

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Батпенова Г.Р. (Астана)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургушаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86
БЦ «ALMATAU», офис 4
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 14 (45), 2014

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые коллеги!



В настоящее время на фоне стремительной урбанизации, нарастания ритма жизни, отрицательного стрессорного влияния окружающей среды и резкого ухудшения качества продуктов питания значительно изменилась общая картина заболеваемости, в частности отмечается рост гастроэнтерологических заболеваний.

Однако и медицинская наука, и фармацевтическая отрасль не стоят на месте. Появляются все новые и новые возможности по ранней диагностике и лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, вместе с тем ведущие фармацевтические компании все более совершенствуют технологии по разработке новейших препаратов по лечению таких грозных заболеваний, как гепатиты, язвы, дисбиозы, ГЭРБ и др.

Врачи всего мира проводят встречи в различных форматах, чтобы обсудить злободневные проблемы и поделиться опытом. На страницах этого номера вы можете познакомиться с подборкой материалов нашего корреспондента, в которых представлен обзор о Международном конгрессе «Almaty Hepatology» – 2014, проведенном под эгидой Европейской Ассоциации по изучению печени (EASL), VII Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», основная тема которого «Актуальные вопросы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней», а также о X Международном гастроэнтерологическом симпозиуме (Прага).

Об организации работы гастроэнтерологической службы в Алматы вы узнаете из беседы с практикующим врачом, педагогом, ученым, главным гастроэнтерологом г. Алматы, к.м.н., доцентом Ж.А. Алдашевой. Она подробно рассказала, как построена работа медицинской службы по оказанию помощи алматинцам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

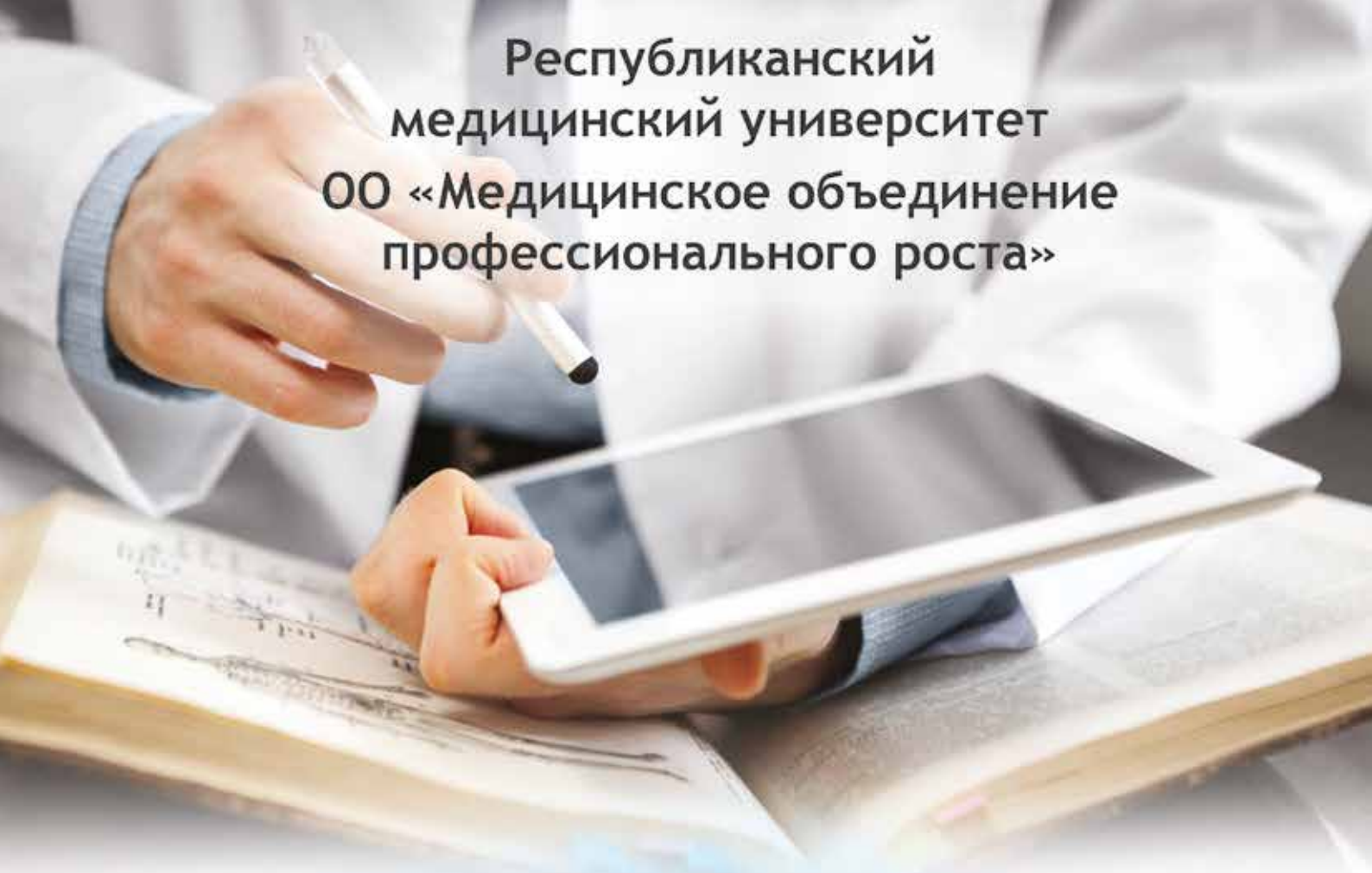
В номере публикуются Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В.

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Жанна Алдашева: Болезни органов пищеварения – медико-социальная проблема.....	6
---	---

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

В Алматы состоялся Международный конгресс «Almaty Hepatology» – 2014.....	11
«Человек и Лекарство – Казахстан» расширяет свои границы.....	18
Дисбиоз кишечника – глобальная проблема XXI века	24
Чешская республика принимала участников X Международного гастроэнтерологического симпозиума.....	30
Современные представления о роли пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ	36

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В	41
--	----

ОБЗОРЫ

Абдоминальная боль: проблемы диагностики и лечения. <i>Анохина Г.А.</i>	68
Дерматологические симптомы цирроза печени: значимость междисциплинарной проблемы. <i>Яковлев А.Б.</i>	75
Одестон в лечении билиарной дисфункции. <i>Минушкин О.Н.</i>	82
Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий. <i>Ткач С.М.</i>	86

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Болезни органов пищеварения и патология позвоночника. <i>Чубенко С.С., Гайдуков В.О., Чубенко Д.С.</i>	94
Безопасность и эффективность применения боцепревира/пегинтерферона/рибавирина для лечения компенсированных циррозов печени, обусловленных ВГС генотипа 1: мета-анализ пяти исследований. <i>Джон М. Вирлинг, Штефан Цойцем, Фред Пурдэд, Жан-Пьер Броновики, Майкл П. Маннс, Брюс Р. Бейкон, Рафаэль Эстебан, Стивен Л. Флам, Пол И. Куо, Лайза Д. Педикоун, Вэйпин Денг, Франк Дж. Дутко, Марк Дж. Динубайл, Кеннет Дж. Коери, Франс А. Хелмонд, Дженис Валь, Савино Бруно</i>	98

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. <i>Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю.</i>	112
Современные аспекты применения «Эссенциале форте Н» при неалкогольном стеатогепатите: настоящее и будущее. <i>Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И.</i>	120

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ДИСКИНЕЗИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Итомед®: рациональное лечение дискинезий желудочно-кишечного тракта. <i>Щербинина М.Б.</i>	126
--	-----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. <i>Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г.</i>	130
---	-----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эзофагоспазм: нужна ли психодиагностика? <i>Фирсова Л.Д., Пичугина И.М.</i>	139
Кислотозависимые заболевания у больных с метаболическим синдромом: нерешенные проблемы, современные возможности лечения. <i>Палий И.Г., Заика С.Г., Примак О.С.</i>	143

НОВОСТИ	156
---------------	-----

Болезни органов пищеварения – медико- социальная проблема

Во всем мире ежегодно увеличивается количество людей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Болезни органов пищеварения остаются актуальной проблемой клинической медицины, привлекают к себе внимание как практикующих врачей, так и организаторов здравоохранения.

Сегодня гость редакции – практикующий врач, педагог, ученый, главный гастроэнтеролог ГУЗ г. Алматы, к.м.н., доцент Жанна Ахметовна Алдашева.

– Жанна Ахметовна, как Вы оцениваете организацию работы гастроэнтерологической службы в южной столице?

– Заболевания органов пищеварения по частоте занимают третье место после болезней системы кровообращения и дыхания, и в значительной степени влияют на среднюю продолжительность жизни населения. В связи с этим в г. Алматы гастроэнтерологическая помощь населению рассматривается как одно из приоритетных направлений здравоохранения. По официальным данным в нашем городе зарегистрировано свыше 200 тыс. человек с заболеваниями органов пищеварения, из них более 40 тыс. – дети. На диспансерном учете состоит около 50 тыс. человек, что составляет более 10 процентов от экономически активного населения города. Гастроэнтерологическая служба города Алматы представлена: гастроэнтерологическими отделениями на базе Центральной городской больницы и городской клинической больницы №1, лечебно-диагностическими центрами и гастрокабинетами в организациях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), которые оказывают специализированную гастроэнтерологическую помощь населению города. В наших клиниках работают опытные гастроэнтерологи, гепатологи, диетологи. Гастроэнтерологические отделения клиник оснащены современными диагностическими аппаратами и лабораториями. На оказание гастроэнтерологической помощи направлены усилия не только государственных учреждений, но и множества республиканских, ведомственных и частных организаций. Следует также отметить, что своевременная диагностика и лечение больных возможны при совместных усилиях врачей различных специальностей – гастроэнтерологов, эндоскопистов, инфекционистов, онкологов, хирургов и т.д.

Несмотря на постоянный рост численности врачей государственных организаций здравоохранения г. Алматы, остается проблема с нехваткой кадров. Обеспеченность врачами



на фоне роста численности горожан не увеличивается. В большинстве поликлиник города отсутствует ставка врача-гастроэнтеролога, хотя по нормативам на 50 тыс. населения положен 1 врач-гастроэнтеролог.

– Что Вы можете рассказать о современных аспектах оказания ПМСП?

– Приоритетной задачей реформирования здравоохранения в нашей стране является развитие ПМСП. ПМСП считается основным видом медицинской помощи населению, которая должна быть доступной, своевременной и эффективной. Она оказывается в амбулаторно-поликлинических учреждениях участковыми врачами (терапевтами, педиатрами), врачами общей практики (семейными врачами). Более 70% обращений осуществляется на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений, и от

состояния медицинской помощи в них во многом зависит эффективность и качество деятельности всей системы здравоохранения. В развитых странах мира около 80% проблем, связанных со здоровьем решаются на этапе первичного звена здравоохранения, без перехода на вторичный (более дорогостоящий) стационарный уровень помощи. Семейные врачи там проводят лечебно-диагностические мероприятия по поводу острых и хронических заболеваний различных органов и систем, в том числе органов пищеварения, осуществляют длительное наблюдение и психологическую поддержку пациентов и членов их семей с тяжелыми заболеваниями, проводят профилактические мероприятия по предупреждению развития заболеваний, в т.ч. эпидемических. Поэтому семейные врачи должны быть разносторонне подготовлены не только в вопросах терапии, но и в основах педиатрии, хирургии, акушерства, и других разделах медицины.

Одной из важных проблем формирования системы семейной медицины в нашей стране является нехватка кадров. Причиной этого является повышенная нагрузка врачей, большой объем «бумажной» работы, обслуживание пациентов на дому, бытовые и другие проблемы. Укомплектованность поликлиник врачами первичного звена составляет всего 60%, и, в основном, за счет врачей пенсионного возраста. Большинство выпускников медицинских вузов не уделяют должного внимания общей врачебной практике и предпочитают узкую специализацию. Сложившаяся ситуация обуславливает первостепенность подготовки высшими медицинскими учебными заведениями квалифицированных врачей для работы в первичном звене здравоохранения. Вместе с тем, следует заметить, что проведенный анализ внедрения общей врачебной практики позволил выявить и положительные изменения в организации ПМСП. В частности, снизилась частота вызовов скорой медицинской помощи, стали активно внедряться стационарозамещающие технологии, улучшилась преемственность в работе врачей общей практики и узких специалистов, сократился уровень госпитализации в стационары.

– Насколько доступна специализированная медицинская помощь алматинцам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы?

– Специализированную гастроэнтерологическую помощь жители г. Алматы могут получить, прежде всего, в городских и республиканских учреждениях. К ним относятся специализированные гастроэнтерологические отделения города, диагностические центры, в том числе Гепатологический центр, клиники Казахского национального медицинского университета и КазНИИ кардиологии и внутренних болезней. Это хорошо оснащенные современной диагностиче-

ской аппаратурой и лабораторией лечебные учреждения, где работают высококвалифицированные специалисты – гастроэнтерологи, гепатологи, эндоскописты. Большая помощь в проведении лечебно-консультативной работы оказывается со стороны кафедр различных образовательных учреждений. Это, прежде всего, кафедры гастроэнтерологии, эндоскопии и инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО, бывший АГИУВ), кафедры терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, кафедры гастроэнтерологии с курсом эндоскопии КазНИИ кардиологии и внутренних болезней. Наряду с государственными медицинскими учреждениями проблемы больных с заболеваниями органов пищеварения решаются сетью ведомственных и частных клиник.

– Какие из проблем современной гастроэнтерологии наиболее актуальны сегодня?

– Несмотря на значительный прогресс в гастроэнтерологии, остается еще много нерешенных вопросов. Как уже отмечалось, в общей структуре заболеваемости в нашем городе болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест. Среди них широко распространены хеликобактер-ассоциированные гастриты и язвенная болезнь, вирусные гепатиты, которые в перспективе приводят к развитию злокачественных опухолей, стойкой потере трудоспособности, инвалидизации. В связи с этим ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение является актуальной проблемой. Ввиду недостаточной оснащенности многих лечебно-диагностических учреждений города современным диагностическим оборудованием и методиками: к примеру, проведение «дыхательного» теста, быстрого уреазного теста (БУТ), определение фекального антигена для выявления инфекции хеликобактер пилори; несовершенности серологических и молекулярно-биологических методов диагностики вирусных поражений печени, затрудняется своевременная диагностика, лечение оказывается малоэффективным, возрастает число больных с тяжелыми осложненными формами заболевания. Большой проблемой города является отсутствие специализированного гепатологического стационара (отделения) для лечения тяжелого контингента больных, в особенности с декомпенсированным циррозом печени; для ведения больных после трансплантации печени, число которых, в связи с развитием трансплантологии в стране, будет возрастать.

– Что Вы можете сказать о гастроэнтерологической патологии у детей? Какие заболевания чаще встречаются у наших маленьких сограждан? С чем это связано?

– К сожалению, общая тенденция к росту хронической патологии органов пищеварения отмечается и у детей нашего города. Это связано с влиянием,

помимо генетических факторов, факторов внешней среды, таких как ухудшение экологической обстановки, нервно-психические перегрузки детей, неправильное питание. Существенное значение в формировании хронических заболеваний пищеварительного тракта играет пищевая аллергия. Среди болезней органов пищеварения у детей чаще всего встречаются функциональные нарушения билиарного тракта, хронические гастриты и дуодениты. Реже встречаются хронические холециститы, язвенная болезнь.

– Жанна Ахметовна, известно, что атрофический гастрит – фактор риска для развития рака желудка. Какие мероприятия по раннему выявлению заболеваний органов пищеварения проводятся в Алматы?

– Развитие рака желудка – это длительный, многоступенчатый процесс, при котором в слизистой оболочке желудка происходит постепенная трансформация от нормального эпителия до хронического гастрита. Со временем развиваются предраковые состояния, т.е. атрофия слизистой с последующей метаплазией и дисплазией. Ведущая роль в этом процессе принадлежит инфекции хеликобактер пилори (НР), которая широко распространена среди населения. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность этой инфекции у жителей г. Алматы составляет около 75%. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака отнесло НР к канцерогенам первого порядка. Установлено, что при наличии НР риск развития рака желудка увеличивается в 6 раз. Поэтому проведение антихеликобактерной терапии является наиболее перспективным направлением по снижению частоты рака желудка. С 2013 г. в нескольких городах Казахстана, в том числе в Алматы, проводится скрининг целевых групп по раннему выявлению рака желудка, а также колоректального рака и гепатоцеллюлярной карциномы.

– Насколько актуальны глютенотолерантность, лактазная недостаточность для алматинцев? Где можно пройти диагностику на выявление данных патологий?

– Раньше глютенотолерантность (целиакия) считалась редким заболеванием. Однако эпидемиологические исследования последних лет установили, что заболевание встречается значительно чаще. В нашем городе, в основном, диагностируются типичные формы глютенотолерантности в раннем детском возрасте, и такие дети успешно лечатся. Значительно сложнее обстоит диагностика атипичных форм заболевания, которые встречаются, в основном, у взрослых и маскируются под мно-

гие болезни. О возможной глютенотолерантности нужно думать во многих непонятных случаях, сопровождающихся проблемами нарушения пищеварения – диареей, вздутием живота, похуданием. К сожалению, врачи ПМСП плохо знают это заболевание и не включают его в план обследований. В то время как диагностика глютенотолерантности в г. Алматы вполне реальна. Для этого сначала необходимо провести серологическую диагностику на наличие специфических антител. В НЦ педиатрии и детской хирургии применяется иммунохроматографический метод, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью, а также морфологическая диагностика. Примерно такая же ситуация обстоит с диагностикой лактазной недостаточности. Причиной лактазной недостаточности является отсутствие или недостаток фермента, расщепляющего лактозу. Клинически проявляется жидким стулом, вздутием, кишечной коликой при приеме молока и молочных продуктов. Для более точной диагностики и окончательного диагноза используются такие диагностические методы, как определение количества углеводов в кале, определение уровня рН, биопсия слизистой оболочки кишечника. К сожалению, у нас такие исследования не проводятся, поэтому диагноз ставится очень редко, и, в основном на основании анамнеза.

– Расскажите, пожалуйста, какие современные методы эндоскопической диагностики в гастроэнтерологии внедрены в алматинских лечебных учреждениях?

– Успехи современной гастроэнтерологии во многом обусловлены достижениями эндоскопии. Большинство лечебно-диагностических учреждений города оснащены современной эндоскопической техникой, позволяющей проводить диагностику всех отделов желудочно-кишечного тракта. Важнейшей задачей эндоскопической диагностики является раннее выявление предопухолевых состояний и злокачественных опухолей. Для решения этой задачи высококвалифицированными эндоскопистами нашего города с успехом внедряются современные технологии, такие как хромоэндоскопия, узкоспектральная и увеличительная эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия, применение которых позволяет выявлять самые незначительные патологические образования в пищеводе, желудке, кишечнике. Роль эндоскопии в диагностике заболеваний ЖКТ значительно возрастает благодаря возможности во время исследования проводить биопсию. Применение в гастроэнтерологии новейшей эндоскопической технологии позволяет эндоскопистам города успешно сочетать диагностические методики с современными лечебными манипуляциями. К ним относятся: удаление добро-



качественных и злокачественных опухолей на ранней стадии, стентирование сужений пищевода, лигирование вен при их варикозном расширении, клипирование различных отделов пищеварительного тракта. Также с помощью эндоскопа производится введение местно лекарственных средств, например, с целью гемостаза. Все это способствует сокращению частоты «больших» хирургических вмешательств.

С недавнего времени в г. Алматы на базе НИИ кардиологии и внутренних болезней стала доступной видеокапсульная эндоскопия, которая позволяет исследовать труднодоступные отделы пищеварительной системы, в частности, тонкий кишечник.

В последние годы для диагностики болезней органов пищеварения в мире широко применяется эндоскопическая эхография, которая представляет собой сочетание эндоскопических и ультразвуковых (УЗ) методик. Это значительно расширяет возможности рутинной эндоскопии. Так, применение УЗ датчиков высокой частоты позволяет изучать структуру стенки полого органа и детализировать характер патологического процесса, а также проводить лечебные мероприятия. Хочется надеяться, что в скором времени в нашем городе появится возможность проведения этого простого и удобного, а главное, высокоинформативного метода.

Следует также отметить, что с этого года во все лечебные учреждения города внедрен новый способ полной автоматической обработки эндоскопов, что значительно снизит риск инфицирования.

– К возможностям эластометрии в диагностике фиброза печени существует ли однозначное отношение. Как Вы считаете,

может ли неинвазивный метод диагностики фиброза печени стать альтернативой биопсии?

– Биопсия печени является «золотым» стандартом диагностики поражений печени, которая позволяет определить стадию, степень воспаления и фиброза. Но метод имеет недостатки и может вызывать осложнения, что значительно сужает его применение. В отличие от биопсии эластометрия, проводимая на аппарате фиброскан – неинвазивный, совершенно безопасный метод диагностики. И если биопсия позволяет изучить лишь небольшой участок печени, то с помощью эластометрии можно получить полную картину органа, определить степень фиброза и оценить эффективность проводимой терапии. Количество ее проведения не ограничено, а также не требуется специальной подготовки; она проста в выполнении и занимает мало времени. Поэтому во многих случаях ее можно рассматривать альтернативой биопсии.

– Как бы Вы оценили уровень научной и практической работы в области медицины и гастроэнтерологии в частности, ведущейся в нашей стране?

