного доступу при НВК реалізуються при гострому перебігу коліту, відсутності очікуваного ефекту медикаментозної терапії, формуванні стероїдної залежності, переважанні негативних ефектів гормональної терапії над користю, появи стійких позакишкових проявів захворювання, затримці розвитку та росту у дітей, наявності диспластичних змін слизового епітелію кишки чи ознак малігнізації.



Завідувач кафедри хірургії та проктології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор **Миколайович Милиця** представив доповідь «Вибір методу хірургічного лікування хворих на рак прямої кишки» від групи авторів (М.М. Милиця, М.Д. Постоленко, К.М. Милиця, І.М. Ангеловський).

– Сьогодні, незважаючи на стрімкий розвиток сучасних технологій діагностики та лікування раку прямої кишки, ця проблема залишається актуальною. Навіть при виконанні сфінктерозберігаючих операцій (СЗО) часто виникають такі ускладнення, як нетримання газів і калу та рецидиви пухлини. Крім того, 5-річна виживаність після оперативного лікування раку прямої кишки становить 59-72%. Невтішні результати оперативного лікування раку товстої кишки здебільшого стосуються її дистальних відділів.

Операції при раку прямої кишки мають ґрунтуватися на онкологічних і функціональних принципах. До перших належать: радикальність операції (R0 – радикальна резекція), тотальна мезоректумектомія (ТМЕ), латеральна межа резекції (CRM) >1 мм, дистальна межа резекції – 1,5-2 см від краю пухлини. Функціональні принципи полягають у відновленні природного ходу товстої кишки, моделюванні затульного апарату прямої кишки, відновленні її накопичувальної та збереженні сечостатевої функції. Головна мета впровадження цих принципів – забезпечити належну якість життя хворого на рак прямої кишки.

Планування оперативного лікування цієї патології слід розпочинати з повного передопераційного обстеження, що допоможе визначити стадію захворювання та вибрати оптимальну тактику ведення пацієнта. До основних методів діагностики належать: пальцеве дослідження прямої кишки, колоноскопія з біопсією та іригоскопія. Вони дозволяють запідозрити пухлинне захворювання, проте є недостатньо інформативними для точного визначення стадії пухлини. Саме тому їх слід доповнити КТ або МРТ органів малого тазу, трансректальним УЗД. За допомогою цих досліджень можна виявити зміни у лімфатичних вузлах розмірами 1-5 мм. Для того щоб не «занижувати» стадію пухлини, усі візуалізовані лімфатичні вузли можна розглядати як малігнізовані.

Хірургічні втручання при раку прямої кишки поділяють на два основні види: сфінктерозберігаючі (низька передня резекція та інтрасфінктерна резекція) та сфінктероруйнуючі операції (черевно-промежинна екстирпація, евісцерация малого тазу). Показаннями для СЗО

є рак нижньоампулярного каналу, відсутність віддалених метастазів та задовільна передопераційна функція сфінктера, а також наявність пухлини, яка контактує із зубчатою лінією або розташована на 1-3 см вище від неї, диференціюється за ступенем G1-G2 і не проростає у суміжні органи. Варто зазначити, що СЗО можуть проводитись за допомогою лапаротомного та лапароскопічного доступу з трансанальним видаленням препарату. При цьому накладання колоректального анастомозу виконують як ручним, так і степлерним методом. Сфінктерозберігаючі операції є обґрунтованими як з онкологічних, так і з функціональних позицій. Водночас їх виконання можливе лише за умови точної топічної діагностики пухлини з визначенням об'єму лімфодисекції. Таким чином, проведення СЗО істотно покращує якість життя пацієнта з раком прямої кишки у післяопераційному періоді.



Про власний досвід використання TAMIS-технологій у лікуванні раку прямої кишки у доповіді від групи авторів (С.І. Саволук, В.М. Лисенко, М.Ю. Крестянов) розповів **завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, доктор медичних наук Сергій Іванович Саволук.**

– При проведенні скринінгових колоноскопій в осіб вікової категорії старше 50 років безсимптомну доброякісну пухлину товстої та прямої кишки діагностують у 24-50% випадків, з яких 3,4-9,5% – це аденоми високого ризику, діаметром >1 см із ворсинчастими елементами та високим ступенем дисплазії. Традиційне виконання локального трансанального висічення обмежене нижнім та середньоампулярним відділом прямої кишки, в той час як для верхньоампулярного відділу прямої кишки часто пропонують виконувати передню резекцію або черевно-анальну резекцію. Водночас при локальному трансанальному висіченні ризик розвитку кровотечі є вищим, частота рецидивів сягає 12-41,6%, такі операції часто супроводжуються незадовільними функціональними результатами.