– Казахстанские ученые проводят активную научно-исследовательскую работу в различных областях медицины, в том числе и гастроэнтерологии. У нас проводятся эпидемиологические исследования в различных регионах страны, например, по изучению распространенности среди населения хеликобактерной инфекции, вирусных и других поражений печени, злокачественных опухолей органов пищеварения. На основании полученных результатов учеными разрабатываются и совершенствуются методики диагностики

и лечения. Совместно с органами здравоохранения проводятся мероприятия по снижению заболеваемости, улучшению оказания медицинской помощи населению. Научные результаты публикуются в медицинских изданиях страны, а также в изданиях ближнего и дальнего зарубежья. Наши ученые являются постоянными участниками Международных форумов, где выступают с докладами; являются членами различных профессиональных ассоциаций, обществ.

– По каким направлениям осуществляет научная деятельность кафедры гастроэнтерологии КазМУНО?

– Наряду с учебно-методической научно-исследовательской работой является важным видом деятельности нашей кафедры. Приоритетными направлениями научной деятельности являются: изучение неблагоприятных клинических вариантов гастродуоденальных поражений; особенностей течения метаболических поражений печени; изучение проблем дисбиоза кишечника. Научная работа ведется совместно с различными кафедрами ВУЗов страны, НИИ, лабораториями и лечебными учреждениями. Например, в 2009 г. под эгидой нашей кафедры некоторые поликлиники г. Алматы принимали участие в проведении впервые в Казахстане скрининга по изучению частоты и факторов риска неалкогольной жировой болезни печени у жителей города. Затем по образцу, составленному кафедрой, были проведены подобные исследования и в других городах страны.

У кафедры есть совместные научные работы с применением продуктов лечебного питания, в том числе функционального, с Национальной Академией питания. Нами постоянно ведется поиск путей предотвращения неблагоприятного течения и исходов заболеваний органов пищеварения с использованием диетических, фармакологических и других методов лечения.

Сотрудники кафедры принимают активное участие в международных конференциях, выступают с докладами, публикуются в различных медицинских изданиях.

– Говоря о новых методах терапии, нельзя не коснуться вопросов медикаментозного лечения. Какие из новых препаратов для лечения заболеваний системы пищеварения Вы бы выделили? Каким препаратам (оригинальным, генерикам) Вы отдаете предпочтение?

– Среди большого многообразия новых лекарств, в том числе для лечения болезней, связанных с нарушением пищеварения, хотелось бы особо выделить препараты натурального происхождения. Это современные многокомпонентные пре- и пробиотики, растительные препараты, препараты на основе эссенциальных фосфолипидов, карнитина и др. Это безопасные и эффективные лекарства, направленные на

коррекцию дисбиоза, цитопротекцию слизистых оболочек пищеварительного тракта путем усиления выработки защитной слизи, синтеза простагландинов, повышения иммунитета.

Клинические испытания современных противовирусных препаратов, входящие в схемы безинтерфероновой терапии гепатита С, проведенные в Европе, США, показали отличные результаты. Казахстанские врачи возлагают большие надежды на эти препараты, т.к. гепатит С, особенно 1 генотип широко распространен среди нашего населения. В скором времени они появятся в Казахстане.

Что касается оригинальных препаратов и генериков, то конечно, предпочтительнее оригинальные, но и среди генериков есть препараты хорошего качества, не уступающие оригинальным, и при этом более выгодные по стоимости. В этом вопросе подход должен быть индивидуальным.

– На прошлогодней «Гастронеделе» прозвучало предложение о необходимости создания специализированных гастроэнтерологических центров в крупных мегаполисах (в т.ч. в Алматы), где будет сконцентрирована современная высокотехнологичная аппаратура, собраны профессиональные кадры. Изменилась ли ситуация за год?

– Важным событием для медицинской общественности и горожан южной столицы было открытие в июне этого года на базе поликлиники №5 Городского гепатологического центра. Это современный центр, оснащенный высокотехнологичной аппаратурой, специализированной лабораторией, дневным стационаром. Здесь работают высококвалифицированные специалисты.

– Жанна Ахметовна, бывая на международных гастроэнтерологических форумах, где Вы встречаетесь с авторитетными экспертами-коллегами, что наиболее значимо именно для Вас, практикующего гастроэнтеролога, организатора здравоохранения?

– Посещение крупных международных форумов дает возможность получать ценную информацию о новейших достижениях в медицине. Это уникальная возможность услышать результаты важных исследований в области гастроэнтерологии и гепатологии из уст самих исследователей. Живое общение с коллегами из разных стран дает возможность делиться опытом в ведении и лечении больных; услышать авторитетное мнение ведущих ученых; приобрести новые знакомства.

– Спасибо большое за беседу.

Беседовала Айгуль Рахметова

В Алматы состоялся Международный конгресс «Almaty Hepatology» – 2014

Одним из наиболее значимых событий для казахстанского медицинского сообщества в этом году стал Международный конгресс «Almaty Hepatology» – 2014, прошедший под эгидой Европейской Ассоциации по изучению печени (EASL). Неизменный рост патологии органов желудочно-кишечного тракта как потенциально инвалидизирующих и предопухолевых состояний, подчеркивает актуальность данного мероприятия. Основной задачей Конгресса стало представление новейших достижений в области гепатологии для их скорейшего внедрения в практику. Высокую значимость мероприятию обеспечило участие специалистов мирового уровня из Австрии, Франции, Израиля, Германии, Великобритании, Японии, США и других стран. Организаторами Конгресса выступили Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней и Казахская Ассоциация по изучению печени при поддержке Министерства Здравоохранения и Социального развития Республики Казахстан.



В своей приветственной речи к участникам Конгресса Г.У. Кулкаева, Директор департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения и социального развития отметила, что политика здравоохранения является главной государственной политикой Республики Казахстан.

Гульнар Утепбергеновна подчеркнула, что на сегодня Казахстан – это одна из немногих стран в мире, где лечение гепатита осуществляется бесплатно. В республике проведено скрининговое исследование более 1 млн. населения на предмет раннего выявления ХГВ и ХГС у людей, входящих в группы риска. У более 10 тыс. человек обнаружены указанные заболевания. 76% пациентов, прошедших противовирусную терапию, получили устойчивый вирусологический ответ.

Представитель Министерства отметила, что участие в Конгрессе приглашенных европейских

специалистов даст возможность обменяться опытом, получить информацию по современным технологиям диагностики и лечения пациентов с различными заболеваниями печени, что в свою очередь позволит выйти на новый качественный уровень оказания медицинской помощи.

Со своей стороны Ж.К. Касымжанова, Руководитель управления здравоохранения г. Алматы проинформировала участников конгресса, что в южной столице с августа текущего года функционирует Гепатологический центр на базе 5-й ГКБ.

«Необходимость открытия гепатологического центра обусловлена ростом заболеваемости населения республики хроническими вирусными гепатитами среди трудоспособного населения, значительной инвалидизацией и смертностью больных. Если в 2011 году в Алматы на диспансерном учете состояло 1184 человека, то в 2014 году – 3056 пациентов. В ге-

патологическом центре оказывают квалифицированную медицинскую помощь пациентам с хроническими вирусными гепатитами и патологией печени. Центр оснащен современным медицинским оборудованием в соответствии с мировыми стандартами. Консультируют пациентов ведущие гепатологи страны, гастроэнтерологи, инфекционисты, а также офтальмолог и психолог. В Центре в электронном виде формируются База данных и Лист ожидания пациентов на лечение вирусного гепатита. Модуль автоматически формирует очередь пациентов по заданному алгоритму, учитывая степень фиброза. С информацией о продвижении очереди можно будет ознакомиться на сайте ГП №5», – сообщила Жанат Касымжанова.

Профессор С.Ф. Беркинбаев, Директор НИИ КиВБ в обращении к участникам форума отметил, что «Конгресс организован в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL). В Алматы прибыли лучшие специалисты – гепатологи, чтобы поделиться с казахстанскими коллегами мировыми достижениями в области изучения заболеваний печени. Особенностью данного мероприятия является мультидисциплинарный подход в лечении заболеваний печени, когда обеспечивается тесное взаимодействие гепатологов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, инфекционистов, терапевтов, фармакологов, радиологов. Участие в Международном конгрессе предоставляет превосходную возможность не только обмена опытом, но и обучения у влиятельнейших специалистов медицинской сферы».

В рамках форума была предусмотрена обширная научная программа по следующим направлениям:

- Вирусный гепатит;
- Неалкогольный стеатогепатит;
- Токсические и алкогольные поражения печени;
- Аутоиммунные и холестатические заболевания печени;
- Цирроз печени и его осложнения;
- Гепатоцеллюлярная карцинома;
- Хирургическая гепатология и трансплантация печени;
- Обзоры клинических рекомендаций международных сообществ.

На базе НИИ КиВБ профессором Себастьяном Мюллером (Heidelberg University Hospital, Германия) был проведен мастер-класс «Неинвазивная оценка тяжести заболевания печени».

Распространенность гепатита С поражает своим размахом и на настоящий момент эта инфекция диагностирована у 184 миллионов человек в мире, т.е. 3% населения, и ежегодно вирусом гепатита С инфицируются около 3–4 миллионов жителей. У 70–80% болезнь переходит в хроническую форму, а в 30–40% случаев из них прогрессирует до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хронический вирусный гепатит, его последствия и осложнения являются девятой по значимости причиной всех смертей в мире.

Профессор А.В. Нерсесов, председатель КАИП ознакомил участников форума с ситуацией по гепатиту С в нашей стране.

В Казахстане смертность от цирроза печени (основной причиной которого является вирус гепатита С) занимает первое место среди всех гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность вирусного гепатита С оценивается, по данным обследования различных групп населения, в среднем, от 1,5% до 3%. При этом в связи с длительным и бессимптомным течением заболевания 75% пациентов не подозревают о наличии у них вируса гепатита С.

В последние годы прогресс по контролю за вирусным гепатитом С в мире и в Казахстане был достигнут благодаря усилению профилактики передачи инфекции, внедрению национальных скрининговых программ на вирусный гепатит и гепатоцеллюлярную карциному, а также путем обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С современ-



ной противовирусной терапией за счет бюджетных средств. В Казахстане за период с 2011 года свыше двух тысяч пациентов получили либо получают лечение на основе Пегилированного интерферона и Рибавирина, из них свыше тысячи уже завершили противовирусную терапию (ПВТ).

В связи изменением подходов к лечению гепатита С в мире, а также появлению возможностей использования новых режимов терапии в Казахстане, Кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК проводится научно-клиническая работа по вопросам диагностики и лечения гепатита С, использования режимов двойной и тройной терапии, особенностям лечения осложненных форм заболевания и отдельных категорий пациентов, принципам коррекции побочных явлений терапии.

Далее докладчик ознакомил с Рекомендациями по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа:

- двойная схема терапии
 - у пациентов, ранее не получавших ПВТ, со стадией заболевания <F3 и генотипом СС 1L28В, достигших БВО (ожидаемая эффективность – 90%),

- у пациентов, ранее не получавших ПВТ, с высокой вероятностью достижения УВО (со стадией заболевания <F3 и генотипом CC IL28B) при отсутствии неблагоприятных факторов,
- у пациентов с противопоказаниями к теляпревиру или боцепревиру;
- тройная схема у пациентов с неудачей предшествующей двойной терапии.

Затем профессор подчеркнул возможность определения стадии фиброза печени у пациентов с ХГС неинвазивными методами – непрямым эластографией и биомаркерами. Оба метода точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Спикер подчеркнул, что комбинирование биомаркеров и непрямого эластографического повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии.

В завершение выступления Александр Витальевич озвучил задачи, которые предстоит еще решить:

- Завершение работы над Регистром ВГ и его внедрение,
- Обеспечение новыми противовирусными препаратами (на начальном этапе – особо тяжелой категории пациентов с неудачей предыдущей терапии),
- Оснащение и стандартизация ПЦР-лабораторий,
- Повышение качества скрининга ГЦК с обучением специалистов лучевой диагностики, внедрением малоинвазивных технологий лечения ранних стадий,
- Мультидисциплинарный подход в лечении заболеваний печени,
- Создание республиканских координирующих центров в области гастроэнтерологии и гепатологии.

К. С. Калиаскарова, главный внештатный гепатолог МЗСР РК обратила внимание делегатов на существенные различия в финансировании кардиологии и терапии (в т.ч. гастроэнтерологии и гепатологии), что в свою очередь привело не только к значительному сокращению гастроэнтерологических коек, но и к прекращению функционирования

практически всех гастроэнтерологических отделений в РК.

Оживленную дискуссию вызвала сессия 1 «Вирусный гепатит С», в работе которой приняли участие: профессор Марк Бурлье (заведующий гепато-гастроэнтерологическим отделением, Госпиталь Св. Джозефа г. Марсель, Франция); профессор Орен Шиболет (Департамент гастроэнтерологии, Медицинский центр имени Соураски г. Тель-Авив, Израиль); профессор Кристоф Сарацин (Франкфуртский университет им. Гёте г. Франкфурт, Германия); профессор Питер Ференчи (Департамент гастроэнтерологии, гепатологии и генетики человека Венский медицинский Университет г. Вена, Австрия); профессор А.В. Нерсесов (Председатель КАИП, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, г. Алматы, Казахстан).

В ходе дискуссии эксперты затронули вопросы исходов хронических вирусных гепатитов, актуальные проблемы выбора противовирусной терапии ХГС и ее влияния на развитие осложнений заболевания. Участники сессии также подчеркнули необходимость оптимизации стратегии и тактики выбора противовирусной терапии пациентов в Казахстане.

Успешность лечения хронического гепатита С определяется рядом факторов, самыми важными из которых являются генотип вируса, уровень вирусной нагрузки (количество вирусных частиц в крови человека), стадия фиброза печени, полиморфизм интерлейкина 28b (определенный вид белка, синтезируемый в организме человека, который помогает в борьбе с вирусом гепатита С). Динамика вирусной нагрузки в процессе противовирусной терапии определяет эффективность лечения ХГС. Мощными предикторами успешного лечения являются быстрый вирусологический ответ (отсутствие РНК вируса в крови на четвертой неделе лечения) и ранний вирусологический



ответ (отсутствие РНК вируса в крови на 12-й неделе терапии, сохраняющееся до окончания лечения).

В последнее время все более актуальным становится индивидуальный подход к лечению пациентов с хронической HCV-инфекцией. Участники сессии отметили, что в данном случае необходимо учитывать множество факторов: доступность режимов терапии, шансы достижения устойчивого вирусологического ответа, риски для пациента в случае отложенной терапии, а также мотивацию самого пациента к получению лечения.

На сессии были прослушаны доклады, посвященные новым подходам к лечению этого заболевания с применением ингибиторов вирусной протеазы (телапревир, боцепревир). Выступавший на ней профессор Марк Бурлье отметил не только значительное улучшение результатов этиотропной терапии, но и необходимость коррекции новых побочных эффектов. В качестве кандидатов на тройную терапию в первую очередь должны рассматриваться пациенты, не достигшие быстрого вирусологического ответа в процессе стандартного лечения.

Применение безинтерфероновой терапии гепатита С профессор Кристоф Сарацин считает настоящим прорывом. Безинтерфероновая терапия эффективна для большинства пациентов, страдающих гепатитом С 1 генотипа, а также для тех, у кого уже развился фиброз печени или цирроз и интерфероновая терапия им противопоказана. Кроме того лечение без применения интерферона при вирусе гепатита С намного легче переносится пациентами, чем лечение на основе интерферона. Ожидаемый эффект на излечение достигает 96–100%. В настоящее время уже имеются достоверные данные, которые подтверждают действие новых противовирусных лекарственных препаратов даже при наличии цирроза печени и, в частности, при тяжело поддающемся лечению генотипе 1

гепатита С. Лечение, как правило, может быть проведено амбулаторно. Противовирусные лекарственные препараты хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, так что они могут приниматься 1–3 раза в день после еды (пероральный прием) в зависимости от конкретной схемы лечения.

Ведущие гастроэнтерологи сходятся во мнении, что стоимость безинтерфероновой терапии гепатита С очень высока.

Проблема вирусных гепатитов является объектом всестороннего изучения на протяжении многих десятилетий. Ее актуальность определяется не только высокой заболеваемостью, нередко принимающей характер эпидемий, но и значительной частотой хронизации гепатитов с парентеральным инфицированием, нередко завершающихся циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Поэтому эффективная терапия данного заболевания требует исчерпывающих знаний в отношении патогенеза его развития. Ведь именно от этого зависит выбор адекватной терапии и исход лечения.

Несомненный интерес вызвало выступление профессора Патрика Кеннеди (Старший лектор, консультант-гепатолог Лондонской школы медицины и стоматологии г. Лондон, Великобритания) на Сессии 2, посвященное «Вирусному гепатиту В».

В своем докладе эксперт рассказал о новых подходах к терапии больных гепатитом В, а также подчеркнул, что цель лечения заключается в улучшении качества и продолжительности жизни пациентов за счет профилактики развития декомпенсированного ЦП и ГЦК путем устойчивого подавления репликации вируса. В соответствии с последними международными рекомендациями безусловным показанием к назначению терапии являются значительные гистологические изменения печени у пациентов HBeAg-позитивным и HBeAg-негативным хроническим гепатитом В при уровне ДНК HBV >2000 МЕ/мл и АЛТ, превышающем более чем в 2 раза верхнюю границу нормы в течение 3 месяцев. Лечение возможно и при нормальном уровне АЛТ. Далее докладчик обратил внимание, что необходимо учитывать возраст, сопутствующие заболевания, семейный анамнез на предмет наличия в нем ГЦК или ЦП и внепеченочных проявлений. При учете указанных факторов адекватная терапия будет способствовать повышению достижения устойчивого вирусологического ответа. В стандартную схему лечения ХВГ входят интерферон альфа, пегилированные интерфероны (Peg-IFNA-2a и Peg-IFN-2b), а также нуклеозидные аналоги – ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир – препараты, кото-



рые ингибируют ДНК-полимеразу вируса, тормозя тем самым его репликацию. Вирус гепатита В – это ДНК-содержащий вирус, и препараты 1 линии (пег-интерфероны) при лечении вирусного гепатита В менее эффективны, чем при гепатите С. Поэтому при отсутствии раннего вирусологического ответа необходимо проводить терапию аналогами нуклеозидов, ингибирующих ДНК-полимеразу вируса, тормозя их репликацию. Аналоги нуклеозидов оказывают противовирусное действие, более удобны в применении, так как выпускаются в пероральной лекарственной форме и принимаются 1 раз в день, хорошо переносятся пациентами. В долгосрочной терапии лечение пероральными противовирусными препаратами предпочтительно, так как пациенты с декомпенсированным ЦП на фоне вирусного гепатита В принимают их пожизненно.

Тему терапии ХГВ продолжил профессор А.В. Нерсесов. Докладчик подчеркнул, что в Казахстане преобладает HBeAg-негативная инфекция HBV. Спикер подчеркнул, что, несмотря на то что АЛТ и HBV DNA являются первоочередными тестами для определения показаний к ПБТ, предельные величины их повышения отличаются в EASL (2012), Liaw Y.F. et al. (2008) и Lok ASF (2009).

По мнению казахстанского эксперта конечными (желательными) точками ПБТ должны быть:

1. Клиренс/сероконверсия HBsAg;
2. Клиренс/сероконверсия HBeAg у HBeAg-положительных пациентов;
3. УВО (HBV DNA <2000 IU/ml) и биохимический ответ после ПБТ;
4. Вирусологическая ремиссия (сохраняющийся отрицательный результат HBV DNA при использовании чувствительной ПЦР) во время длительной.

В завершение выступления докладчик обратил внимание на необходимость проведения мониторинга ПБТ и ознакомил с принципами «дорожной карты».



Презентация «Вирусный гепатит В и беременность» проф. Патрика Кеннеди (Великобритания) была встречена аудиторией с особым интересом.

Патология печени у беременных может возникнуть во время беременности. Беременность может отягощать заболевания печени, или, наоборот, уже имеющиеся заболевания печени отягощают течение беременности. Основные заболевания печени при беременности, которые заслуживают внимания – это обусловленные самой беременностью: внутрипеченочный холестаз, острый жировой гепатоз беременности. Также не связанный с беременностью вирусный гепатит В. Решение о применении и выборе ПБТ зависит от степени патологического поражения печени (фиброз, ЦП), уровня виремии, активности печеночных ферментов, возраста. Кроме того, выбор ЛС и тактики лечения зависят от того, кому назначается – беременной или женщине, планирующей беременность.

Проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) не перестают волновать все мировое медицинское сообщество. Уже ни для кого не секрет, что НАЖБП патогенетически тесно связана с ожирением и инсулинорезистентностью. Большой интерес вызвал доклад профессора Аруна Саньяла (заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатоло-

гии и питания департамента внутренних болезней Медицинская школа, Университет Вирджинии Ричмонд, Вирджиния, США) «Неалкогольная жировая болезнь печени: клиническое значение и основные подходы к менеджменту» на сессии 3 «Неалкогольная жировая болезнь печени».

Первоочередное внимание докладчик уделил главной цели лечения НАЖБП, которая состоит в предотвращении развития цирроза печени и его осложнений. Большинство мероприятий направлено на коррекцию метаболического синдрома (особенно преодоление инсулинорезистентности). Однако этого недостаточно для полноценного лечения НАЖБП, и требуется дополнительное введение антиокислительных или цитопроTECTивных агентов, необходимых для регресса некровоспалительных повреждений гепатоцитов и фиброза.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и сахарного диабета. Снижение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. В отличие от этого быстрая потеря веса может привести к ухудшению течения заболевания. Так как инсулиноре-

зистентность является главным патогенетическим звеном в развитии НАЖБП, логичным представляется применение лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину. Они являются главным фармакологическим звеном в лечении данной патологии. Спикер акцентировал внимание, что НАЖБП – это мощный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний по причине общности процессов асептического воспаления, лежащих в основе развития атеросклероза и НАЖБП.

Особое внимание на данной сессии было уделено вопросам, связанным с влиянием на печень принимаемых человеком лекарственных препаратов и алкоголя (М.В. Маевская «Менеджмент алкогольной болезни печени»; Е.Г. Громова «Лекарственно-индуцированное поражение печени»).

Алкоголь может вызывать прогрессирующее повреждение печени с риском развития ГЦК. Для рационального лечения АБП необходимо использовать специальные индексы (Maddrey, GLASGOW, MELD). В РКИ показано, что адеметионин позитивно влияет на состояние иммунной системы пациента и выживаемость больных с алкогольным ЦП (в частности, класса А по Чайлд-Пью).

Сессия 4 конгресса была посвящена аутоиммунным и холестатическим заболеваниям печени.

К аутоиммунным заболеваниям печени традиционно относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нарушения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некротоспалительных и фибротических изменений в печени. Несмотря на то что аутоиммунный гепатит (АИГ) рассматривается



как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1–1,9 случаев на 100 000; этиология не всегда ясна, однако в исходе аутоиммунного гепатита, как правило, развивается цирроз печени.

Одним из ключевых событий конгресса стала сессия 5 «Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома».

Среди основных причин развития цирроза печени и ГЦК рассматриваются злоупотребление алкоголем, реже – неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунные и наследственные (болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз) заболевания печени.

Именно на этой сессии были рассмотрены вопросы портальной гипертензии и ее осложнений; нарушениям коагуляции при ЦП; бактериальным осложнениям при ЦП; печеной энцефалопатии.

Сессия привлекла внимание не только гепатологов, но и хирургов, так как раннее выявление и точное установление стадии гепатоцеллюлярной карциномы очень важны, поскольку они определяют объемы терапевтического или хирургического вмешательства. Объем хирургического вмешательства варьирует от резекции небольших одиночных опухолей до трансплантации печени.

Поделимся опытом с казахстанскими хирургами по транспланта-

ции печени при ГЦК и терминальном заболевании печени из Японии приехал профессор Мицухиса Такацуки (Хирургическое отделение Высшей школы биомедицинских наук Нагасакского Университета г. Нагасаки, Япония).

Однако, по мнению казахстанских гепатологов, для нашей страны актуален не только сам первичный рак печени, а метастатический рак этого органа. Проблема заключается в том, что почти все злокачественные опухоли дают метастазы именно в печень. Оказывается, даже среди медиков существует мнение, что метастатический рак печени не подлежит хирургическому вмешательству. В лучшем случае назначают химиотерапию.

В рамках конгресса прошла пресс-конференция, на которой выступили:

Кулкаева Гульнара Утепбергеновна – Директор департамента организации медицинской помощи МЗСР РК,

Рамазанов Манас Ембергенович – заместитель руководителя по организации медицинской помощи и охране материнства ГУЗ г. Алматы,

Нерсесов Александр Витальевич – заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИКиВБ, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени,

Калиаскарова Кульпаш Сагандыковна – Главный внештатный гастроэнтеролог-гепатолог МЗСР РК.

Г.У. Кулкаева напомнила, что по поручению Главы государства приняты государственные программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан на 2011–2015 гг.» и онкологической помощи на 2016–2020 годы, направленные на улучшение здоровья казахстанцев.

«Сегодня гепатит входит в число социально значимых заболеваний. С 2010 г. проводится скрининг населения с целью своевременного выявления гепатитов В и С. Благодаря скринингу за последние 3 года мы смогли охватить более миллиона пациентов и выявить свыше 10 тыс. пациентов с хроническими гепатитами В и С. С 2011 года в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи Минздравом был введен курс лечения гепатита стандартной терапией, включающей современные препараты (интерферон, рибавирин). То есть, любой гражданин Казахстана при наличии вируса может рассчитывать на противовирусную терапию. Государство полностью покрывает расходы на лечение: из республиканского бюджета на это тратится 3,7 млрд. тенге. Ежегодно на бесплатной основе мы охватываем около 1,5 тыс. пациентов – как взрослых, так и детей. Несмотря на высокую эффективность противовирусной терапии, имеются «неответчики». В настоящее время рассматривается вопрос введения тройной терапии. Также на сегодня в Казахстане успешно внедрена скрининговая программа по раннему выявлению онкологических заболеваний, в результате которых только в этом году выявлено 17 человек с гепатоцеллюлярной карциномой», – рассказала Г. Кулкаева.

По данным МЗСР, озвученным К.С. Калиаскаровой, в Казахстане на сегодня проведено 36 операций по трансплантации печени. Относительно выживаемости реципиентов после трансплантации печени ясность в данный вопрос внес М.Е. Рамазанов. Манас Ембергенович пояснил, что операции проводятся в Казахстане всего лишь в течение последних двух лет, и о ста-

тистике говорить преждевременно. Однако предварительные данные указывают на то, что казахстанские показатели укладываются в европейские рамки.

«Сегодня мы прорабатываем вопрос, как выйти на международный банк доноров. Возможно, в рамках Таможенного союза мы будем прорабатывать вопрос объединения России, Казахстана и Белоруссии и ряда других стран для того, чтобы у нас был доступ к международному банку доноров», – дополнила коллегу Г.У. Кулкаева.

«Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении вирусных заболеваний, значительная часть населения ошибочно полагает, что гепатит – болезнь неизлечимая. Таким образом, подобные мероприятия являются инструментом донесения правильной информации до практикующих врачей и их пациентов. Гепатит С можно и нужно своевременно диагностировать, а применив современную терапию, полностью излечить», – сказал профессор А.В. Нерсесов.

«Существует еще одна нерешенная проблема – качество маркерной диагностики зависит от технологии. То есть в различных лабораториях, а у нас в Алматы их много – используются различные методы анализа, в результате у од-

ного и того же пациента наблюдается большой разброс данных, полученных в различных лабораториях, что в итоге усложняет диагностику заболевания и дальнейшую тактику лечения», – добавил Александр Витальевич.

В завершении пресс-конференции, председатель КАИП призвал журналистов поднимать темы о необходимости своевременного прохождения диагностики на предмет выявления гепатитов среди населения, так как существует ключевая проблема – низкая информированность населения.

В результате работы Конференции были определены основные стратегические направления и задачи развития гастроэнтерологии и гепатологии в Казахстане:

- Снижение заболеваемости и смертности населения путем реализации программ по профилактике и раннему выявлению гастроэнтерологических, в том числе предопухолевых и опухолевых заболеваний органов пищеварения;
- Развитие интервенционной гастроэнтерологии и гепатологии в Казахстане;
- Введение специальностей «гастроэнтерология и гепатология» и «эндоскопия».

Подводя итоги конгресса «Almaty Hepatology» – 2014, организаторы отметили, что насыщенная научная программа конгресса, прошедшего под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), суммировала последние достижения в профилактике, диагностике и терапии заболеваний печени, представила современные подходы к лечению наиболее сложных клинических случаев, возможности контроля и управления побочными эффектами, а также предоставила возможность для обмена опытом, создания совместных проектов, и как результат – улучшения качества образования врачей и оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени. ■

Подготовила
Айгуль Рахметова



«Человек и Лекарство – Казахстан» расширяет свои границы

В конце октября VII Международный Конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» перешагнул семилетний рубеж. Традиционно конгресс проходил в Доме приемов «Бакшасарай» в г. Алматы. Основная тема форума – «Актуальные вопросы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней».

Прошедший форум – это крупный мультидисциплинарный конгресс, в котором участвовали кардиологи, ревматологи, пульмонологи, терапевты, неврологи, педиатры, гастроэнтерологи, семейные врачи, реаниматологи, анестезиологи, представители фармацевтических предприятий. С каждым годом количество врачей, принимающих в нем участие, растет. В этом году около 4000 врачей со всего Казахстана стали делегатами конгресса.

Официальную поддержку в организации и проведении форума оказали: Управление здравоохранения города Алматы; Казахский медицинский университет непрерывного образования; Общественное Объединение «Непрерывное профессиональное развитие медицинских кадров»; Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК; Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК; Общественное объединение «Медицинское объединение профессионального роста»; Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности по г. Алматы МЗСР РК.

В качестве генерального спонсора мероприятия выступила фармацевтическая компания «STADA CIS в Казахстане».

Почетным президентом Конгресса является академик НАН РК Р.С. Кузденбаева, ученица выдающегося фармаколога, академика РАМН М.Д. Машковского.

В приветственном обращении к гостям и участникам форума Раиса Салмагамбетовна сказала: «Стало доброй традицией проводить ежегодно конгресс «Человек и лекарство – Казахстан». В седьмой раз Алматы встречает ведущих экспертов в области здравоохранения и фармации. Настоящий форум – блистательная школа для врачей, поскольку, на мой взгляд, каждый из участников конгресса имеет уникальную возможность для самообразования. Для национальных лидеров медицины участие в форуме – это прекрасная возможность увидеть и понять, на каких задачах им в первую очередь нужно сконцентрировать свое внимание в настоящее время. Такие конгрессы имеют огромное значение, поскольку именно на них есть возможность прослушать лекции известных за-

рубежных ученых, познакомиться с клиническим опытом ведущих врачей».

В завершение приветственной речи Раиса Салмагамбетовна поблагодарила гостей-лекторов за готовность поделиться опытом и знаниями, а участников форума не испытывать на себе побочного действия лекарств.

Профессор Г.А. Тогизбаев, ректор АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования» (КазМУНО), президент Лиги Евразийских ревматологов, директор Общественного объединения врачей-ревматологов, главный внештатный ревматолог МЗСР РК подчеркнул, что «Конгресс стал выдающимся явлением в медицин-



ской жизни нашей страны, вносящим значительный вклад в развитие и популяризацию достижений современной медицины и важнейшим элементом непрерывного процесса повышения квалификации врачей. Образование же врачей всегда было одним из приоритетов конгресса».

Как справедливо заметил проф. В.Н. Локшин, Президент Ассоциации международных фармацевтических производителей в РК: «Проблема взаимодействия «человека и лекарства», «врача и лекарства», «пациента и лекарства» остается очень серьезной. Конгресс перестал быть алматинским. Не все казахстанские врачи имеют возможность приехать на конгресс в Алматы, поэтому форум значительно расширил свои границы, и проходит не только в Алматы, но и в регионах. Таким образом, ведущие специалисты как дальнего, так и ближнего зарубежья приблизили достижения медицины к практическому здравоохранению. Несомненный плюс региональных конгрессов – возможность уделить пристальное внимание медицинским проблемам, характерным для конкретного региона».

В настоящее время клиническая фармакология развивается быстрыми темпами. Современные достижения, в свою очередь, находят место в практике врача. Важнейший итог этого пути – появление концепции персонализированной медицины. Сегодня огромные инвестиции вкладываются фармкомпаниями на создание новых лекарственных молекул и внедрение инновационных технологий.

В Казахстане зарегистрировано около 10 тыс. наименований лекарственных средств. Помимо пополнения арсенала препаратов, разрабатываются новые таргетные способы их доставки, а также алгоритмы персонализированного назначения лекарственной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Внедрение инновационных технологий в диагностике и лечении внутренних болезней, создание современных лекарственных средств позволило не только



изменить структуру смертности, и значительно снизить ее, – резюмировал проф. В.Н. Локшин.

Главный фармаколог страны Р.С. Кузденбаева обратила внимание делегатов на научную программу конгресса: «Тематика научных сессий и симпозиумов охватывает социально значимые нозологии и отражает междисциплинарность проблемы. Центральное место в программе конгресса занимает тема профилактики, диагностики и лечения самых распространенных на сегодняшний день заболеваний: артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета. Именно эти болезни остаются основной причиной смерти во многих странах, и изменить негативную ситуацию могут только активные меры в области профилактики».

Большинство лекций, как вы заметили, находятся на стыке специальностей: кардиология и эндокринология, неврология и кардиология, пульмонология и кардиология и т.д. Такой подход принципиально отличает наш форум от других. По-прежнему значимым вектором конгресса является проведение в его рамках выставки современных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, новых медицинских технологий, специализированных изданий. Выставка тесно переплетается с научной программой симпозиумов, на которых обсуждается клинический опыт эффективности применения лекарственных средств, информацию о

которых можно получить на стендах фармацевтических компаний – участников выставки».

Выступления лучших зарубежных ученых, клиницистов, талантливых педагогов обеспечили высочайший научный и образовательный уровень конгресса и огромный интерес у врачей. Достаточно упомянуть имена Г.П. Арутюнова, Ю.П. Успенского, В.В. Бадокина, Ческа Ричарда, А.В. Аверьянова, И.Н. Скрыпника, О.С. Левина, А.В. Хапалюк, И.Г. Березнякова и др.

Еще одна добрая традиция конгресса связана с церемонией открытия: ежегодно «Человек и лекарство» открывается лекцией выдающегося ученого, чья работа вошла в историю мировой науки. В нынешнем году пленарное заседание открыл гость конгресса д.м.н., профессор Г.П. Арутюнов, президент Евразийской ассоциации терапевтов, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва).

Российский эксперт представил делегатам конгресса доклад «Современные возможности лечения ИБС в реальной клинической практике. Как повысить эффективность терапии?» и озвучил данные по заболеваемости населения болезнями системы кровообращения в России. Детально проанализировав сложившуюся ситуацию, Григорий Павлович представил веские аргументы

в пользу своевременного и рационального лечения пациентов с ССЗ.

Сегодня особо пристальное внимание уделяется выявлению у пациентов факторов риска (ФР) и борьбе с ними. Факторы риска являются универсальными для всех сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, для ИБС, цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Среди основных ФР выделяют гиперхолестеринемию, увеличение липопротеидов низкой плотности, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, курение, ожирение и сахарный диабет (СД). Присутствие перечисленных ФР должно ориентировать клинициста на выбор очень жесткой тактики ведения больного, которая подразумевает принципиальное изменение образа жизни и быстрее начало медикаментозной терапии.

В настоящее время имеется достаточное количество современных препаратов, эффективность которых доказана в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины. После публикации результатов исследований INVEST и ASCOT некоторые эксперты высказывают мнение о том, что β -адреноблокаторы на сегодняшний день более не должны рассматриваться как препараты первого ряда у пациентов с АГ. Исследование ASCOT ярко продемонстрировало, что при назначении пациентам с АГ «новых» препаратов (пролонгированного антагониста кальция и иАПФ) общая смертность, а также число сердечно-сосудистых осложнений, включая мозговой инсульт, оказываются достоверно ниже, чем при применении «старых» препаратов – атиенолола и тиазидного диуретика.

В связи с этим имеет смысл в случаях подбора терапии пациентам с ИБС на фоне протекающей АГ не забывать о более «новых», но тем не менее, хорошо проверенных препаратах – пролонгированных антагонистах кальция и иАПФ.

Лектор напомнил, что 80% случаев преждевременной смерти от

инфарктов и инсультов можно предупредить, если воздействовать на основные факторы риска: курение, уровень артериального давления, нездоровое питание и низкую физическую активность. Причем наиболее эффективной профилактика становится тогда, когда она начинается в детском возрасте.

Широко и всесторонне на конгрессе освещена проблема диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.



Рассмотрены клинические рекомендации по терапии острого коронарного синдрома, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Отмечены позитивные стороны комбинированной терапии артериальной гипертензии, сложности при назначении мочегонных препаратов

в повседневной практике кардиолога, важность антитромботической терапии при ОКС, возможности метаболической терапии при острых ишемических состояниях.

Что делать врачу, когда к нему на прием пришел кардиологический больной сахарным диабетом? Принимать решение самому или отправить к эндокринологу? Назначать или не назначать статины, при каких показаниях и в каких дозах? Как снизить риски побочных эффектов при назначении кардиологическому больному диуретиков? Ответы на эти вопросы казахстанские врачи смогли получить на авторском мастер-классе Г.П. Арутюнова «Патогенетические особенности АГ при СД 2 типа и новые терапевтические возможности».

Тему сахарного диабета продолжила главный эндокринолог МЗСР РК, д.м.н. А.А. Нурбекова, проф. кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, ознакомив слушателей с преимуществами интенсивного контроля гликемии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

Диабетическая полинейропатия является одним из самых частых хронических осложнений сахарного диабета 1 и 2 типов. Известно, что ДПН не только существенно снижает качество жизни больных, но и является патофизиологическим субстратом для развития более грозных последствий заболевания, в частности синдрома диабетической стопы.

Проф. А.В. Хапалюк, зав. кафедрой клинической фармакологии Белорусского ГМУ (Минск, Беларусь) провел мастер-класс «Лечение диабетической нейропатии: диагностика, современные стандарты лечения».

Многие заболевания имеют сходные клинические и лабораторные проявления, затрудняющие своевременную постановку диагноза. В ряде случаев хронических обструктивных заболеваний легких возникают серьезные трудности с диагностикой ИБС, легочной и сердечной недостаточности.

Ряд лекций и симпозиумов был посвящен мультидисциплинарным аспектам совершенствования лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (Л.В. Юдина «Выбор оптимальной бронхолитической терапии больному ХОБЛ в свете новых международных рекомендаций»; А.Ф. Шепеленко «Инфекции нижних дыхательных путей: парадигма рациональной терапии с позиции клинициста»; А.В. Аверьянов, И.Ю. Козлова «Обострение ХОБЛ в практике терапевта: стандартный или индивидуальный подход?». Особое место занимали вопросы современных методов лечения этих заболеваний у детей.

Несколько научных докладов было посвящено вопросам совершенствования антибиотикотерапии в клинике внутренних болезней, в том числе при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Были рассмотрены актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: состояние микробной резистентности, новые возможности антибактериальной терапии, проблемы безопасного лечения антибиотиками. Особое внимание было уделено применению антибиотиков в педиатрии (Е.А. Речкина «Кашель у детей: современные подходы к лечению. Рациональная антибиотикотерапия инфекции дыхательных путей у детей»; Г.М. Пичхадзе «Современные аспекты применения антибиотиков в педиатрической практике»).

Также были обсуждены современные тенденции иммунокорригирующей терапии в акушерстве и педиатрии (Т.Г. Федоскова, Г.Ф. Тотчиев «Применение иммуномодуляторов в педиатрической практике: обоснование выбора. Воспаление и фертильность: контраверсии современности»).

Особое внимание на Конгрессе было уделено вопросам заболеваний органов пищеварения.

В Казахстане и за рубежом большинство гастроэнтерологов считают микроб *Helicobacter pylori* основ-

ной причиной многих заболеваний ЖКТ.

Круглый стол «Роль *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка. Пути преодоления от Маастрихтского консенсуса к консенсусу эффективности и безопасности эрадикационной терапии в Республике Казахстан» под председательством д.м.н., профессора Ю.П. Успенского, руководителя курса гастроэнтерологии Санкт-Петербургского ГМУ им. И.П. Павлова вызвал профессиональный интерес у специалистов.



Эпидемиологическими исследованиями установлено, что у людей, инфицированных *H. pylori*, рак желудка развивается в несколько раз чаще, чем в общей популяции, поэтому *H. pylori*-инфекция признана канцерогеном 1 класса. Одной из серьезнейших проблем в Маастрихте IV признается растущая резистентность больных к стандартным схемам лечения. В связи с этим Юрий Павлович представил вниманию врачей схему эрадикации *H. pylori*, успешно применяемую Санкт-Петербургскими гастроэнтерологами.

На гастроэнтерологической сессии были представлены новые подходы к диагностике и лечению наследственно-обусловленных болезней органов пищеварения и их осложнений, а также современные алгоритмы диагностики и лечения больных с наиболее распространенными заболеваниями органов пищеварения.

На мастер-классе, проведенном гостем из Санкт-Петербурга по теме

«Терапия кислотозависимых заболеваний: кого, когда и как лечить?», была представлена информация по терапии кислотозависимых заболеваний, тактике лечения язвенной болезни желудка и 12ПК, хронического панкреатита и энтеропатии, нейромышечных заболеваний пищевода, синдрома раздраженной кишки и пр. Рассмотрены вопросы функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, синдромы нарушенного переваривания и всасывания, инфекционные и неинфекционные диареи, а также со-

временные подходы к диагностике и терапии этих заболеваний.

Неожиданным был вопрос лектора к аудитории «Может ли генерик быть альтернативой оригинальному препарату»? Еще более неожиданным был ответ профессора: «Не может! Оригинальный препарат – это препарат, впервые синтезированный инновационной компанией. Он прошел полный цикл доклинических и клинических испытаний, его ингредиенты защищены патентом на определенный срок. Генерик – продукт, теоретически заменяющий оригинальное лекарство. Но беда в том, что терапевтическая взаимозаменяемость часто не доказана».

Антибиотики сохранили жизнь миллионам людей, но в то же время их промышленное использование, начиная со второй половины XX века, изменило эволюционно выработанные взаимоотношения между организмом человека и его микрофлорой.