Інтенсивна робота секційного засідання

TAMIS-технології розроблені з метою виконання прецизійних резекцій доброякісних та ретельно відібраних злоякісних новоутворень (стадії Tis і T1 за класифікацією TNM) дистального та середньоампулярного відділів прямої кишки з використанням спеціальних пристроїв доступу та звичайного або модифікованого лапароскопічного інструментарію. Матеріали, які необхідні для проведення TAMIS: лапароскоп 5 або 10 мм з кутом огляду 30° або 45°, кутовий світловод, прями, зігнуті чи ротаційні лапароскопічні інструменти, ендодожичі, ендоголкотримач. Із метою реконструкції дефекту після видалення новоутворення використовують пристрої для формування вузлів діаметром 5, 7 або 10 мм (залежно від розміру пухлини), пристрої для формування екстракорпоральних вузлів, кліпуючі пристрої. При цьому необхідно використовувати шовний матеріал, який розсмоктується. Основні етапи операції: маркування пухлини, гідропрепарування, ексцизія, видалення макропрепарату, реконструкція дефекту, встановлення гемостатичної губки. Операція проводиться під спінальним знеболенням.

Ми випробували всі переваги TAMIS-технологій порівняно з традиційними методами. Підсумовуючи власний досвід, зазначимо, що використання TAMIS-технологій може замінити виконання великих травмуючих операцій при злоякісних новоутвореннях прямої кишки за умови ретельного відбору пацієнтів. При цьому дотримуються принципи *FastTrack* хірургії та значно скорочується термін перебування хворого у стаціонарі, а також, що важливо, інструментарій, необхідний для проведення TAMIS, доступний практично в усіх операційних, обладнаних лапароскопічною стійкою.

Підготували **Ілона Цюпа та Роксоляна Щеглюк**



Реєстрація учасників з'їзду

*"For the greatest benefit to mankind"*  
*Alfred Nobel*

2018 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE



## Нобелевскую премию 2018 года в области физиологии и медицины присудили за открытие терапии онкологических заболеваний путем ингибирования негативной регуляции иммунной системы

1 октября традиционно объявляют лауреатов Нобелевской премии в области физиологии и медицины. В нынешнем году ими стали профессор James P. Allison из Техасского университета в Остине (США) и его коллега Tasuku Honjo из Университета Киото (Япония). Нобелевские лауреаты этого года основали совершенно новый подход к лечению рака, базирующийся на стимуляции неотъемлемой способности нашей иммунной системы атаковать опухолевые клетки. J.P. Allison и T. Honjo показали, как различные способы ингибирования негативной регуляции иммунной системы можно использовать для лечения рака. Выдающиеся открытия двух лауреатов стали новой вехой в борьбе против онкологических заболеваний.



Профессор Tasuku Honjo (слева) и профессор James P. Allison (справа) стали лауреатами Нобелевской премии 2018 года за революционное открытие в лечении рака

«Это очень волнительно, что Нобелевская организация удостоила награды подход к лечению онкологических заболеваний, который кардинально меняет правила игры... Я думаю, что это всего лишь верхушка айсберга, на горизонте появится гораздо больше терапевтических возможностей».



Профессор Daniel M. Davis из Манчестерского университета, автор книги «The Beautiful Cure», посвященной фундаментальной работе, которая была удостоена Нобелевской премии нынешнего года

Как известно, рак – не одна болезнь, а группа различных заболеваний, общей для которых является неконтролируемая пролиферация атипичных клеток с возможностью их распространения в здоровые органы и ткани. Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями включает разные методы. Некоторые из них были удостоены Нобелевской премии ранее – это гормональная терапия при раке предстательной железы (Huggins, 1966), химиотерапия (Elion, Hitchins, 1988) и трансплантация костного мозга при лейкозе (Thomas, 1990). В то же время, онкологические заболевания на поздних стадиях трудно поддаются лечению, и поиск новых терапевтических стратегий является как никогда актуальным.

В конце XIX – начале XX столетия возникла концепция, согласно которой активация собственной иммунной системы может быть эффективна против опухолевых клеток. Были осуществлены попытки

инфицировать пациентов с целью активировать защитные силы организма. Эти усилия принесли скромные результаты, однако один из вариантов такой стратегии используется в настоящее время для лечения больных раком мочевого пузыря. Многие ученые погрузились в интенсивные исследования и раскрыли фундаментальные механизмы управления иммунной регуляцией, а также установили, каким образом иммунная система распознает опухолевые клетки. Несмотря на колоссальный научный прогресс, попытки разработать новую обобщенную стратегию были сопряжены с большими трудностями.