Что же делать? Ответ на данный вопрос врачи смогли получить, про-

слушав доклад проф. Ю.П. Успенского «Дисбиоз кишечника – глобальная медицинская проблема: захватывающие перспективы пробиотической терапии в клинической практике».

В своих выступлениях многие ученые касались темы коморбидности и геронтологических аспектов, взаимосвязи коморбидности и возраста пациента, а также о возможных методах лечения пациента с коморбидностью.

Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом с 10% у пациентов 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше.

В рамках конгресса почетный гость из России – д.м.н., профессор В.В. Бадюкин, зав. кафедрой ревматологии РМАПО (г. Москва) провел интересную и содержательную лекцию по терапии остеоартроза с позиций доказательной медицины.

Как известно, в организме пожилых людей процессы протека-

ют иначе, чем у молодых. С возрастом происходят изменения на клеточном, органном и системном уровнях. Лектор подчеркнул, что клинические и/или рентгенологические симптомы остеоартроза в 100% случаев встречаются у лиц старше 70–75 лет, в то время как у пятидесятилетних распространенность данным заболеванием в 2 раза ниже. В настоящее время хондропротекторы артра, дона, терафлекс, структум и др. показаны в лечении остеоартроза с поражением коленного и/или тазобедренного суставов. По мнению спикера, существование хондропротективных препаратов является спорным вопросом. Владимир Васильевич считает, что таких препаратов не существует. Имеются лишь лекарственные средства с хондропротективной активностью. К таким препаратам относятся не только хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат/гидрохлорид, диацериин,

пиаскледин и гиалуроновая кислота, но и НПВП. Позитивное действие так называемых хондропротекторов, скорее всего, связано с угнетением персистирующего воспаления в тканях сустава и, прежде всего, в гиалиновом хряще.

Профессор информировал, что на сегодняшний день разработаны европейские рекомендации, в которых указано, что фармакотерапия влияет на развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматоидным артритом – заболеванием, которое требует применения значительного количества противовоспалительных лекарственных средств, что может привести к развитию коморбидности.

Проблема когнитивных нарушений является одной из наиболее актуальных в современной неврологии. Наиболее часто в основе возникновения расстройств высших мозговых функций лежат болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция, а также сочетание альцгеймеровских и сосудистых изменений. Однако тема диагностики и лечения деменции в неврологической практике относительно редко поднимается на научных форумах. И это обусловило повышенный интерес к ней практикующих неврологов, психиатров, тем более что ожидалось выступление авторитетного ученого-клинициста д.м.н., проф. О.С. Левина, зав. кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО, члена исполнительного комитета Европейской секции Movement Disorders Society члена правления Всероссийского общества неврологов (г. Москва, Россия).

Казахстанский эксперт проф. Н.И. Распопова озвучила данные ВОЗ: «Во всем мире насчитывается около 35,6 миллиона людей с деменцией. Ожидается, что это число удвоится к 2030 году, и к 2050 году достигнет уровня 115,4 миллиона». Спикер обеспокоена ситуацией и в Казахстане: «Отсутствует достоверная статистика по сосудистой деменции: специалисты диагноз «деменция» маскируют под такими патологиями, как «дисциркуляторная энцефалопатия 2–3 стадии»,



«умеренные или тяжелые когнитивные нарушения».

«Сегодня с целью улучшения когнитивных функций используются различные группы лекарственных средств: ноотропные препараты, модуляторы NMDA-рецепторов; ацетилхолинергические препараты; дофаминергические препараты; нейротрофические средства; препараты Гинкго билоба. Однако наиболее оптимальная фармакотерапевтическая тактика ведения пациентов с деменцией, на наш взгляд, должна четко обозначать предъявляемые к препаратам требования: не только иметь доказательную базу применения в этой клинической ситуации, но и не создавать дополнительных проблем для врача и пациента при их использовании – взаимодействие с лекарственными средствами, безопасность применения на протяжении длительного времени и т.д.», – с таким тезисом выступила к.м.н. Ж. Жунусова, врач Центра психического здоровья г. Алматы.

В рамках неврологической секции был также представлен доклад доц. Г.С. Кайшибаевой, заведующей кафедрой неврологии КазМУНО, директора НПЦ «Институт неврологии им. Смагула Кайшибаева», посвященный фармакотерапии вертеброгенного болевого синдрома. Тема актуальна, т.к. вертеброгенные болевые синдромы являются одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности, в особенности у молодых моложе 45 лет.

Пожалуй, самым значимым для менеджеров фармкомпаний по регистрации стал круглый стол «Новые аспекты регистрации и применения инновационных ЛС биологического происхождения» под председательством акад. Р.С. Кузденбаевой, начальника Управления фармакологической экспертизы РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК.

В Европейском Союзе понятие биосимиляров введено еще в 2001 году, и законодательство продол-



жает совершенствоваться с учетом потенциальных рисков для пациентов, связанных с биосимилярами. В связи с тем что биологические препараты приобретают все большее значение на всем пространстве фармацевтического рынка, и наблюдается рост их доли на мировом рынке, есть вероятность увеличения потока импортных биопрепаратов различного качества в Казахстан. Недостаточный контроль за регистрацией и применением указанных лекарственных средств может вызвать серьезные проблемы у пациентов.

В связи с этим система государственной регистрации медицинских биологических препаратов является чрезвычайно важной составляющей безопасности.

В процессе государственной регистрации и перерегистрации осуществляется весьма строгая экспертиза, которая является сложным многоэтапным процессом и регламентирована приказами Министерства здравоохранения РК.

Два дня казахстанские доктора и фармацевты изучали новые технологии и подходы диагностики и лечения внутренних болезней, знакомились с последними достижениями медицины и фармации, обменивались опытом, обсуждали проблемы в использовании лекарственных средств. Участники форума выразили удовлетворение формой проведения образовательных программ:

- на сессиях конгресса проходил разбор клинических случаев с детальным анализом болезни и терапии,
- во время дискуссий присутствовала эффективная двусторонняя коммуникация между лектором и участниками форума,
- на мастер-классах все желающие смогли получить исчерпывающую информацию о современных патогенетических биорегуляторных подходах к лечению и профилактике различных заболеваний, которые обсуждались в рамках научно-практического направления Конгресса,
- региональные конгрессы – один из важных инструментов непрерывного медицинского образования, т.к. специалисты смогли получить доступ к самой актуальной научной информации.

Организаторы мероприятия в свою очередь выразили уверенность, что конгресс «Человек и лекарство – Казахстан» всегда будет развиваться вместе с мировой медициной и следовать ее важнейшим тенденциям, а тематика обсуждаемых вопросов и проблем в области использования лекарственных препаратов год от года будет расширяться. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

Дисбиоз кишечника – глобальная проблема XXI века



Докладчик напомнил высказывание Агнесс Реплиер: «Современные болезни мало похожи на болезни прошлого, если не считать того, что мы от них также умираем».

Еще в 1888 г. лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников высказал предположение, что причиной возникновения многих болезней является совокупное действие на клетки и ткани макроорганизма разнообразных токсинов и других метаболитов, продуцируемых бактериями, во множестве обитающими в пищеварительном тракте. Ученым было выдвинуто предположение о связи ряда соматических заболеваний с деятельностью микроорганизмов. Он писал, что «...со временем, вероятно, удастся открыть паразитов не только при болезнях типично инфекционного характера, но и при болезнях совершенно другого рода», и предсказывал открытие возбудителей

злокачественных опухолей и «сахарной болезни».

С начала XXI в. наблюдается возрождение интереса к симбионтной микрофлоре человека. Глобальные национальные и международные проекты сегодня активно занимаются изучением нормального биоценоза и его изменений при болезнях.

Нормальная микрофлора кишечника представляет собой эволюционно сложившуюся экосистему, характеризующую одну из сторон гомеостаза, которую принято определять как эубиоз. Микрофлора толстой кишки здорового человека характеризуется именно эубиозом – стабильным качественным и количественным составом, а также постоянством соотношения различных видов микроорганизмов. Изменения в качественном и количественном составе микрофлоры (дисбиоз) могут возникать под

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов современной гастроэнтерологии является дисбиоз кишечника, распространенность и клиническая значимость которого, по мнению специалистов, возводят это понятие в ранг серьезной медицинской проблемы. Появились новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта, но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, аллергическими и аутоиммунными болезнями и др.

Специальный гость VII Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» – ведущий российский гастроэнтеролог проф. Ю.П. Успенский (руководитель курса гастроэнтерологии Санкт-Петербургского ГМУ им. И.П. Павлова) представил вниманию участников доклад «Дисбиоз кишечника – глобальная медицинская проблема: захватывающие перспективы пробиотической терапии в клинической практике».

действием множества причин, среди которых важное место отводится патологии толстой кишки, в том числе синдрому раздраженного кишечника (СРК).

По утверждению врачей гастроэнтерологов до 90% граждан России в той или иной степени страдают синдромом раздраженного кишечника и дисбиотическими изменениями.

Каковы же основные причины нарушений нормального кишечного биоценоза?

Во-первых, неправильное питание. К сожалению, уже не вызывает сомнений тот факт, что питание современного человека не соответствует заложенным природой потребностям. Структура питания в цивилизованных странах характеризуется несбалансированно-

стью по составу нутриентов, витаминов, микроэлементов; повышенным потреблением в составе продуктов с длительным сроком годности консервантов, стабилизаторов, гормонов, подавляющих полезную микрофлору кишечника; нерегулярностью, резкими сменами рационов и режимов питания.

Лектор подчеркнул, что наши современники стали меньше употреблять грубоволокнистой растительной пищи, содержащей достаточное для нормального пищеварения количества клетчатки. Косвенным подтверждением недостатка пищевых волокон является значимая разница дневной массы фекалий у обитателей развитых и развивающихся государств. У жителей развитых стран этот показатель составляет всего 150 г/сут., тогда как в развивающихся странах – 500 г/сут.

О том, что неправильное питание приводит к ожирению – неоспоримый факт, и это проблема актуальна для большинства стран мира. К сожалению, Казахстан не исключение. По данным Казахской академии питания (2012 г.), средняя распространенность избыточной массы тела составила 30,6% у женщин и 36,8% у мужчин; каждый пятый ребенок в возрасте от 1 до 14 лет страдали избыточным весом и ожирением.

Разумеется, что более значимый вклад в парадигму современной заболеваемости привнесло обширное внедрение антибактериальных препаратов. Да, антибиотики спасли жизнь миллионам людей. Однако, в докладе ВОЗ (от 30.04.2014 г.) впервые рассматривается проблема устойчивости к противомикробным препаратам, включая антибиотики, на глобальном уровне. Она свидетельствует о том, что эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже проявляется прямо сейчас в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом, независимо от возраста, в каждой стране. Устойчивость к антибиотикам – явление, когда бактерии меняются настолько, что антибиотики больше не оказывают никакого воздействия на организм людей, которые нуждаются в них для борьбы с инфекцией,

и это сейчас одна из серьезнейших угроз для здоровья людей.

Со времен внедрения антибактериальных препаратов в широкую клиническую практику произошла радикальная смена микроокружения в человеческой популяции. Созданный в процессе естественного отбора устойчивый бактериальный микробиоценоз исчез, нарушилось микробиологическое равновесие, достигнутое в ходе эволюции, в пользу вирусного и грибкового микроокружения, на которое антибактериальные средства действия не оказывают. При длительном приеме лекарственных препаратов других групп (гормоны, антациды) также наблюдается развитие дисбиоза практически в 100% случаев.

Данные, полученные в лаборатории Нью-Йоркского Университета (2010), свидетельствуют, что изменения кишечной микрофлоры после приема антибиотиков являются во многом необратимыми. Это может приводить к значительному увеличению риска возникновения таких заболеваний, как ожирение, диабет, аллергия, астма и других.

И конечно, вредные привычки (чрезмерное употребление алкоголя и курение) также отрицательно сказываются на микрофлоре кишечника: у большинства нарушается баланс микрофлоры.

Далее спикер привел неутешительную статистику по Казахстану. По данным ВОЗ (2009 г.), Казахстан вошел в десятку стран по потреблению алкоголя (8 место), 27% (4,2 млн. человек) казахстанцев потребляют табачные изделия.

Стрессы и плохая экология среды обитания довершают разрушительное воздействие на микрофлору кишечника.

Это далеко не полный перечень факторов, способствующих развитию дисбиоза кишечника, причем, в целом ряде случаев на организм воздействуют не какой-либо один фактор, а несколько. Результатом такого воздействия является уменьшение общего количества облигатной микробной флоры, увеличение условно-патогенных микроорганизмов. В свою очередь, возрастают инвазивность и агрессивность по-

следних, т.е. развивается толстокишечный дисбактериоз, который в ряде случаев может сочетаться с увеличением бактериального роста в тонкой кишке.

Клиническая симптоматика различных проявлений дисбиоза обычно включает боль, урчание в животе, вздутие, отрыжку, тошноту, рвоту, металлический привкус, чувство неполного опорожнения кишечника, запор/понос, изменение каловых масс, снижение аппетита.

Клинические проявления дисбиоза разнообразны, причем, в большинстве случаев отмечаются:

- Гиповитаминоз (заеды, сухость кожи и слизистых);
- Аллергический синдром (зуд кожи и слизистых, аллергические высыпания);
- Общие симптомы (головные боли, слабость, утомляемость, нарушение сна).

В желудочно-кишечном тракте человека обитает множество бактерий, которые, по сути, являются симбионтами своего «хозяина». Как это ни парадоксально звучит, организм «хозяина» также нуждается в микробных обитателях, как и они в его поддержке.

Состав микрофлоры неодинаков на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. В верхнем и среднем отделах тонкой кишки популяция микроорганизмов сравнительно небольшая (в начале тощей кишки их содержание не более 100 микроорганизмов на 1 мл содержимого) и включает преимущественно грамположительные факультативные аэробы, небольшое количество анаэробов, дрожжей и грибов.

По мере приближения к илеоцекальному клапану состав микрофлоры начинает все более походить на популяцию толстой кишки. В дистальном отделе подвздошной кишки содержание микробов составляет 10^5 – 10^8 /г кишечного содержимого.

Наибольшее содержание микроорганизмов наблюдается в толстой кишке. Здесь их концентрация достигает 10^{10} – 10^{11} и более на 1 г содержимого.

В толстой кишке обитает основная масса анаэробных микроорганизмов. «Главную популяцию»

(около 70%) составляют анаэробы – бифидобактерии и бактероиды. В качестве «сопутствующей популяции» выступают лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки.

Бактерии, населяющие просвет желудочно-кишечного тракта, выполняют ряд функций, имеющих весьма важное значение для организма «хозяина».

Чрезвычайно важным представляется участие микрофлоры толстой кишки в липидном метаболизме. Микробы метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку в копростанол и далее – в копростанон. Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина.

Непао-Мејја Ј. опубликовал в журнале Nature (2012) данные, подтверждающие «центральную роль нарушений микробиоты кишечника (дисрегуляция выработки факторов воспаления, гормонов, интерлейкинов) в патогенезе расстройств, ассоциированных с метаболическим синдромом».

Количественный и качественный состав кишечной микрофлоры может изменяться под воздействием различных факторов эндогенного или экзогенного происхождения. Однако это изменение следует рассматривать как вторичное по отношению к первопричинному фактору.

Когда нужна официальная диагностическая запись?

При наличии выраженных клинических проявлений, когда необходимо дополнительное обследование (микробиологический анализ фекалий, исследование ИФА на токсины *C. difficile* и т.п.)

Варианты диагноза:

- A04.7 – энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*,
- K52.9 – неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный,
- B37.8 – кандидоз других локализаций.

Каковы легитимные основания у практического врача для назначения средств профилактики или коррек-

ции нарушений кишечного микробиоценоза?

Лечение всегда следует начинать с выявления и коррекции основного заболевания, сочетая его с направленным воздействием на биоценоз кишечника.

Для восстановления микрофлоры кишечника и повышения защитных свойств слизистых оболочек, а также для купирования и предупреждения развития аллергических и других иммунологических реакций используются про- и пребиотики.

Так пробиотики или пребиотики?

Целесообразность для использования в клинической практике имеется как у тех, так и других, однако надо учитывать, что пребиотики действуют медленно, способствуя росту собственной микрофлоры. То есть область применения пребиотиков – это оптимизация эндоекологии кишечника при легких степенях ее нарушения.

Пробиотики – живые микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры. Они активизируют рост облигатной микрофлоры, в результате продукции рост стимулирующих факторов стимулирует иммунную систему макроорганизма. В состав пробиотиков входит анаэробная (бифидобактерии, энтерококки) и аэробная флора (лактобактерии) или их комбинация. При поражении тонкой кишки предпочитают аэробные препараты, при дисбиотических изменениях в толстой кишке назначают препараты, содержащие преимущественно анаэробные штаммы. Однако изолированное поражение одного отдела кишечника встречается редко, поэтому в большинстве случаев предпочтение отдается комбинированным препаратам.

Пробиотики нашли широкое применение в клинической практике для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам. В настоящее время

разработаны рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики и лечения инфекционной и антибиотико-ассоциированной диареи, при воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме раздраженной кишки, аллергии. В последние годы появилось достаточное количество работ, подтверждающих положительное влияние приема пробиотиков на эрадикацию *Helicobacter pylori*, на течение язвенного колита, а также в профилактике рака толстой кишки, в терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

В последнее время было доказано, что биологические свойства и функции пробиотических бактерий существенно различаются. Из общей массы кишечных бактерий были выделены штаммы, которые имеют довольно существенные различия в механизмах действия и обладают рядом узкоспектральных функций, что позволило подойти к разработке, созданию и внедрению в практику новых пробиотических препаратов для дифференцированной терапии различных заболеваний. Так, основным свойством значительной части пробиотических бактерий является продукция биологических антибактериальных средств в отношении патогенной и потенциально патогенной кишечной микрофлоры. Данные штаммы выполняют свои функции на первом уровне – подавляют рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры в просвете кишки. Значительное число пробиотических бактерий устойчиво к действию большинства антибиотиков, и препараты, в состав которых они входят, могут назначаться для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи одновременно с антибактериальными средствами. Часть кишечных бактерий продуцирует субстанции, способные повышать перистальтику кишечника и подавлять рост условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в большом количестве в микрофлоре кишечника пациентов с запорами. Отмечены существенные различия в воздействии пробиотических штаммов на различные звенья локальных и общих иммунных реакций. Неко-

торые виды бактерий индуцируют сильный иммунный ответ организма хозяина, а другие являются слабоиммуногенными или неиммуногенными. Есть данные литературы, которые свидетельствуют, что назначение пробиотиков способно модулировать иммунные реакции макроорганизма. В настоящее время для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущая роль отводится иммунологическим расстройствам (аллергия, хронические воспалительные заболевания кишечника и др.), используются пробиотические штаммы, способные модулировать как локальные, так и системные иммунные реакции.

С практических позиций при выборе пробиотика необходимо учитывать как показания для его назначения, так и состав входящих в него бактерий, а также уровень, на котором он должен действовать. Таким образом, в клинической практике с учетом биологических свойств пробиотических бактерий, их активности на различных уровнях взаимодействия с макроорганизмом возможно разработать дифференцированный подход к выбору оптимального препарата для лечения определенного заболевания, с учетом ведущего звена его патогенеза. С этих позиций в практике мультивидовые и мультиштаммовые пробиотики, состоящие из нескольких штаммов, обладающих однонаправленным эффектом, являются препаратами выбора.

Профессор Успенский напомнил, что дисбиотические нарушения всегда вторичны. Поэтому устранение причин, лечение основного заболевания, на фоне которого развиваются нарушения микробиоценоза кишечника, является одним из ведущих принципов его коррекции. Наряду с воздействием на основное заболевание и повышением резистентности организма при коррекции дисбиотических нарушений показано: нормализация моторной функции кишечника, применение энтеросорбентов, назначение антибактериальных препаратов, пре- и пробиотиков.

Указанным свойствам отвечает используемый в современной клинической практике Бактистатин® –

комплексный препарат природного происхождения, инновационный энтеросорбент с пробиотическим действием.

Препарат Бактистатин® состоит из трех компонентов, взаимно усиливающих действие друг друга. Основой препарата является стерилизованная культуральная жидкость природного микроба *Bacillus subtilis* с высокими медико-биологическими свойствами, содержащая пробиотические вещества (лизозим, бактериоцины), ферменты и аминокислоты. Бактерицидное и бактериостатическое влияние на патогенные и условно патогенные микробы обусловлено содержанием пробиотических веществ, синтезируемых в процессе вегетативного роста бактерий *B. subtilis* штамма и концентрированием их в культуральной жидкости за время ферментации. Таким образом, пробиотические соединения в составе Бактистатина® обеспечивают восстановление нормальной микрофлоры кишечника, повышают неспецифическую резистентность организма.

Второй компонент – цеолит, природный сорбент, обладающий ионно-обменными свойствами. Цеолит способен проявлять сорбционные свойства преимущественно по отношению к соединениям с низкой молекулярной массой (метан, сероводород, аммиак и другие токсические вещества), не вступая в прямое взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками, оставляя их в желудочно-кишечном тракте. Ионы, содержащиеся в организме, могут включаться в кристаллическую структуру минерала, и, наоборот, из минерала организм получает те неорганические элементы, в которых испытывает потребность. Происходит так называемый селективный ионообмен. Цеолиты способствуют нормализации жирового, белкового, углеводного обмена; повышению иммунитета; повышают устойчивость к стрессу; улучшают репродуктивную функцию, функции печеночных клеток; нормализуют перистальтику кишечника, ускоряя продвижение содержимого кишечника по пищеварительному тракту.

Также в состав Бактистатина® входит гидролизат соевой муки

(пребиотическая составляющая), который является естественным источником полноценного белка аминокислот, олигосахаридов, обеспечивает максимально благоприятные условия для бесконкурентного роста нормальной флоры и восстановления микробного пейзажа организма.

Бактистатин® особо эффективен для нормализации микрофлоры кишечника при острых и хронических заболеваниях ЖКТ с явлениями дисбактериоза, при дисбактериозах, возникающих при синдроме раздраженной кишки, в результате антибиотикотерапии, после перенесенных кишечных инфекций.

Проф. Успенским и его коллегами по ГБОУ ВПО 1 СПбГМУ им. И.П. Павлова (Н.В. Барышникова, 2007) накоплена достаточная доказательная база использования в клинической практике Бактистатина® при дисбактериозе кишечника.

Прием по 2 капсулы 2 раза в день курсами 1–3 месяца приводит к нормализации кишечной эндоэкологии, о чем свидетельствует динамика показателей копрограммы (рис. 1).

Перспективно ли использование пробиотиков в кардиологической практике?

Известно, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Нарушение кишечной микрофлоры встречается у 90% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также избыточный бактериальный рост и транслокация кишечной флоры приводят к активации системного воспалительного ответа, прочно связанного с патогенезом хронической сердечной недостаточности.

Далее эксперт сосредоточился на практической реализации прозвучавших теоретических положений. При лечении больных ИБС на фоне использования Бактистатина® наблюдается не только снижение уровня ХС, ТГ и ЛПНП, но и значительное повышение липопротеидов высокой плотности (рис. 2).

То есть Бактистатин® может быть использован в качестве дополнительного компонента в стандартной схе-

ме лечения больных с ИБС, СД, СН и др. заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами. Кроме того, применение пробиотика в условиях комбинированной терапии будет способствовать уменьшению дозировок препаратов, снижающих синтез холестерина (статины, фибраты) и риска развития побочных эффектов.

Перспективно ли использование пробиотиков в психорекции?

Микробиота – источник нейротропных метаболитов (ГАМК, глутамат, серотонин, гистамин, пептиды), следовательно, микробиота оказывает нейропсихомодулирующее действие.

Российский эксперт высказал мнение о возможности назначения Бактистатина пациентам с СРК с выраженными астеническими проявлениями. Результаты лечения на фоне Бактистатина® были убедительными (рис. 3).

Подводя черту, Юрий Павлович акцентировал внимание аудитории на перспективах использования пробиотиков в:

- Клинике внутренних болезней – коррекция дисбиоза кишечника и оптимизация гомеостатических параметров организма у терапевтических больных различного профиля;
- Клинике инфекционных болезней – лечение острых кишечных инфекций, профилактика ААД;
- Клинике хирургических болезней, включая узкоспециализированные стационары – повышение иммунотолерантности, потенцирование действия антибиотиков в борьбе с инфекционно-септическими осложнениями;
- Клинике онкологии – протекция побочных эффектов полихимиотерапии, коррекция статуса питания, снижения риска развития рецидивов и генерализация неопластического процесса;
- Клинике психоневрологии – оптимизация состояния психологического статуса, нивелирования личностных расстройств;
- Качестве стрессо-протекцион-

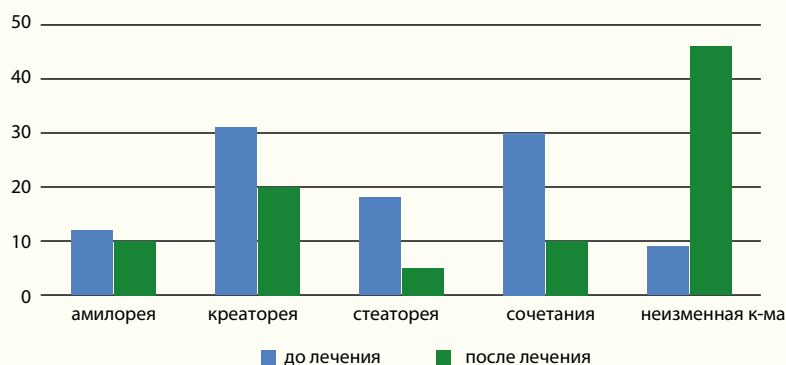


Рисунок 1. Динамика показателей копрограммы на фоне приема Бактистатина® (%)

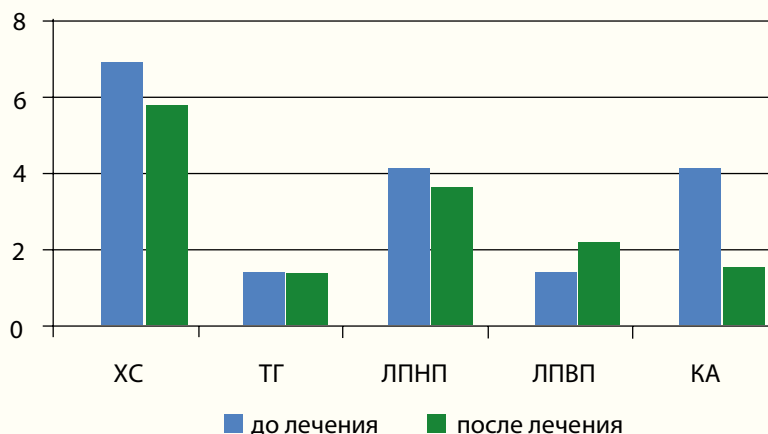


Рисунок 2. Динамика показателей липидограммы у больных с ИБС на фоне приема Бактистатина® (ммоль/л)

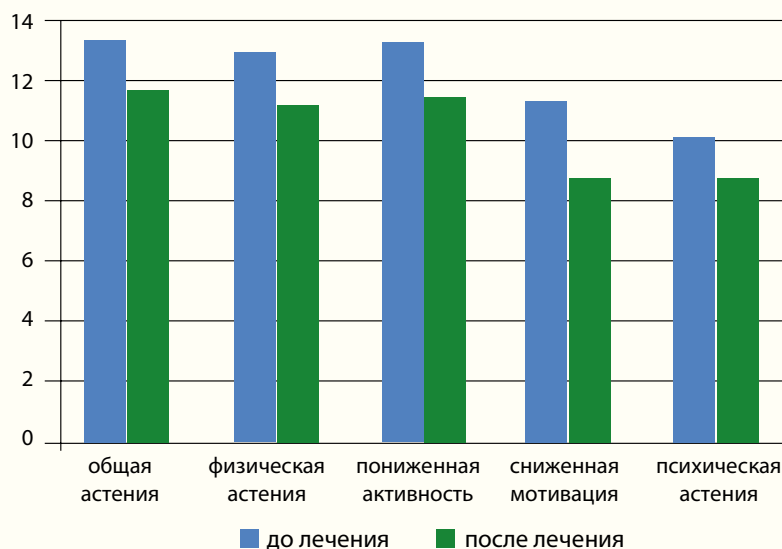


Рисунок 3. Динамика выраженности астенических проявлений (MFI-20) у больных с СРК на фоне применения Бактистатина® (баллы)

ных средств для повышения адаптационного потенциала, интеллектуальных возможностей, умственной и физической работоспособности.

И еще раз российский ученый процитировал великого И.И. Меч-

никова: «Многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье...».

Подготовила Айгуль Рахметова



Возьмите с собой в поездку! **БАКТИСТАТИН®**

**единственный на рынке препарат
с ТРОЙНЫМ действием при дисбактериозе!**



НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Восстановление процессов пищеварения
Устранение процессов брожения и гниения в кишечнике

ДОКАЗАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Устранение симптомов нарушения пищеварения
Нормализация обмена веществ
Повышение эффективности антибактериальной терапии
Повышение качества жизни

Является БАД.
Не является лекарственным средством.

STADA
Стандарт
немецких препаратов

bactistatin.com

Представительство ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод» в Республике Казахстан
г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б; тел. 269-16-23, 269-16-33.

Чешская Республика принимала участников X Международного гастроэнтерологического симпозиума

Ежегодно проводится множество форумов с участием гастроэнтерологов и гепатологов всего мира. Наиболее значимым из них является Международный гастроэнтерологический симпозиум (ISG), который проводится один раз в два года в одной из европейских столиц. В этом году участников юбилейного симпозиума принимала Прага – столица Чешской Республики. В отеле Интерконтиненталь 285 ведущих специалистов из Западной, Центральной и Восточной Европы, России, Украины и Центральной Азии собрались для обсуждения наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии и гепатологии. В течение двух дней ведущие ученые представили результаты собственных клинических исследований, рассказали о современных методах диагностики наиболее распространенных болезней органов пищеварения и гепатобилиарной системы, поделились опытом лечения больных.

Обширная программа мероприятия включала пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, образовательные тренинги, мастер-классы в on-line режиме.

Организаторы форума уделили особое внимание современным методам инструментального обследования, знакомству с новейшими технологиями диагностики заболеваний органов пищеварения и печени.

Сообщением «Роль эндоскопии в диагностике и лечении портальной гипертензии» доктор Stanislav Rejchrt (г. Прага, Чешская Республика) открыл научную программу симпозиума.

Лечение осложнений портальной гипертензии является одной из актуальных и нерешенных проблем медицины. Риск развития пищеводно-желудочного кровотечения в течение первых 2-х лет после выявления варикозной трансформации подслизистых вен пищевода составляет 30%. Летальность при первом эпизоде кровотечения превышает 50%. Если гемостаз достигается без применения эндоскопических или хирургических методов, рецидив геморрагий в течение года развивается у 50-70% больных и у 80-90% при двухлетнем наблюдении. Успехи современной гастроэнтерологии во многом обусловлены достижениями эндоскопии. Интенсивное внедрение эндоскопических методов исследования в клиническую практику стало возможным с внедрением новых типов эндоскопов. Обладая высокой разрешаю-



щей способностью, они позволяют визуально оценить изменения внутренних органов, пригодны для получения биологических субстратов. Роль эндоскопии в гастроэнтерологии определяется не только реальной значимостью выполненных практических задач, но и широкими перспективами в изучении фундаментальных проблем.

Острое кровотечение из варикозных вен пищевода является одним из самых серьезных осложнений портальной гипертензии при циррозе печени. На сегодняшний день увеличилось число показаний для стентирования пищевода.

T. Fejfar (г. Прага, Чешская Республика) поделился опытом применения Стента Даниша (Danis stent) в лечении кровотечений при варикозном расширении вен пищевода.

Продолжая тему портальной гипертензии с докладом «Острый тромбоз воротной вены - диагностика и лечение» выступил Jonas Valantinas (г. Вильнюс, Литва).

К портальной гипертензии и впоследствии к желудочно-кишечному кровотечению приводит тромбоз воротной вены. Эксперт отметил, что при назначении лечения важно учитывать проявления основного заболевания, вызвавшего тромбоз портальной вены, и характер течения тромбоза (острое или хроническое).

Для лечения остро возникшего тромбоза портальной вены применяются препараты, уменьшающие свертываемость крови и угнетающие процессы тромбообразования.

Лечение тромбоза и обструкции портальной вены, имеющих хроническое течение (при циррозе печени, злокачественных опухолях) проводится с учетом основного заболевания.

Хирургическое лечение заключается в проведении шунтирующих операций, в ходе которых создаются обходные пути для обеспечения нормального кровотока в местах обструкции и тромбоза портальной вены.

Докладчик подчеркнул, что в ряде исследований терапия антикоагулянтами показана как при острой, так и при хронической формах портального тромбоза. Предметом дискуссии является дозировка и курс лечения антикоагулянтами при наличии цирроза печени.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени, а также выявить признаки формирования портальной гипертензии. В отличие от диагностики заболеваний печени ультразвуком, метод эластографии основывается на скани-

ровании паренхимы печени с установлением степени ее плотности (эластичности).

Является ли эластометрия полноценной заменой биопсии?

Alexander Dechêne из Германии рассказал о преимуществах и недостатках данного метода. Доктор подчеркнул, что эластометрия – это исследование, достоверность которого также зависит от мастерства и опыта исследователя.

С большим интересом были прослушаны доклады, посвященные вопросам этиологии и патогенеза истинных воспалительных заболеваний кишечника – неспецифического язвенного колита и болезни Крона: «Острый тяжелый язвенный колит» (Pavel Drastich, г. Прага, Чешская Республика), «Перианальная болезнь Крона, диагностические и терапевтические возможности» (Milan Lukáš г. Прага, Чешская Республика), «Послеоперационные осложнения болезни Крона» (Zuzana Šerclová, г. Прага, Чешская Республика).

Специалисты считают, что этиопатогенез этих тяжелых заболеваний до конца неясен. Результаты наиболее масштабного из всех проводившихся до сих пор клинических исследований, направленных на выяснение причин развития болезни Крона, показали, что в основе ее возникновения лежит глобальное изменение состава ки-



шечной микрофлоры в пользу патогенных бактерий. Это открытие может повлечь за собой введение в клиническую практику менее инвазивного метода диагностики, а также отказ от применения при воспалительных заболеваниях кишечника (IBD) антибиотиков, которые могут усугубить симптоматику.

Ключевой темой конгресса стала проблема онкологических заболеваний.

Несмотря на все достижения современной медицины, внедрение новых методов диагностики и лечения, заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний во всем мире продолжает неуклонно расти. Хорошо известно, что рак является второй ведущей причиной смерти после болезней сердечно-сосудистой системы.

Если суммировать частоту рака всех органов желудочно-кишечного тракта, то он уверенно займет первое место (более 50%), обойдя рак легких, молочной железы и предстательной железы. При этом рост заболеваемости и смертности прослеживается для рака практически всех органов пищеварения за исключением рака желудка – для злокачественных новообразований этой локализации в последние годы наметилась стойкая тенденция к снижению показателей.

Многочисленными исследованиями доказано, что прогноз заболевания в значительной степени зависит от своевременности постановки диагноза опухоли, что придает огромное значение ранней диагностике. К сожалению, у 60–80% больных с впервые установленным диагнозом рака определяются III–IV стадии заболевания. Возможными причинами столь поздней диагностики являются поздняя обращаемость пациентов, стертая клиническая картина, а также недостаточная онкологическая настороженность врачей первичного звена здравоохранения.

Доклады Luboš Petruželka «Индивидуальный подход к химиотерапии при желудочно-ки-

шечных злокачественных новообразований» (г. Прага, Чешская Республика), Joachim Mössner «Рефлюкс эзофагит: пищевод Барретта и связанные с ним осложнения, диагностика, лечение и мониторинг» (Германия), Miroslav Ryska «Все еще неблагоприятный прогноз рака поджелудочной железы» (г. Прага, Чешская Республика), Jiří Froněk «Роль лапароскопической хирургии в терапии желудочно-кишечных злокачественных новообразований» (г. Прага, Чешская Республика) были встречены с повышенным вниманием.



По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев колоректального рака (КРР). В развитых странах мира КРР стоит на 2-м и 3-м местах в структуре смертности от онкологических заболеваний. В современной онкологии на первый план выходит проблема выявления и лечения доброкачественных предраковых новообразований, особенно таких, которые в течение многих лет могут протекать абсолютно бессимптомно и выявляются либо случайно, либо при скрининге.

Доклад Miroslav Zavoral и соавт. (г. Прага, Чешская Республика) наиболее полно осветил роль колоноскопии в диагностике колоректального рака. Особенно интересно и остро были обозначены проблемы практической эндоскопии, пути реализации возмож-

ностей эндоскопических исследований населения. Докладчик подчеркнул, что снижение смертности от колоректального рака может быть достигнуто только путем реализации программ, направленных на информированность населения, с тем чтобы расширить участие целевых групп. Профилактика колоректального рака включает скрининг и наблюдение. Скрининг населения Чешской Республики был введен в январе 2014 года.

Изменения тонуса и перистальтики желудочно-кишечного тракта являются важными патогенети-

ческими факторами в развитии многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний, в числе которых функциональная (неязвенная) диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диабетический гастропарез, анорексия и др.

Именно поэтому применение препаратов, нормализующих двигательную функцию ЖКТ, значительно расширяет возможности терапии, повышает ее эффективность и способствует улучшению качества жизни пациентов с первичным и вторичным нарушением моторики пищеварительного тракта.

Российский ученый из Санкт-Петербурга В.И.Симаненков ознакомил участников симпозиума с результатами изучения эффективности и безопасности прокинетики Итомед у пациентов с функци-

ональной диспепсией. Препарат показал высокую эффективность в мета-анализе 14 исследований: из 1053 участников исследования у 61% нормализовалась эвакуация пищи из желудка, сократились симптомы заболевания, улучшилось качество жизни пациента. Спикер отметил, что препарат действует непосредственно на кинетику, а значит, может быть назначен на длительный срок лечения, что, например, так необходимо в случае функциональной диспепсии. Также докладчик подчеркнул, что во время лечения не наблюдались спазмы и побочные эффекты.

Важное место на форуме было отведено инфекциям, которые часто становятся причиной тяжелых заболеваний органов пищеварения и даже летального исхода. Группа ученых из Узбекистана, Казахстана, Кыргызстана представили данные по ситуации с ротавирусной инфекцией в Центральной Азии.

В результате исследований, проведенных на территории Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана в течение 3-х лет (2007-2009 гг.), была выявлена заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом у 20 000 детей в возрасте до 5 лет. По мнению Рената Латипова, это одна из актуальнейших проблем, которая обязательно должна найти решение в рамках научной сессии, а в последующем — изучена в научных работах, поскольку пренебрежение ею будет и дальше способствовать росту числа заболеваний гастроэнтерологического и инфекционного профиля.

По-прежнему большой интерес специалистов вызывают заболевания печени и поджелудочной железы.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром (МС), как «пандемию XXI века». Распространенность МС составляет 20 – 40%. Чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30-40%). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития, как СД типа 2, так и АГ. МС ассоцииру-

ется с субклиническим поражением жизненно-важных органов.

Как отметила российский эксперт из Москвы проф. М.В. Маевская в своем докладе «Распространенность заболеваний печени в Российском мегаполисе»: «В течение прошедших двух десятилетий становится все более ясным, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной заболеваний печени в России. Степень выраженности заболевания варьирует от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита. У 20 % пациентов со стеатозом печени в течение жизни возможно формирование цирроза печени. Результаты проведенного в России исследования DIREG позволяют предположить широкую распространенность данной нозологии. Согласно результатам исследования, у 27 % пациентов, обратившихся к врачам общей практики, была диагностирована НАЖБП, у 80 % — стеатоз печени, у 17 % — выявлены признаки неалкогольного стеатогепатита, а у 3 % больных диагностирован цирроз печени.

По данным популяционных исследований, проведенных в Москве в октябре-ноябре 2012 г., у 30% от 5000 респондентов выявлены болезни печени, среди них основную долю составляют НАЖБП, алкогольная болезнь печени (АБП), вирусные гепатиты».

Не менее удручающая ситуация по заболеваемости НАЖБП наблюдается в Кыргызстане. В результате скрининга пациентов муниципальных медицинских центров г. Бишкека обнаружено, что более чем у 1/3 из 359 обследованных больных выявлена НАЖБП. У 75 % из них диагностирован стеатоз, у 20 % — стеатогепатит и у 4 % — цирроз печени. Наиболее частым фактором риска являлись избыточный вес и ожирение.

Проф. О.М. Драпкина (г. Москва, Россия) поддержала коллег, подчеркнув, что НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением и метаболическим синдромом, что повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости,



прогнозе и продолжительности жизни больных. Российский эксперт подчеркнула, что статины являются «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии с МС. Данная группа препаратов уменьшает выраженность стеатоза, оказывает плейотропный эффект на эндотелий сосудов, воспаление, стабилизирующее действие на атеросклеротические бляшки, что в свою очередь вносит дополнительный вклад в снижение сердечно-сосудистого риска у данных пациентов. Однако Оксана Михайловна указала на необходимость дальнейшего изучения нарушений липидного обмена у больных с МС.

Большинство современных исследований по рассматриваемой теме посвящено детальному изучению патогенетических аспектов заболевания. Несомненно, знание патогенеза, эпидемиологии, диагностики облегчает выбор тактики лечения НАЖБП.

Проф. И.Скрыпник (г. Харьков, Украина) ознакомил делегатов форума с результатами открытого многоцентрового проспективно-

го исследования DIREG L 04443. Украинские специалисты обследовали 2188 человек из 37 городов 156 центров с целью выявления факторов риска, сопутствующих заболеваний и определения терапевтических подходов лечения пациентов с НАЖБП.

Американской ассоциацией клинических эндокринологов НАЖБП признана одним из компонентов метаболического синдрома, при котором резко повышается риск развития ИБС, поэтому у данной категории пациентов требуется проведение гиполипидемической терапии.