### Позитивная и негативная регуляция иммунной системы

Фундаментальным свойством нашей иммунной системы является способность распознавать «свое» и «чужеродное». Благодаря этому возможно устранение бактерий, вирусов и других опасных элементов, которые вторглись в организм. Т-лимфоциты – белые кровяные тельца – являются ключевыми элементами этого защитного механизма. Было установлено, что Т-лимфоциты содержат рецепторы, которые связываются с чужеродными структурами, и это взаимодействие активирует защитные механизмы иммунной системы. Однако дополнительные белки, которые отвечают за позитивную регуляцию активации Т-лимфоцитов, так называемые «усилители», также необходимы для запуска полноценного иммунного ответа. Многие ученые внесли свой вклад в важное фундаментальное исследование этого явления и определили другие белки, которые отвечают за негативную регуляцию Т-лимфоцитов и подавляют активацию иммунной системы. Этот сложный баланс между позитивной и негативной регуляцией необходим для жесткого контроля над иммунной системой: он гарантирует необходимый уровень вовлеченности иммунной системы в уничтожение чужеродных микроорганизмов, избегая чрезмерной активации, которая может привести к аутоиммунной деструкции здоровых клеток и тканей.

### Новый принцип иммунотерапии

В 1990-х годах в своей лаборатории в Калифорнийском университете J.P. Allison изучил Т-клеточный белок под названием CTLA-4. Он был одним из немногих ученых, которые заметили, что CTLA-4 способен оказывать тормозящее действие на Т-лимфоциты. Другие исследовательские группы использовали механизм CTLA-4 для лечения аутоиммунных заболеваний. Однако у J.P. Allison была совершенно другая идея. Он уже разработал антитело, которое может связываться с CTLA-4 и блокировать его функцию (рис.). Далее он попытался выяснить, может ли блокирование CTLA-4 отключить негативную регуляцию Т-лимфоцитов и заставить иммунную систему атаковать опухолевые клетки. J.P. Allison и его коллеги провели первый эксперимент в конце 1994 года, а сразу после рождественских каникул повторили его – результаты были впечатляющими. Больных раком мышей удалось вылечить с помощью терапии антителами, которые ингибировали негативную регуляцию иммунной системы и восстановили противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Несмотря на небольшой интерес со стороны фармацевтической промышленности, J.P. Allison продолжил усиленно изучать это явление для разработки стратегии лечения людей. У нескольких исследовательских групп появились перспективные результаты, в 2010 году важное клиническое исследование продемонстрировало поразительные эффекты у пациентов с распространенной меланомой (разновидностью рака кожи), а у нескольких пациентов исчезли остаточные признаки рака. Таких результатов ранее никогда не удавалось добиться у пациентов этой группы.

## О лауреатах

**James P. Allison** родился в 1948 году в городе Алис (штат Техас, США). Он получил докторскую степень в 1973 году в Университете Техаса в Остине. В 1974-1977 годах работал в Фонде клинических исследований Scripps в Ла-Холье (штат Калифорния). После этого занимался преподавательской деятельностью: сначала в Университете Техаса, затем в Калифорнийском университете в Беркли, после чего – в Мемориальном онкологическом центре Sloan-Kettering в Нью-Йорке. С 1997 по 2012 год был научным сотрудником в Медицинском институте Говарда Хьюза. С 2012 года является профессором онкологического центра Университета Техаса в Хьюстоне. James P. Allison также является сотрудником Паркеровского института иммуноterapiи рака.



**Tasuku Honjo** родился в 1942 году в Киото (Япония), в 1966 году окончил Киотский университет, а с 1971 по 1974 год был научным сотрудником Вашингтонского института Карнеги в Балтиморе (США) и Национального института здоровья в Бетесде (штат Мэриленд). Получил докторскую степень в 1975 году в Университете Киото. В 1974-1979 годах преподавал в Токийском университете, а с 1979 по 1984 год – в Университете Осаки. С 1984 года является профессором Университета Киото. Tasuku Honjo был деканом факультета в Университете Киото с 1996 по 2000 и с 2002 по 2004 год.

здоровья в Бетесде (штат Мэриленд). Получил докторскую степень в 1975 году в Университете Киото. В 1974-1979 годах преподавал в Токийском университете, а с 1979 по 1984 год – в Университете Осаки. С 1984 года является профессором Университета Киото. Tasuku Honjo был деканом факультета в Университете Киото с 1996 по 2000 и с 2002 по 2004 год.