Одной из основных проблем в улучшении контроля гиперлипидемии как в Западной, так и в

Эффективность применения УДХК при НАСГ у больных ИБС была подтверждена в недавних исследованиях, проведенных в России и Украине. Как известно, лечение пациентов высокого и очень высокого риска развития ССО со «скомпрометированной» печенью (сопутствующими заболеваниями печени и умеренной гиперферментемией) представляет собой непростую задачу, поскольку врачи ограничены как в выборе гиполипидемических препаратов, так и в используемых дозах. В таких случаях может быть рекомендована комбинированная гиполипидемическая терапия с урсodeзоксихолевой кислотой, позволяющая достичь большего гиполипидеми-

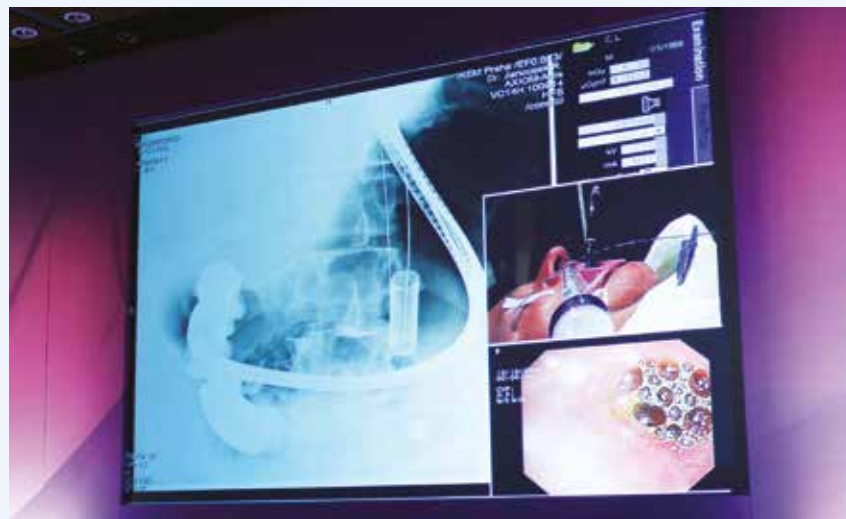
Применение комбинированной терапии УДХК с половиной дозы розувастатина при НАСГ оказывало более эффективное действие (нормализовались АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, снижался уровень триглицеридов и холестерина), чем в группе пациентов, получавших монотерапию розувастатином.

Таким образом, УДХК в сочетании со статинами, вероятно, оказывает потенцирующее гиполипидемическое действие у больных ИБС и НАСГ. Вместе с тем, на фоне сочетания препаратов не происходит ухудшения метаболической функции печени, обуславливающего отмену лечения статинами. Полученные результаты указывают на обоснованность применения препаратов с целью достижения более выраженного гиполипидемического и цитопротективного эффекта при НАСГ и ИБС, а также отсутствие нежелательных реакций при их сочетании.

Вирусные гепатиты в настоящее время представляют одну из важнейших актуальных проблем медицинской науки и здравоохранения во всем мире. Это определяется повсеместной распространенностью, высоким уровнем заболеваемости, полиэтиологичностью, значительной вероятностью формирования хронического течения с последующим развитием цирроза печени и гепатокарциномы, а также высокой летальностью.

Казахстанский гепатолог Г. Курманова со своими коллегами на протяжении многих лет работает с урсodeзоксихолевой кислотой (УДХК). Спектр действия УДХК достаточно широк: она эффективна не только при АБП, но и при токсических, лекарственных и вирусных гепатитах. УДХК является многофакторным гепатопротектором, в том числе опосредованно влияя на гармонизацию иммунного ответа, уменьшает проявления холестаза и гепатодепрессии при различных заболеваниях печени.

Эксперт представила данные исследования с участием 580 пациентов с диагнозом хронического гепатита типа В и С. Результаты



Восточной Европе является низкая приверженность пациентов к лечению как из-за недопонимания больными и врачами необходимости гиполипидемической терапии, так и опасения развития побочных эффектов. В связи с этим, повышение распространенности и эффективности гиполипидемической терапии за счет использования рациональных комбинаций представляется весьма актуальным.

Следующая презентация Игоря Скрыпника «Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с острым инфарктом миокарда и метаболическим синдромом: статины или урсodeзоксихолевая кислота?» вызвала повышенный интерес у аудитории.

ческого эффекта и улучшить переносимость лечения.

Несмотря на сравнительно небольшую длительность использования комбинированной терапии статинами с УДХК у пациентов с гиперхолестеринемией, имеются данные нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые подтвердили эффективность и безопасность данной терапии.

В ходе исследования сравнивался эффект комбинации розувастатин 10 мг + 15 мг/кг УДХК против 20 мг розувастатина у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и инфарктом миокарда, у которых был одновременно метаболический синдром.

показали, что введение урсодезоксихолевой кислоты в стандартную противовирусную терапию (пегилированным интерфероном, интерферон + рибавирин) ускорило нормализацию активности АЛТ и АСТ. В группе с УДХК также был более низкий уровень гематологических побочных эффектов от противовирусных препаратов.

На сегодняшний день заболевания, протекающие со снижением ферментативной функции поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкого кишечника, занимают значительное место в структуре болезней желудочно-кишечного тракта.

За последние тридцать лет отмечен более чем двукратный рост числа хронических и острых панкреатитов. Истинные цифры заболеваемости назвать трудно, и частота хронического панкреатита среди населения различных стран варьирует от 0,2 до 0,68%. Заболевание диагностируется у 6–8% гастроэнтерологических больных. В развитых странах хронический панкреатит заметно «помолодел»: средний возраст пациентов, у которых устанавливают этот диагноз, снизился с 50 до 39 лет, среди больных на 30% увеличилась доля женщин. Выявляется 8,2 новых случаев на 100000 населения в год. Распространенность хронического панкреатита по данным аутопсий составляет от 0,01 до 5,4%, в среднем – 0,3–0,4%. Частота возникновения патологии постоянно растет за счет употребления алкоголя и улучшения методов диагностики; доля алкогольного панкреатита возросла с 40 до 75%. Регистрируется также рост заболеваемости карциномой поджелудочной железы, которая развивается на фоне хронического панкреатита.

Хронический панкреатит – полиэтиологическое заболевание. Диагностике и лечению, оценке состояния печени, а также изменениям углеводного и белкового обменов были посвящены доклады спикеров G.R. Juldaševa, F.I. Chamrabajeva, A.S. Chadžimetov из Узбекистана.

Огромный интерес вызвал научно-образовательный семинар с прямой видеотрансляцией «Пероральная эндоскопическая миотомия (РОЕМ – Per Oral Endoscopic Myotomy): опыт в Чешской Республике».

Доктор J. Martínek с коллегами провели пероральную эндоскопическую миотомию, т.е. рассечение мышцы с помощью введения эндоскопа через рот. Эта операция до сих пор применяется в единичных мировых клиниках, и Чехия относится к тем немногим странам, которые могут предложить этот современный и перспективный способ хирургического лечения ахалазии кардии. Ее суть заключается во введении в пищевод эндоскопа, через который хирург производит надрез слизистой оболочки, организовав таким образом проход к мышечному слою, в котором и осуществляется рассечение.

Отсутствие наружных разрезов не только является залогом более быстрого и безболезненного послеоперационного выздоровления. Оно также позволяет избежать многих послеоперационных осложнений. По мнению чешских хирургов, метод РОЕМ является альтернативой лапароскопической миотомии и представляет собой безопасное и эффективное лечебное воздействие для пациентов с ахалазией пищевода, который представляет собой одну из операций будущего.

Семинар сопровождался прямой видео- и двусторонней аудиотрансляцией из эндоскопической операционной в конференц-зал.

При выполнении резекций печени остается все еще нерешенной проблема массивной интраоперационной кровопотери. Решение этой проблемы является задачей как хирургов, так и анестезиологов.

Доктор Д. Скорый с соавт. ознакомили участников форума с методом газоструйной диссекции, разработанной в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины». Применение данного метода при выполнении

обширных резекций печени наряду с ограничением объемной скорости инфузии во время операции позволило свести к минимуму интраоперационную кровопотерю при таких травматичных операциях, что, в свою очередь, позволило снизить объем эритроцитарной массы и свежзамороженной плазмы, применяемой для коррекции кровопотери. Уменьшение объемной нагрузки способствовало более быстрому восстановлению активности пациента и уменьшению послеоперационных осложнений, связанных с массивной трансфузией. Кроме того, использование газоструйной техники не вызывает термического повреждения печени и позволяет быстрому восстановлению гепатоцитов. Благодаря применяемой методике длительность пребывания пациента в стационаре сокращается до двух недель.

Украинские ученые считают, что дальнейшее усовершенствование применяемой хирургической методики и разработка протокола проведения инфузионной терапии при оперативных вмешательствах на печени с применением газоструйной диссекции будет способствовать значительному снижению потребности в применении препаратов крови для восполнения кровопотери при этих операциях.

Подводя итоги Симпозиума, участники мероприятия отметили, что самое главное в лечении пациентов – это раннее выявление заболевания, правильная диагностика, адекватная терапия, квалифицированный персонал, междисциплинарный подход. Помимо этого, использование в работе принципов доказательной медицины, данных крупных клинических исследований, соблюдение имеющихся рекомендательных протоколов, применение самых последних технических достижений существенно повышают шансы на выздоровление. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

Современные представления о роли пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ



В рамках Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» проходил круглый стол о роли пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ, который проводил Юрий Миронович Степанов, д.м.н., профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН», главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, вице-президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации (г. Днепрпетровск).

Когда заходит речь о пробиотиках, то традиционно возникает мысль о дисбиозе, дисбактериозе, диарее. На самом деле проблема настолько сложная, что многие позиции в ней давно пересмотрены. Например, сегодня считается, что такие клинические диагнозы, как «дисбиоз» и «дисбактериоз» больше неправомерны, подобные тенденции идут из-за рубежа. В Украине мы оставляем диагноз «дисбактериоз» как трактовку лабораторных нарушений. То есть, посмотрев на бактериальный посев, можно сказать, что у больного по лабораторным показателям дисбактериоз. Все остальное, по моему мнению, сейчас находится в стадии изучения, переформатирования, и что будет в ближайшие годы – пока неизвестно. Тем не менее, сегодня никто не может отрицать значение кишечной микрофлоры, микробиоты. Так, одним из десяти главных достижений науки за 2012 год признаны исследования микрофлоры кишечника человека и ее влияние на жизненные процессы в организме. Мы должны представлять, что роль микрофлоры сегодня выходит за рамки только кишечника. Ученые в разных странах мира пришли к заключению о важнейшей роли микробиоты в метаболических процессах организма, связи между микрофлорой кишечника и аутоиммунными заболеваниями, ожирением и метаболическим синдромом, диабетом как 1-го, так и 2-го типа, а также эффективностью целого ряда лекарств. (Nicholson et al 2005; Clayton et al 2009)

Дерматологи, акушеры-гинекологи и врачи многих других

специальностей сегодня сталкиваются с ситуацией, когда у пациента нарушена кишечная микрофлора. Доказано, что кишечная микробиота содержит 10^{14} клеток, что в 10 раз превышает количество клеток человеческого тела. Есть другая цифра: количество всех бактерий, которые населяют кишечник, оценивается килограммами. То есть 1,5–2 килограмма – это вес не фекалий, а бактерий, которые находятся в просвете толстой кишки. Состав микробиоты кишечника человека сложен, и состоит из сотен фило-типов, из которых 80% до сих пор не культивировано. Среди 10 бактериальных типов, обнаруженных в кишечнике, преобладают *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, из них наиболее распространенным является *Firmicutes*. Известны основные виды бактерий, которые есть в кишечнике. При каких же патологиях играет роль нарушение микробиоты? Прежде всего при **синдроме раздраженного кишечника (СРК)**. Это нарушение двигательной активности кишечника, которое, в том числе связано с психоэмоциональным статусом пациента. Если раньше утверждалось, что синдром раздраженной кишки – это абсолютно функциональное заболевание, то последние годы эта истина не абсолютна. Мы допускаем и знаем, что при этом происходит первичное или вторичное нарушение кишечной микрофлоры. Также при СРК возможны некоторые элементы воспалительного процесса слизистой кишки, что несколько лет назад еще не признавалось, и рассматривалась только функ-

циональная теория. Спектр микробной флоры у больных с СРК изменен, и у них отмечается положительный эффект пробиотиков. Традиционно мы назначаем им антисеротониновые препараты, уменьшающие висцеральную чувствительность к серотонину (серотонин – это двигатель моторики кишечника); спазмолитики – главным образом селективные, миотропные; препараты для коррекции психоэмоционального состояния. И обязательно назначаем пробиотики, поскольку у большинства из них есть нарушения кишечной микрофлоры. Согласно данным литературы, при назначении пробиотиков виден их отчетливый эффект на уменьшение абдоминальной боли, нарушения стула, метеоризма – основных клинических симптомов СРК (CuiS, Hu Y., 2012). При разных видах синдрома раздраженной кишки (СРК с запорами, СРК с поносами, СРК смешанного типа и неклассифицированная форма СРК) использование пробиотиков дает позитивный эффект. При этом остается открытым вопрос – нарушение кишечной флоры является причиной или же это следствие? На этот вопрос ответить сложно, так как каждый случай индивидуален. Я могу утверждать, что дисбаланс кишечной флоры может работать и как пусковой механизм СРК, поскольку анаэробные бактерии нормальной микрофлоры участвуют в продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Это очень важный момент, поскольку КЖК являются питательной средой для тех бактерий, которые населяют кишечник и обеспечивают его нормальное функционирование. Но когда есть дисбаланс анаэробов и аэробов – изменяется порог чувствительности кишечного эпителия к рецепторам серотонина, и нарушается моторика кишечника. Возможна и другая ситуация, когда дисбиоз развивается вторично. Трудно представить больного, у которого ежедневно расстройство стула на протяжении многих лет, и у него не развился бы дисбиоз, если даже к этому вопросу подойти по-простому, клинически. Или же пациента, у которого длительное время запоры – там уже подключается и органический ком-

понент, и воспалительный слизистой желудка и кишечника, и понятно, что в том числе возникает и дисбиоз.

Другая патология – **антибиотико-ассоциированная и *Ci.difficile*-ассоциированная диарея (ААД)**. ААД составляет от 20 до 45% всех внутрибольничных диарей. Все антибиотики действуют по-разному, и в разной степени способны вызвать скорость и интенсивность проявления дисбиоза. Даже такой «довесок» как клавулановая кислота (обычно ее добавляют к амоксициллину и к антибиотикам пенициллинового ряда, это так называемые «защищенные пенициллины»), не говоря уже о самом амоксициллине, способна вызвать ААД. Тетрациклин и Неомидин оказывают прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника. Четырехчленные макролиды способствуют усилению перистальтики и учащению стула. Мы сегодня говорим о такой концепции – два антибиотика (например, кларитромицин и амоксициллин), в схеме эрадикации могут вызывать диарею у больного не только посредством развития ААД, они сами вызывают гипермоторику кишки, и расстройство стула может быть связано с этим. Иногда, когда пациент принимает три дня антибиотик и говорит о том, что у него расстройство стула, это даже не ААД, она развивается позже. У него еще не развился дисбактериоз, он разовьется через месяц от начала лечения, у него непосредственно гипермоторный синдром, связанный с воздействием антибиотиков. Но, тем не менее, вы должны ему назначить пробиотики в течение не менее двух недель. Из своего опыта – я назначаю сразу 4 препарата: два антибиотика, ингибитор протонной помпы и пробиотик. При этом через две недели первые три препарата отменяю, а пробиотик больной получает еще целый месяц. То есть в целом при эрадикации больной суммарно получает пробиотик до 1,5 месяцев. Еще одна причина развития диареи – астматическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике. На фоне антибиотикотерапии чаще всего манифестные формы возникают в течение 10 дней после ее прекращения, хотя имеются

наблюдения, когда она развивается по прошествии двух и более месяцев после прекращения антибактериальных препаратов.

Следующие патологии – **запоры; заболевания печени; ожирение и метаболический синдром**. Очень интересная позиция по заболеваниям печени. При каком заболевании печени мы проводим коррекцию микробиоты кишечника? Когда у больного цирроз печени, или печеночная энцефалопатия. Мы назначаем ему и антибиотик, и пробиотик для того, чтобы провести коррекцию. Это стандарт. Сегодняшняя позиция заключается в том, что, оказывается, намного раньше, на начальных этапах изменений печени на уровне стеатоза, жирового перерождения печени, а не цирроза как такового, у больных уже отмечается нарушение кишечной микрофлоры. То есть значительно смещается позиция времени, когда целесообразно корректировать микробиоту. Не тогда, когда у больного финал заболевания во всей цепочке – цирроз, а сегодня, когда все только начинается, когда у него еще жировой гепатоз, целесообразно исследовать микробиоту и проводить ее коррекцию. Соответственно, это же относится и к ожирению и к метаболическому синдрому. Доказано, что нормально функционирующая микрофлора кишечника влияет на инсулинорезистентность позитивным образом, и тем самым предотвращает возникновение ожирения и метаболического синдрома, и сахарного диабета 2-го типа. Какие же факторы влияют на микрофлору кишечника? Очень многие, начиная от стрессовых ситуаций, несбалансированного питания, а также возраст, применение лекарств, желудочно-кишечные инфекции. Особое место занимают антибиотики, которые проникают в естественную микрофлору кишечника и вызывают цепочку изменений: снижение общего количества микроорганизмов, смещение бактериального спектра в пользу патогенных микроорганизмов, накопление токсинов и аллергенов (поэтому аллергологи и дерматологи, также занимаются этой проблемой), вследствие чего, нужно проводить коррекцию, или пробио-

тическую поддержку. После лечения антибиотиками уменьшается количество бактероидов, уменьшаются *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, повышаются и аэробная флора, то есть под влиянием антибиотиков повышается условно-патогенная и патогенная флора. Развиваются расстройства желудочно-кишечного тракта, причем в трети случаев – это диарея на фоне использования антибиотиков. Принято говорить об осложнениях ААД, которую вызывают антибиотики, нарушая баланс микрофлоры, как следствие возникает гиперемия и отек слизистой, то есть признаки воспаления, колита. В результате длительного лечения антибиотиками возникает псевдомембранозный колит – неприятная ситуация, которую нужно дифференцировать с неспецифическим язвенным колитом, связанным также с синдромом избыточного бактериального роста. Исключение в этом случае составляют препараты Ванкомицин и Метронидазол, так как при развитии псевдомембранозного колита Ванкомицин является основным антибиотиком для его лечения.

Еще одна очень интересная позиция относительно пробиотиков – эрадикационная антихеликобактерная терапия, которая, как известно, проводится согласно консенсусам, из которых основополагающими являются Маастрихтские консенсусы (последний из них был 4-й). Начиная с 3-го Маастрихтского консенсуса, уже вставал вопрос – нужно ли пациенту в момент проведения эрадикационной терапии давать четвертым компонентом пробиотик для нейтрализации двух достаточно сильных антибиотиков, которые есть в схеме? На этапе принятия его резолюции часть специалистов не считала это целесообразным. Но 4-й Маастрихтский консенсус расставил все по местам: подключение пробиотического препарата к тройной эрадикационной терапии увеличивает эффективность эрадикации с 5 до 8%. Также говорилось о том, что сроки эрадикации должны быть увеличены от 10 до 14 дней, это увеличивает эффективность эрадикации на 5–6%. Если же мы добавляем пробиотик – это еще несколько процентов, и суммарно

получается достаточная выгода в случае если мы используем 14-дневную эрадикационную терапию против 10-дневной, и если мы используем схему с пробиотиком. Сегодня я не назначаю тройную эрадикационную терапию пациентам без подключения 4-го компонента в виде пробиотика, и не только для устранения негативного влияния антибиотиков, находящихся в схеме этой терапии. Если мы будем увеличивать количество антибиотиков, то разовьется ААД, а если добавим пробиотик, то будет очевиден иммуномодулирующий эффект. Исследованиями последних лет доказано иммуномодулирующее действие некоторых пробиотиков, в частности некоторых штаммов противовоспалительных цитокинов – *L. reuteri* и *L. rammnosus*.

Другая область применения пробиотиков – печеночная энцефалопатия. Это состояние, при котором ухудшается функция головного мозга, поскольку в крови накапливаются токсические вещества, обычно удаляемые печенью. В ее патогенезе огромное значение имеет кишечная микрофлора, так как она принимает участие в циркулировании тех токсинов, которые не были обезврежены в печени. Поэтому в лечении печеночной энцефалопатии существует ступенчатая схема: вначале устраняют факторы, которые способствовали ее возникновению – проводят диетологическую коррекцию, а затем медикаментозную терапию. Согласно результатам исследования, представленным на Международном конгрессе по заболеваниям печени (International Liver Congress 2013), пробиотики эффективны в профилактике возникновения первого эпизода явной печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени.

Еще одна важная область применения пробиотиков – дислипидемия, считающаяся болезнью века. Сегодня специалисты сходятся в том, что естественная кишечная микрофлора имеет большое значение в ее профилактике и лечении. Следовательно, микроорганизмы-пробиотики в первую очередь нормализуют работу желудочно-кишечного тракта и тем самым регулируют липидный обмен. Пробиотические микроорганизмы

трансформируют и разрушают животный холестерин в процессе наращивания биомассы – холестерин входит в состав мембран не только животных клеток, но и микроорганизмов. Пробиотические микроорганизмы, проявляя эту активность, способны модифицировать синтез холестерина, деградировать его в процессе культивирования. О чем это говорит? На многих конгрессах я был свидетелем того, как активно сегодня разрабатывается вопрос о профилактическом использовании пробиотиков для предотвращения старения организма, атеросклероза. Если раньше в этих случаях мы говорили о витаминных препаратах, то сегодня такая роль отводится и пробиотикам. Это создает большие перспективы для развития концепции их применения.

Иногда возникает ситуация, когда у пациента на фоне уже возникшего дисбиоза отсутствуют реальные условия для питания бактерий. Когда мы даем обычный пробиотический препарат, в некоторых случаях отсутствие питательной среды в кишечнике приводит к моментальной гибели бактерий, которые мы ввели, и считаем, что они должны работать. Поэтому сегодняшняя концепция многих пробиотических препаратов связана с тем, что мы должны пациенту дать и пребиотик, то есть питательную среду для тех бактерий, которые мы даем в кишечник с пробиотиком. Поэтому современные пробиотические препараты уже включают в себя в одной капсуле и сам препарат (бактерии, которые мы даем с заместительной целью), и еще некий компонент – питание. То есть в автономном режиме бактерии, которые мы даем пациенту, независимо от того, что у него в кишечнике, могут спокойно жить, размножаться за счет того энергетического запаса, находящегося в этой капсуле. На этом строится концепция современных пробиотиков.

Пробиотики, которые в сочетании имеют пребиотики, называются симбиотики. **Линекс** – один из самых известных препаратов. Но сейчас все развивается, все совершенствуется, и новая формула этого препарата, безусловно, самая современная – препарат Линекс форте.



ЛИНЕКС форте

Торговое название

Линекс® форте

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсулы

Показания к применению

- для профилактики и в качестве вспомогательного средства при дисбиозе (дисбактериозе), диарее, вздутии живота и других желудочно-кишечных нарушениях, которые вызваны вирусными и бактериальными инфекциями желудочно-кишечного тракта у новорожденных, детей и взрослых (например, ротавирусная инфекция, диарея); противомикробными средствами (антибиотики и другие синтетические противомикробные средства); лучевой терапией брюшной полости и органов таза.

Способ применения и дозы

Грудным детям и детям до 2 лет рекомендуется принимать 1 раз в день по 1 капсуле во время приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Детям от 2 до 12 лет рекомендуется 1-2 раза в день по 1 капсуле во время приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Побочные действия

Очень редко:

- аллергические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность (непереносимость) к любому из компонентов препарата или молочным продуктам
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Особые указания

Беременность и лактация

Применение при диарее во время беременности и лактации должно проводиться под надзором врача. Поскольку данных по безопасности применения препарата Линекс® форте во время беременности и лактации недостаточно, его использование в указанные периоды не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования о влиянии препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не проводились.

Условия отпуска

без рецепта врача

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство
АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.»
в Республике Казахстан
г. Алматы, ул. Луганского, 96
Тел +7 (727) 2581048
Fax: +7 (727) 2581047
E-mail: kzsdz.drugsafety@sandoz.com

РК-ЛС-5№018524 от 12.12.2011.

Инструкция по применению Линекс® Форте утверждена Приказом №478 от 16.07.2014 г.

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению

Во-первых, он содержит рекордное количество природных для организма бактерий – 2×10^9 , это одна из самых высоких концентраций в препаратах подобного рода. И на одном из полюсов капсулы расположена так называемая система «Veneo Synergy 1» – отдельно запатентованная пребиотическая комбинация, это тот питательный компонент, который дает возможность лактобациллам и бифидобактериям иметь автономное питание определенное время, делая их работу более эффективной. Таким образом, особенности действия Линекса форте связаны с *Bifidobacterium animalis* и *Lactobacillus acidophilus*. Прежде всего он оказывает простой замещающий эффект недостающей лакто- и бифидофлоры. Лактобациллы вызывают ряд полезных эффектов: укрепляют защиту кишечника через иммуномодулирующее действие, угнетают гнойные процессы через поддержку pH, оказывают антимикробное действие через синтез бактериоцинов – ацидоцинов. Роль бифидобактерий: они угнетают колонизацию патогенных микроорганизмов, конкурируют с патогенными бактериями за питательные вещества. То есть самое простое назначение бифидобактерий и лактобацилл приводит к тому, что они не дают прикрепиться условно патогенным или патогенным бактериям, которые нежелательны для данного пациента. В Линекс форте высокая степень адгезии доказана исследованиями. Бактерии прилипают к слизи, дальше проникают сквозь слизь и осуществляют колонизацию, и выделение штаммов с фекалиями. Еще

раз хочу акцентировать внимание на пребиотических свойствах Линекса форте, проявляющихся благодаря наличию в его составе защитной системы длительного выживания бактерий. Степень их выживания достигает 100%, при этом лактобациллы и бифидобактерии не боятся кислотности желудочного сока, они защищены достаточно, и при pH2 спокойно выдерживают 2 часа, то есть время эвакуации любой капсулы из желудка. Еще один позитивный момент данной системы поддержки – в наличии в этой пребиотической системе инулина, который рассматривается сегодня специалистами как главный пребиотик. Инулин – одно из наиболее перспективных пребиотических веществ, которое избирательно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл, подавляет рост условно-патогенных микроорганизмов, а также способствует нормализации моторной функции кишечника (В.Б. Гриневич. Пребиотики как основа микробиоз-ориентированной терапии). Комбинация инулина с олигофруктозой в Линекс форте улучшает всасывание кальция и магния, модулирует секрецию гастроинтестинальных пептидов, в частности участвующих в метаболизме жиров, что является принципиально важным с точки зрения антиканцерогенной и противовоспалительной активности. Рекомендуются доза пребиотиков варьирует. Минимальная эффективная доза для взрослого человека инулина или олигосахаридов составляет 4 грамма, это учтено в рекомендациях по использованию Линекса.

Длительность приема препарата в две недели, на мой взгляд, недостаточна. Я рекомендую использовать Линекс форте от 4 недель до 6 недель, а в некоторых случаях мы назначаем пациентам и поддерживающую дозу достаточно длительное время. От небольших доз препарата вреда не бывает. Сегодня можно говорить также о профилактике ААД путем назначения пробиотиков. Есть ряд исследований, которые это подтверждают, профилактика никем не оспаривается (Kliger B., Cohrers Aliment Pharmacol Theren A. Probiotics Am Fam Physician, 2008).

За последний год только в России опубликовано более 80 работ, посвященных безопасности, профилактической и терапевтической эффективности как каждого из штаммов, входящих в Линекс форте в отдельности, так и в пребиотических комбинациях. На протяжении многих лет, начиная с 90-х годов, и по сей день, в них рассматриваются разные аспекты, подтверждающие эффективность штаммов бактерий в отношении указанных болезней. Это показывает, что проблема пробиотиков небезразлична специалистам, ею занимаются, и по мере того как мы ее изучаем: все больше убеждаемся в том, что она не надуманная. Сегодня микробиота – очень важная структура организма. Без нее не может осуществляться физиология организма, без нее не может быть существенным влияние на патогенез и лечение наших пациентов. ■

Подготовила Ольга Исмаилова

Список литературы

1. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – Медпрактика - М, М., 2003, 412 с.
2. Gisbert J.P., Gonzales L., Calvet X et al. Proton pump inhibitor clarithromycin, and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. - Alimant.Pharmacol.Ther., 2000, v.14, p.1319-1328.
3. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника// РМЖ, 2004. – с 143-151.
4. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш., Нурутдинов Р.А., Очилова Р.А., Логиновская В.В., Кольметьева Л.Р. Антибиотико-ассоциированный дисбиоз кишечника у детей// Детская гастроэнтерология, 2005. №-9, - С. 3-6.
5. Бабаян М.Л. Современные методы профилактики антибиотико-ассоциированных диарей у детей/РМЖ, 23 сентября 2005 г., №13 Детская гастроэнтерология и нутрициология.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 364: 334 9.
7. С.М. Захаренко. Современные подходы к профилактике антибиотико-ассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта/ Лечащий врач 11/10, Актуальная тема.
8. В.Б.Гриневич. Пребиотики как основа микробиоценоз-ориентированной терапии/ Лечащий врач, 10-03, Актуальная тема.
9. Чичерин Д.С., Харитонов Д.В. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника // Качество жизни. Медицина 2004, №2.
10. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Роль пробиотической терапии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей // Детские инфекции. 2007. №4. С. 53-58.

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в различных областях изучения вирусного гепатита В, это заболевание остается острой проблемой для врача клинической практики, нередко вызывая значительные затруднения как при постановке диагноза, так и при проведении противовирусной терапии. Это связано в большой степени с новыми подходами в понимании патогенеза естественного течения хронического гепатита В, которые позволяют в настоящее время выделять различные фазы развития болезни, при которых специфическое противовирусное лечение целесообразно или оно является не показанным. При этом непростой задачей является анализ критериев, которые позволяют правильно диагностировать ту или иную фазу болезни. Далеко не всегда клиницисты в полной мере знакомы с подходами к современной трактовке особенностей формирования фиброза в ткани печени при вирусном гепатите В и возможностью его обратного развития при адекватном противовирусном лечении. Нередко затруднения возникают и при оценке результатов молекулярно-биологического исследования вируса гепатита В, его мутационных особенностей, определяющих устойчивость

вируса к противовирусным препаратам. Кроме того, в последние годы созданы лекарственные препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам, при помощи которых становится возможным лечение вирусного гепатита В. Перечень этих средств достаточно широк и требуются новые знания для того, чтобы верно определить категорию лиц, подлежащих противовирусной терапии, время начала лечения и длительность курса терапии, а также правильно выбрать то лекарственное средство, которое будет наиболее эффективно у конкретного пациента. Особого навыка требует наблюдение за больными в процессе лечения хронического гепатита В, направленное на своевременное выявление нежелательных явлений, обусловленных действием лекарственных средств, критериев, свидетельствующих о наличии или об отсутствии эффективности проводимой терапии и требующих изменения лечебной тактики, замены одного противовирусного препарата другим или его отмены. Все перечисленные вопросы занимают центральное место в представленной работе и будут, несомненно, полезны для врачей разных специальностей, прежде всего, для инфекционистов и гастроэнтерологов.

Состав рабочей группы Минздрава России и авторский коллектив

Сопредседатели рабочей группы:

академик РАН, профессор *Ивашкин В.Т.*, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней;

академик РАН, профессор *Ющук Н.Д.*, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России; кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

Ответственные исполнители:

профессор *Маевская М.В.*, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней;

профессор *Знойко О.О.*, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии:

Дудина К.Р., д.м.н.; *Кареткина Г.Н.*, к.м.н.; *Климова Е.А.*, д.м.н.; *Максимов С.Л.*, д.м.н., доц.; *Мартынов Ю.В.*, д.м.н., проф.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии: *Маев И.В.*, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней: *Павлов Ч.С.*, д.м.н., проф.; *Федосьина Е.А.*, к.м.н.

Кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППО: *Буеверов А.О.*, д.м.н., проф.

Кафедра терапии и профболезней, кафедра патологии человека: *Абдурахманов Д.Т.*, д.м.н., проф.

ИКБ №1 Департамента здравоохранения г. Москвы: *Малышев Н.А.*, д.м.н., проф.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России:

Никитин И.Г., д.м.н., проф.

ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова:

Мойсюк Я.Г., д.м.н., проф.

ФГБОУ Российский университет дружбы народов: *Кожевникова Г.М.*, д.м.н., проф.

ФГБОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова: *Жданов К.В.*, д.м.н., проф.

ГБОУ Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России: *Рахманова А.Г.*, д.м.н., проф.

ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора: *Чуланов В.П.*, к.м.н.

ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России: *Шахгильдян И.В.*, член-корр. РАМН, проф.

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Московский центр трансплантации печени: *Сюткин В.Е.*, д.м.н.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр: *Богомолов П.О.*, к.м.н.

Редакция выражает благодарность коллективу авторов за предоставленную возможность публикации данных рекомендаций

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Список сокращений

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
Анти-HBc IgM – антитела к ядерному антигену вируса гепатита иммуноглобулины класса М
Анти-HBc IgG – антитела к ядерному антигену вируса гепатита иммуноглобулины класса G
Анти-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
Анти-HBe – антитела к Е антигену вируса гепатита В
АРВТ – антиретровирусная терапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВГВ – вирус гепатита В
ВГС – вирус гепатита С
ВГО – вирус гепатита дельта (D)
ВГ/ВИЧ – коинфекция вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита
ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГА – индекс гистологической активности
ИФН – интерферон

ИФА – иммуноферментный анализ
ОГВ – острый гепатит В
ОПЭ – острая печеночная энцефалопатия
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПБП – пункционная биопсия печени
ПВТ – противовирусная терапия
ПЕГ ИФН – пегилированный интерферон
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГД – хронический гепатит дельта
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
FDA – Food and Drug Administration
HBeAg – Е антиген вируса гепатита В
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HBIG – иммуноглобулин человека против вируса гепатита В
MELD – Model for End-stage Liver Disease
RW – реакция Вассермана

Введение

Приблизительно у одной трети населения Земли являются маркеры перенесенной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) и у 350 млн. человек – маркеры текущей хронической инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания – от неактивного носительства ВГВ с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью формирования неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [70]. От цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы ежегодно в мире погибают около 1 млн. человек. Конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В являются причиной 5–10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени [32].

Хронический гепатит В – хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 мес., в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита В, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации в последние годы неуклонно снижается. Реализация комплекса профилактических мер и, в первую очередь, широкомасштабной программы вакцинации, в рамках которой против гепатита В было привито более 80 млн. человек, позволила снизить заболеваемость острым гепатитом В в период с 2000 по 2012 гг. в 30 раз и достигнуть к началу 2013 г. показателя 1,43 на 100 тыс. населения. Широкий охват профилактическими прививками детей до 14 лет привел к снижению показателя заболеваемости в этой группе за указанный период в 90 раз: с 9,96 до 0,11 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет.

Снижение заболеваемости острым гепатитом В сопровождалось также и изменением ее возрастной структуры. Если до начала массовой иммунизации наибольшее число заболевших выявлялось среди лиц 15–19 лет (показатель 141,9 на 100 тыс. данной возрастной группы) и 20–29 лет (102,5 на 100 тыс.), то в последние годы доля заболевших в возрасте 15–19 лет значительно уменьшилась, а доля лиц 20–29 и 30–39 лет возросла. Пиковые зна-

чения заболеваемости хроническим гепатитом В также сместились с группы 20–29 лет в группу 30–39 лет.

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость вирусного гепатита В в Российской Федерации в настоящее время определяется ежегодной регистрацией высокого показателя заболеваемости хроническими формами этой инфекции, который в 2012 г. составил 33,7 на 100 тыс. населения. Согласно экспертным оценкам, в стране насчитывается около 3 млн. носителей вируса гепатита В и больных хроническим гепатитом В.

О широкой распространенности хронических форм гепатита В среди населения свидетельствует регистрация большого числа лиц, у которых по результатам скрининговых исследований выявляется HBsAg. По данным официальной статистики, в 2012 г. HBsAg был выявлен у 5952 доноров крови и других биологических субстратов, 16 513 беременных женщин и 915 детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей [1, 11, 26].

Выделяют 10 генотипов и большое число субгенотипов ВГВ. В Российской Федерации доминирующими являются генотипы D (около 90% случаев) и A (около 10% случаев), однако на разных территориях частота генотипов может различаться.

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гепатитом В служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов на разных стадиях заболевания. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени (табл. 1).

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В

Согласно МКБ-10, острый гепатит В регистрируется под кодами:

В 16 – «Острый гепатит В»;

В 16.2 – «Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой»;

Таблица 1. Уровни доказательности приводимых научных утверждений [32]

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

В 16.9 – «Острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы»;

В 16.0 – «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой»;

В 16.1 – «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы»;

В 17.0 – «Острая дельта (суперинфекция) вирусонесителя гепатита В».

Острый гепатит В – вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя – ВГВ. Характеризуется развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита с наличием или отсутствием желтухи, заканчивающегося у взрослых больных в большинстве случаев (до 90–95%) выздоровлением, а также возможностью развития хронического гепатита В и формирования с течением времени у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 10].

Острый гепатит В диагностируют на основании:

- длительности течения инфекции (менее 6 мес.);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в течение инкубационного периода (последних 6 мес. до появления симптомов заболевания) – наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBs-антигена;
- клинической картины: постепенное начало болезни; наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4–5 нед., сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспептическим синдромом – снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела; ухудшением самочувствия на фоне по-

явившейся желтухи; увеличением размеров печени;

- лабораторных данных: повышение АЛТ и АСТ более чем в 10 раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркеров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

Одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D может привести к развитию острой ВГВ/ВГD-коинфекции, инфицирование вирусом гепатита D пациента с хронической ВГВ-инфекцией – к острой дельта (суперинфекции). По сравнению с острым гепатитом В *при острой коинфекции ВГВ/ВГD отмечают*:

- более острое начало заболевания, лихорадка, сохраняющаяся на фоне желтухи, частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативным обострением;
- преимущественно течение заболевания в среднетяжелой и тяжелой формах;
- активность АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1 (часто);
- наличие в сыворотке крови маркеров гепатита В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-ВГD IgM, анти-ВГD IgG);
- при благоприятном течении ВГВ/ВГD коинфекции выздоровление наступает примерно в 75% случаев;
- угроза развития хронического гепатита возникает примерно с той же частотой, что и при остром гепатите В (5–10%);
- в 5–25% случаев развивается фульминантная форма с летальным исходом (при остром гепатите В без дельта-агента фульминантная форма регистрируется в 0,5–1% случаев).

При ВГВ/ВГD-суперинфекции:

- клинически острая дельта (суперинфекция) характеризуется коротким (3–5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями, иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температурой тела, гепатоспленомегалией;

- у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отечно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познабливанием, появлением эфемерной сыпи на коже; выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне;
- существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, повышением содержания γ -глобулиновой фракции в сыворотке крови, повышением тимоловой пробы, снижением протромбинового времени;
- в сыворотке крови обнаруживаются соответствующие маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-BГD IgM и/или анти-BГD IgG, анти-HBcore IgG);
- часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания;
- отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов: летального исхода (при фульминантной и тяжелой формах с развитием подострой дистрофии печени) или формирования хронического гепатита (примерно у 80% пациентов) с высокой активностью процесса и с быстрым переходом в цирроз печени.

Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АЛТ и АСТ, а в последующем – прогрессированием в цирроз печени.

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с/без дельта-агента) необходимо ориентироваться на степень выраженности синдрома интоксикации, а также цитолитического синдрома и снижения белково-синтетической функции печени, приводящей к развитию геморрагического синдрома. Синдром печеночной интоксикации включает слабость, адинамию, снижение аппетита вплоть до его полного отсутствия, головокружение, диспепсические и вегето-сосудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляются тахикардия, тошнота и рвота, боли в животе, размеры печени сокращаются, появляются ее мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах, развиваются симптомы печеночной энцефалопатии (сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия, нарушение ритма сна, кошмарные сновидения, чувство «провалов», «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, эхолия, сопор, прогрессирующий вплоть до полного отсутствия сознания, арефлексии), возникают кровотечения различной локализации, чаще всего из желудочно-кишечного тракта [3].

Сочетанное действие ВГВ и ВГD может приводить к развитию фульминантной формы острого вирусного гепатита, который характеризуется острым тяжелым повреждением печени с нарушением ее синтетической

функции, коагулопатией (международное нормализованное отношение $>1,5$; ПТИ $<40\%$) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития указанных симптомов выделяют: сверхострый, острый, подострый фульминантный гепатит.

Указанные формы острого гепатита могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. При сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах 1 нед. после появления желтухи, отмечается самый высокий, по сравнению с другими формами фульминантного гепатита, средний показатель выживаемости – до 30–40%. При острой печеночной недостаточности, с развитием печеночной энцефалопатии в период от 8 дней до 4 нед. от появления желтухи, выживаемость больных самая низкая и составляет 5–10%. При подострой форме печеночной недостаточности печеночная энцефалопатия развивается в период от 5 до 24 нед. после появления желтухи, выживаемость также низкая и составляет 10–20%, несмотря на то, что реже отмечается развитие отека мозга и менее выражены признаки нарушения функции печени. В условиях отсутствия ортотопической трансплантации печени летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80–90%.

Лечение острого гепатита В

Лечение острого гепатита В проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация больного обязательна [11].

В связи с тем что 90–95% больных острым гепатитом В выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства больных отсутствует [19]. Однако при тяжелой форме острого гепатита В с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов. Основанием для такой стратегии могут являться имеющиеся, хотя и немногочисленные данные по применению аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной суточной дозировке: ламивудин (100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), телбивудин (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), тенофовир (300 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно) [32, 47]. Длительность курса лечения точно не определена, однако рекомендуется проводить противовирусную терапию не менее 3 мес. после сероконверсии к анти-HBs или, по крайней мере, 12 мес. после HBe-сероконверсии в отсутствие потери HBsAg (B2). Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по HBsAg.

Применение интерферона при фульминантном течении острого гепатита В противопоказано.

При выраженном диспепсическом синдроме, нарастании симптомов интоксикации, развитии холестатического синдрома проводится инфузионная терапия с ис-

пользованием растворов глюкозы и солевых растворов, объем и кратность введения которых и длительность их применения определяются тяжестью состояния больного.

С целью деконтаминации кишечника и для профилактики развития бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

Больным острым гепатитом В при развитии холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают: урсодезоксихолевую кислоту (8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400–800 мг/сут. в/в или в/м; для поддерживающей терапии – внутрь 800–1600 мг/сут.), проводится витаминотерапия – витамин А и витамин Е (аевит по 1 кап. 2 раза в день).