Более 100 лет ученые пытались вовлечь иммунную систему в борьбу с раком. До открытий, сделанных **J.P. Allison** и **T. Honjo**, прогресс в этой области был скромным. В настоящее время терапия ингибиторами контрольных точек совершила революцию в лечении больных раком и коренным образом изменила представление о том, как можно справиться с этой проблемой.

## Ключевые публикации лауреатов

- Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992; 11(11): 3887-3895.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996; 271(5256): 1734-1736.
- Kwon E.D., Hurwitz A.A., Foster B.A., Madias C., Feldhaus A.L., Greenberg N.M., Burg M.B., Allison J.P. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94(15): 8099-8103.
- Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N., Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity. 1999; 11: 141-151.
- Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L.F., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000; 192(7): 1027-1034.
- Hodi F.S., Mihm M.C., Soiffer R.J., Haluska F.G., Butler M., Seiden M.V., Davis T., Henry-Spires R., MacRae S., Willman A., Padera R., Jaklitsch M.T., Shankar S., Chen T.C., Korman A., Allison J.P., Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(8): 4712-4717.
- Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. Int Immunol. 2005; 17(2): 133-144.

Nobelprize.org

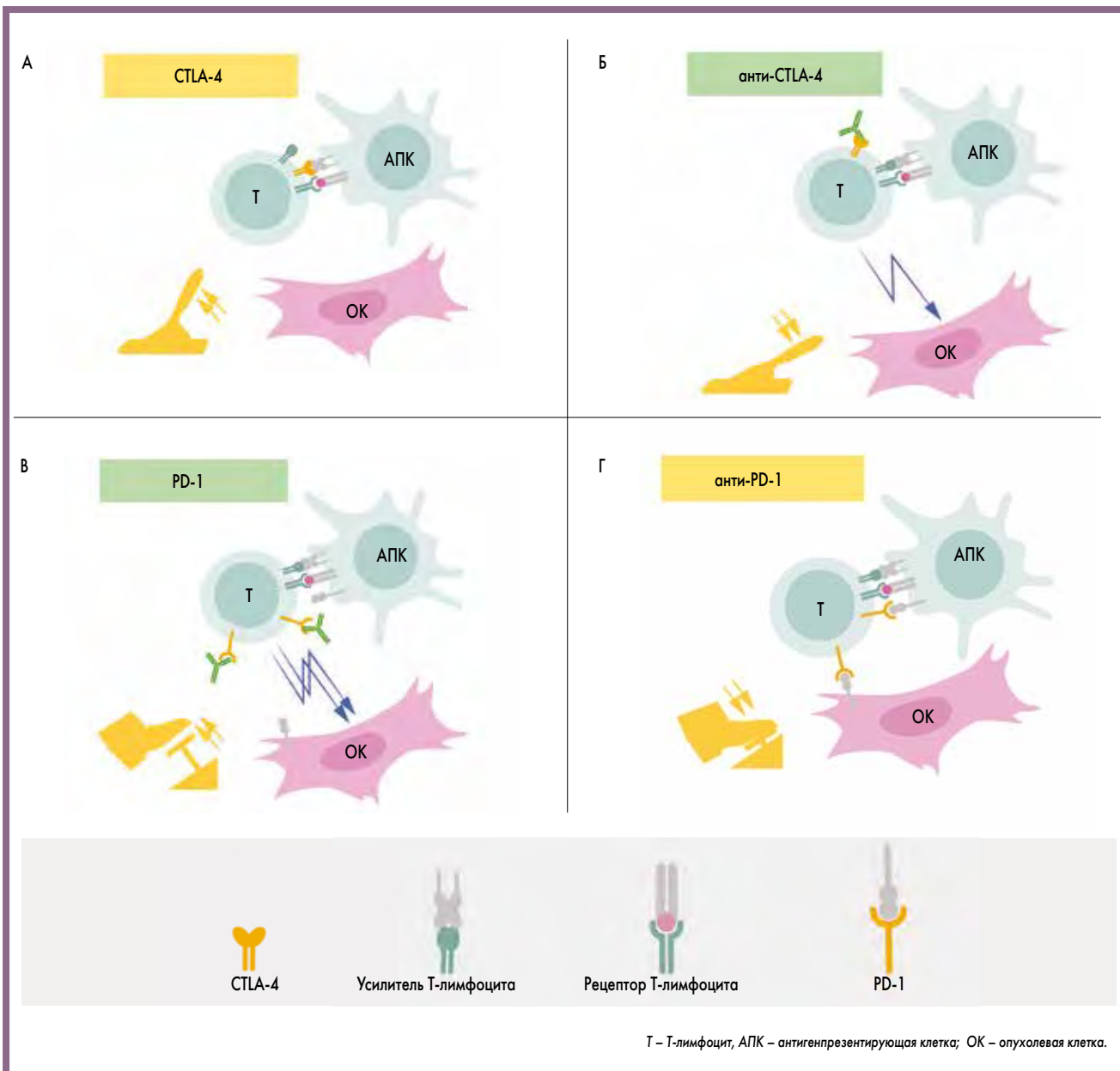
Підготувела **Екатерина Марушко**

Рис. Упрощенная иллюстрация функций белков CTLA-4 и PD-1.

**А** – активация Т-лимфоцита требует, чтобы рецептор Т-лимфоцита связывался со структурами на других иммунных клетках, распознаваемых как чужие. Для активации Т-лимфоцитов необходим белок, отвечающий за позитивную регуляцию. CTLA-4 отвечает за негативную регуляцию и блокирует активацию Т-лимфоцитов.

**Б** – антитела (зеленого цвета) блокируют CTLA-4, что приводит к активации Т-лимфоцитов, которые начинают атаковать опухолевые клетки.

**В** – PD-1 – белок негативной регуляции, который подавляет активацию Т-лимфоцитов.

**Г** – антитела к PD-1 позволяют активировать Т-лимфоциты и эффективно атаковать опухолевые клетки.

## Открытие PD-1 и его значение в лечении больных раком

В 1992 году, за несколько лет до открытия J.P. Allison, T. Honjo обнаружил PD-1 – еще один белок, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Ученый задался целью исследовать роль этого белка, он тщательно изучил PD-1 в серии экспериментов, которые проводились в течение многих лет в его лаборатории Университета Киото. Результаты показали, что PD-1, подобно CTLA-4, связан с негативной регуляцией Т-лимфоцитов, но работает по другому механизму (рис.). В экспериментах на животных было продемонстрировано, что блокада PD-1 является многообещающей стратегией в борьбе с раком, о чем свидетельствуют результаты работы T. Honjo и других ученых. Это открыло дорогу для использования PD-1 в качестве терапевтической мишени у пациентов онкологического профиля. За этим открытием последовали клинические исследования, и в 2012 году ключевое исследование продемонстрировало явную эффективность лечения пациентов с разными типами рака. Результаты были впечатляющими: лечение способствовало достижению длительной ремиссии и даже достоверному излечению у нескольких пациентов с метастатическим раком, который ранее считался практически неизлечимым.

## Иммунотерапия при раке сегодня и в будущем

После ранних исследований, которые показали эффективность блокирования CTLA-4 и PD-1, последовало значительное клиническое развитие этого метода. Теперь мы знаем, что иммунотерапия коренным образом изменила исход для определенных групп пациентов с распространенным раком. Как и в случае применения других методов лечения у больных раком наблюдаются неблагоприятные побочные эффекты, которые могут быть серьезными и даже опасными для жизни. Они вызваны

сверхактивным иммунным ответом, вызывающим аутоиммунные реакции, однако побочные эффекты обычно управляемы.

Из двух стратегий лечения терапия ингибиторами контрольных точек, направленная против PD-1, оказалась более эффективной, а положительные результаты наблюдаются при нескольких типах рака, включая рак легкого, почки, лимфому и меланому. Новые клинические исследования показывают, что комбинированная терапия, нацеленная как на CTLA-4, так и на PD-1, может быть еще более эффективной, что было продемонстрировано у пациентов с меланомой.

Таким образом, **J.P. Allison** и **T. Honjo** вдохновили ученых объединить различные стратегии для замедления негативной иммунной регуляции с целью более эффективного удаления опухолевых клеток. В настоящее время проводится большое количество исследований в области терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, а новые контрольные точки тестируются в качестве целей.

Профессор **Tasuku Honjo** и его команда ученых из Университета Киото (Япония)

# Спазмомен®

Отілонію бромід

- ➔ Отілонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>
- ➔ Отілонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>
- ➔ Отілонію бромід добре переноситься<sup>2</sup>

## Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отілонію броміду 40 мг.

**Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

**Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

**Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

**Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® від 03.01.2018 №12. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

**Виробник:** БЕРЛІН ХЕМІ АГ. Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12(10):1003-10  
2. Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34(4):432-42

**Представництво** «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ» –  
Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**