При тяжелом течении острого гепатита В с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ортотопической трансплантации печени, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60–80%. Больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, показан постельный режим, если возможно, предпочтительно энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьезного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы. Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается лактулоза по 30 мл 3–4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола в/м 1 раз в сутки). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день в/м, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и др. При появлении симптомов отека мозга необходимо произвести интубацию трахеи для перевода больного в режим искусственной вентиляции легких, приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропופол. При нарастании симптомов, свидетельствующих о развитии внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и др.), показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5–1,0 г/кг массы; при необходимости – повторно. Снижению внутричерепного давления может способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременен), барбитураты (тиопентал или фенobarбитал), гипотермии. Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут.). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами

бензодиазепин (диазепам, внутримышечно 2–5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксидбутират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-L-аспартат 20 г/сут., который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии – 5 г/ч.; возможно повышение дозы до 40 г/сут.

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии с развитием отека мозга, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Поскольку пациенты с fulminантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показана трансфузия свежзамороженной плазмы, введение этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сутки в/в), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз (гордокс, трасилол, контрикал), которые способствуют также снижению цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема – важный этап в комплексной терапии больных с острой печеночной недостаточностью – осуществляется при помощи инфузий коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Необходимо поддерживать метаболический гомеостаз, корригируя часто развивающийся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Fulminантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто – почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза. Предпринимались попытки использования биоискусственных систем с применением гепатоцитов человека или животных для выполнения экстракорпоральной детоксикации или замещения белковосинтетической функции печени, в небольших рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение выживаемости пациентов при подострой печеночной недостаточности, однако FDA рекомендовал проведение дальнейших исследований в этой области. Большие надежды возлагали на проведение альбуминового диализа при помощи системы MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме больного с печеночно-клеточной недостаточностью. Однако не было получено доказательств того, что имеющиеся в настоящее время искусственные системы поддержки печени надежно сни-

жают смертность, в связи с чем они не рекомендуются для использования вне клинических испытаний, их будущее в лечении острой печеночной недостаточности остается неясным [44].

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

Согласно МКБ-10, хронический гепатит В регистрируют под кодами:

В 18.1 – «Хронический гепатит В без дельта-агента»;

В 18.0 – «Хронический гепатит В с дельта-агентом».

Естественное течение хронической ВГВ-инфекции

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет от 8% до 20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет – 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом печени в течение 5 лет – 80–86%. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза печени в исходе хронического гепатита В различается в географических регионах мира и составляет 2–5%.

Течение и исходы заболевания печени, вызванного инфекцией вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного НВеАг (НВе-позитивный и НВе-негативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АЛТ и уровнем виремии, а также – гистологической картиной заболевания, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство вируса гепатита В; ХГВ, фаза реактивации.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции НВеАг и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-НВе), что принято называть «сероконверсией по НВеАг». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по НВеАг обычно сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня; нормализацией активности АЛТ и АСТ; значительным гистологическим улучшением – уменьшением степени некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе НВе-позитивного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по НВеАг, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. Сни-

жение вирусной нагрузки ниже 2000 МЕ/мл, а также снижение активности гепатита до минимальной позволяет считать пациента неактивным носителем вируса гепатита В. Исчезновение НБсАг и сероконверсия с наличием анти-НБс в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК ВГВ в крови.

Фаза иммунной толерантности регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве, она продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ; как следствие у таких лиц не регистрируется гистологическая активность гепатита, уровни АЛТ и АСТ в норме, определяется очень высокий уровень виремии – 10^8 МЕ/мл и выше.

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем виремии (10^6 – 10^{10} МЕ/мл) на фоне сохраняющегося НВеАг и отсутствием анти-НВе. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность фазы иммунного клиренса различна (от нескольких лет до десятилетий), что в свою очередь определяет риск развития цирроза печени: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Диагноз формулируется как хронический НВеАг-позитивный гепатит В¹.

Фаза иммунного контроля или неактивного носительства ВГВ² регистрируется у 25–50% пациентов в возрасте до 40 лет при спонтанной сероконверсии по НВеАг.

У 10–30% инфицированных ВГВ после сероконверсии НВеАг сохраняется уровень виремии в диапазоне 10^3 – 10^6 МЕ/мл и повышенная активность АЛТ – развивается хронический НВеАг-негативный гепатит В³.

В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в **фазу реактивации** ВГВ-инфекции и в этом случае вновь будут выявляться признаки хронического НВеАг-негативного гепатита В с высоким уровнем виремии, повышенной АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-НВе/НВеАг и диагноз больного будет вновь формулироваться как НВеАг-позитивный гепатит В [47].

Существует вариант ВГВ-инфекции, при которой НБсАг не обнаруживается, однако в плазме крови и/или

1 Критериями диагноза хронического НВеАг-позитивного гепатита В являются: наличие НВеАг, отсутствие анти-НВе, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени, высокий уровень виремии (уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл – обычно 10^6 – 10^8 МЕ/мл).

2 Критериями диагноза неактивного носительства ВГВ являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, нормальный уровень активности АЛТ и АСТ, а также уровень ДНК ВГВ в крови, как правило, менее 2000 МЕ/мл.

3 Критериями диагноза НВеАг-негативного хронического гепатита В являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, и уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени.

ткани печени выявляет ДНК ВГВ. Такую ВГВ-инфекцию называют латентной. Следует отметить, что об истинно латентной ВГВ-инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg не обнаруживается при использовании современных высокочувствительных лабораторных методов (с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBc, а уровень виремии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл). Клиническое значение латентной ВГВ-инфекции пока окончательно не определено, изучается онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессии заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т.д.), а также возможность передачи вируса при переливании крови или органном донорстве и спонтанной или вследствие иммуносупрессии реактивации ВГВ с развитием хронического гепатита В [50].

В настоящее время можно считать установленными следующие факты, имеющие значение для клинической практики:

- роль HBsAg как единственного и основного маркера скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра [27];
- клиренс HBsAg и наличие anti-HBc в сыворотке крови не является абсолютным признаком элиминации вируса из организма [48, 50];
- латентная ВГВ-инфекция может быть причиной развития посттрансфузионного гепатита и поражения печени у реципиентов донорских органов, поэтому для скрининга крови и донорских органов на наличие ВГВ одного только теста на HBsAg недостаточно, необходимо также исследование на наличие anti-HBc и использование высокочувствительных методов для выявления ДНК ВГВ [65];
- длительная иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной ВГВ-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии необходимо тщательное вирусологическое обследование; а при выявлении латентной ВГВ-инфекции необходим постоянный мониторинг уровня виремии (количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и фракций билирубина) в ходе и после лечения [38, 62];
- не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-инфекции; ее наличие требует регулярного наблюдения за больным (динамический УЗИ-контроль и определение уровня альфа-фетопротеина не реже 1–2 раз в год) [55, 61].

В табл. 2 представлены основные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической ВГВ-инфекции и вариант хронического гепатита В.

Скрининговое обследование для обнаружения вируса гепатита В

Скрининговое обследование для обнаружения вируса гепатита В рекомендуется (А–I) лицам, имеющим

повышенный риск заражения парентеральными вирусными гепатитами (группы риска); лицам, которые могут стать источником инфекции для других (в силу выполнения ими своих профессиональных обязанностей или нахождения в условиях, способствующих передаче инфекции); лицам, относящимся к категориям, включенным в государственные скрининговые программы. Основным скрининговым маркером гепатита В является HBsAg, для выявления которого следует использовать высокочувствительные диагностические тест-системы (рекомендуемая аналитическая чувствительность 0,01–0,1 МЕ/мл). Вышеперечисленные группы лиц регламентируются санитарно-эпидемиологическими правилами и другими документами по профилактике и эпидемиологическому надзору за гепатитом В [9, 11, 21, 32].

1. Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).
2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на гепатит В и в течение 6 мес. с момента трансфузии или трансплантации).
3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно – по показаниям).
4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
5. Пациенты перед выполнением плановых хирургических вмешательств, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).
6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно – по показаниям).
7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям).
8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям).
9. Контактные лица в очагах гепатита В (острой и хронических форм) (не реже 1 раза в год; через 6 мес. после разобщения или выздоровления (смерти) больного).
10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГВ (при выявлении факторов риска):
 - потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;
 - лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
 - мужчины, практикующие секс с мужчинами;
 - лица с большим количеством случайных половых партнеров.

Таблица 2. Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической ВГВ-инфекции в зависимости от фазы заболевания и HBeAg-статуса

Фаза хронической ВГВ-инфекции	Активность АЛТ	Гистологическое исследование ткани печени	Уровень ДНК ВГВ	HBeAg
Иммунотолерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная активность или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Высокий (108–1011 МЕ/мл)	+
HBeAg-позитивный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий (106–1010 МЕ/мл)	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный (103–108 МЕ/мл)	–
Неактивное носительство ВГВ	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Низкий или неопределяемый	–

- Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям).
- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом заборе донорского материала).
- Дети, рожденные от инфицированных ВГВ матерей (при рождении, в возрасте 3, 6 и 12 мес. и далее до 3 лет 1 раз в год).
- Больные с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами и др.).
- Больные с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

С целью выявления лиц, инфицированных вирусом гепатита В, и дальнейшей диагностики заболевания используется ряд лабораторных методов исследования [9, 67].

Иммунохимические методы (иммуноферментный анализ – ИФА, иммунохемилуминесцентный анализ – ИХЛА и др.) позволяют выявлять и, в ряде случаев, определять концентрацию некоторых антигенов ВГВ (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам ВГВ и ВГД (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgG, анти-HBc IgM, анти-BГD IgG, анти-BГD IgM) в сыворотке или плазме крови. Методы выявления антител в сыворотке крови иногда называют серологическими методами.

HBsAg – поверхностный антиген ВГВ. Основной маркер, используемый для скрининга определенных групп населения с целью выявления лиц, инфицированных ВГВ (см. раздел «Скрининг на гепатит В»). Обнаруживается в сыворотке крови через 4–6 нед. от момента инфицирования. Выявление HBsAg более 6 мес. свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах гепати-

та В, однако частота таких форм невелика. Сообщалось о кратковременном (2–3 нед.) выявлении HBsAg после вакцинации [42, 49].

Определение концентрации HBsAg

В последние годы стало доступным измерение концентрации HBsAg в сыворотке крови. Было показано, что определение уровня HBsAg может использоваться как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике ХГВ и неактивного носительства ВГВ: концентрация HBsAg ниже 1000 МЕ/мл с большей вероятностью свидетельствует в пользу неактивного носительства вируса, хотя в некоторых случаях может наблюдаться и при ХГВ [24]. Кроме того, этот показатель в ряде случаев может применяться при мониторинге противовирусного лечения ХГВ с целью прогнозирования его эффективности (см. главу «Противовирусное лечение хронического гепатита В»).

Анти-HBs – антитела к поверхностному антигену ВГВ. Как правило, выявляются у больных, перенесших инфекцию, и у лиц, которым проведена вакцинация от гепатита В. Определение концентрации анти-HBs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.

Анти-HBc – антитела к белку нуклеокапсида ВГВ. Анти-HBc класса IgM являются маркером ОГВ, однако могут выявляться и при обострении ХГВ и при реактивации инфекции. Анти-HBc IgG – маркер как перенесенной, так и хронической инфекции, сохраняются пожизненно и могут быть единственным серологическим маркером латентной формы инфекции.

HBeAg – неструктурный белок ВГВ, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ, необходим для определения фазы течения инфекции (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный ХГВ) и контроля эффективности противовирусного лечения

(см. главу «Противовирусное лечение хронического гепатита В»).

Анти-НВе – антитела к НВеАg, обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения НВеАg и продолжают персистировать многие годы. Сероконверсия по НВеАg является признаком благоприятного течения заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Однако необходимо помнить, что встречаются мутантные штаммы ВГВ с нарушенным синтезом НВеАg. У пациентов, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие анти-НВе, может наблюдаться высокий уровень репликации вируса и неблагоприятное течение заболевания.

Анти-ВГД – антитела к дельта-антигену ВГД. Анти-ВГД класса IgM являются маркером острой инфекции. При коинфекции обнаруживаются отсроченно (через 2–4 нед. после появления клинических признаков ОГ) и циркулируют в крови в течение 3–4 мес. При суперинфекции выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время. Анти-ВГД IgG – маркер как перенесенной, так и хронической инфекции ВГД.

Наиболее частые варианты сочетания маркеров ВГВ при различных формах ГВ и в разные фазы хронической инфекции представлены в табл. 3.

Молекулярно-биологические методы (ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и др.) позволяют выявлять ДНК ВГВ и РНК ВГД (в плазме крови или ткани печени), определять концентрацию ДНК ВГВ и РНК ВГД в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип ВГВ, обнаруживать мутации в геноме ВГВ, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)

ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ГВ, опережая появление НВсАg на 10–20 дней [23]. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытые (латентные) формы ГВ и му-

тантные по НВсАg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (табл. 2, 3). Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл [9].

Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:

- контактным лицам в очаге ГВ;
- донорам крови, органов и тканей;
- больным с признаками хронического гепатита не уточненной этиологии;
- больным с подозрением на латентную форму ГВ;
- лицам, у которых выявляются анти-НВс при отсутствии НВсАg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1–3 мес.);
- больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Количественное определение ДНК ВГВ

Вирусная нагрузка измеряется в международных единицах на мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее использовавшимися единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным – от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ = 5 копий). Большинство современных тестов для количественного определения ДНК ВГВ основано на ПЦР в реальном времени и имеет широкий линейный диапазон измерений – от 5–200 МЕ/мл до 10^8 – 10^9 МЕ/мл [9].

Количественное определение ДНК ВГВ является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ, неактивное носительство ВГВ), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения (табл. 11).

Определение генотипа вируса гепатита В

Выделяют 10 генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до J. Для каждого генотипа характерны определенные географические и этниче-

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований при различных вариантах инфекции, вызванной ВГВ

Маркер	ОГВ	Перенесенный ГВ	Иммунитет после вакцинации	Фаза иммунной толерантности	ХГВ, НВеАg-положительный	ХГВ, НВеАg-негативный	Носительство ВГВ	Латентная ВГВ-инфекция
НВсАg	+	–	–	+	+	+	+	–
анти-НВс	–	+	+	–	–	–	–	–
анти-НВс IgG	–/+	+	–	+	+	+	+	+/-
анти-НВс IgM	+	–	–	–	–	–	–	–
НВеАg	+/-	–	–	+	+	–	–	–
анти-НВе	–/+	+	–	–	–	+	+	–
ДНК ВГВ	+	–	–	+++	++	+	+/-	+/-

ские особенности распространенности. В Российской Федерации наиболее часто встречаются генотипы D и A, которые выявляются ориентировочно в 90% и 10% случаев соответственно. В некоторых регионах РФ доля генотипа A может быть значительно выше (например, Республика Саха (Якутия) – до 50%, Кабардино-Балкарская Республика – более 30%). Генотип C является эндемичным для коренного населения Чукотского АО, где его доля достигает 25%. В остальных регионах РФ крайне редко регистрируются единичные и, как правило, завозные случаи инфекции, вызванные генотипом C ВГВ [9, 12, 30].

Клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХГВ, вызванный вирусом генотипов C и D, имеет больший риск прогрессирования, нежели вызванный генотипом A [46]. Было показано, что частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у пациентов с генотипом A, чем с генотипами C и D [60, 73].

Генотип ВГВ является фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусного лечения. При лечении ПЕГ-ИФН HBeAg-положительного ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по HBeAg у пациентов с генотипом A, чем у пациентов с генотипами C и D [25, 33, 41, 43]. У HBeAg-негативных пациентов с генотипом D снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 100 раз при отсутствии какого-либо снижения концентрации HBsAg на 12-й неделе лечения ПЕГ-ИФН свидетельствует о низкой вероятности ответа на лечение [58, 59]. Выявлено, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов и нуклеотидов [70].

Определение генотипа ВГВ пока не вошло в рутинную практику, однако становится все более доступным. В настоящее время в РФ уже имеются зарегистрированные диагностические тест-системы для генотипирования ВГВ на основе ПЦР в реальном времени. Учитывая имеющиеся данные, определение генотипа ВГВ может быть рекомендовано при планировании противовирусного лечения препаратами ПЕГ-ИФН [9].

Определение мутаций устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам

Лекарственная устойчивость (резистентность) – природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов ингибируют РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВГВ, встраиваясь в вирусный геном в процессе обратной транскрипции, и, таким образом, подавляют вирусную репликацию. При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы ВГВ (мутаций устойчивости) аналоги нуклеозидов/нуклеотидов теряют способность встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента.

Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости – справа. Например, M204I – замена метионина (M), аминокислоты дикого типа, в 204 положении домена обратной транскриптазы на аминокислоту изолейцин (I), наличие которой в данной позиции связано с возникновением мутации лекарственной устойчивости [9]. Наиболее хорошо изученные мутации устойчивости и их влияние на чувствительность вируса к противовирусным препаратам приведены в табл. 4.

Риск развития резистентности значительно отличается для разных препаратов (см. раздел «Противовирусное лечение хронического гепатита В»). Перед началом противовирусного лечения исследование на наличие мутаций резистентности рекомендуется, только если пациент ранее уже получал препараты из группы аналогов нуклеозидов или нуклеотидов и лечение оказалось неэффективным или было прервано по другим причинам. В ходе противовирусного лечения данное исследование рекомендуется, если наблюдаются признаки первичной резистентности или вирусологического прорыва (табл. 11).

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

Морфологическая оценка гепатита В проводится по результатам проведения пункционной биопсии печени (ПБП). Этот метод дает возможность установить степень выраженности фибротических и некрвоспалительных изменений печени. ПБП проводится в динамике с целью определения прогрессирования поражения печени при ХГВ. ПБП позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения [6, 16, 20]. При проведении ПБП имеют значение опыт врача, осуществляющего пункцию, и морфолога, оценивающего выявленные в ткани печени изменения, объем исследуемых образцов ткани печени, инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития осложнений. ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики ХГВ, требует строгого соблюдения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений (требования к проведению процедуры ПБП подробно описаны в «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С») [20].

Пункционная биопсия печени

Для морфологической оценки хронического гепатита В применяются полуколичественные шкалы описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т.д.) (табл. 5, 6) [6, 16, 20, 37].

Таблица 4. Мутации устойчивости и чувствительность ВГВ к противовирусным препаратам [32, 45]

Вариант мутаций в геноме ВГВ	Степень чувствительности к препарату				
	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
M204I/V	R	R	I	S	S
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V	R	R	S	R	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R	R
L180+M204I/V ±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204I/V ±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

S – вирус чувствителен к препарату;

R – вирус устойчив к препарату;

I – чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости.

Таблица 5. Морфологическая диагностика степени некротовоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз ХГ	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
Минимальная активность	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная активность	A1	4–5	4–6
Умеренная активность	A2	6–9	7–9
Выраженная активность	A3	10–12	10–15
Выраженная активность с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

Таблица 6. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Гистологический диагноз	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз: нескольких	F1	1	1
портальных трактов большинства			
портальных трактов			
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Примечание. В последние годы для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

Неинвазивная диагностика фиброза при хроническом гепатите В

Подтверждена диагностическая ценность эластографии (эластометрии) и лабораторных тестов кро-

ви – ФиброТест и ФиброМетр V в неинвазивной оценке стадий фиброза печени при хроническом гепатите В [6, 13, 14, 15, 20]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия (как правило, проводится на аппарате FibroScan) позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4).

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин.);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях избыточной массы тела (ИМТ >35 кг/м²), выраженного стеатоза печени, значительной активности АЛТ и АСТ (в 3 и более раз выше верхней границы нормы). Критерии успешного результата исследования: интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности, не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования, не менее 60% успешных измерений.

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза посредством дискриминантной функции. С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях острого гепатита В, внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз), острого гемолиза, доброкачественной гипербилирубинемии,

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

острого воспалительного заболевания, после трансплантации печени.

ФиброМетр V (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови – альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр V позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброМетра V затруднена у детей до 18 лет, при остром гепатите В, при почечной недостаточности, при беременности.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Современные методы противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом В, к сожалению, редко позволяют достигнуть полной элиминации HBeAg из организма человека с или без сероконверсии в анти-HBs, что обусловлено особенностями репликации вируса гепатита В и его интеграцией в геном гепатоцита. Однако профилактика развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), обусловленные прогрессированием ХГВ, возможна при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и исчезновения ДНК ВГВ из сыворотки крови (авиремии), что и является в настоящее время актуальной целью проведения противовирусной терапии ХГВ. Маркерами эффективности ПВТ являются также клиренс или сероконверсия HBeAg (для HBeAg-позитивных больных), нормализация АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины в ткани печени (табл. 11) [32].

Лекарственные препараты, используемые для лечения больных хроническим гепатитом В

Интерферон альфа представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. Интерферон альфа связывается со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и индуцирует продукцию большого числа белков (фермента 2'5'-олигоденилатсинтетазы, протеинкиназы, белка Мх и некоторых других), оказывающих непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Препарат вводят подкожно. Интерферон альфа характеризуется широким спектром нежелательных явлений, которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекращения лечения. Интерферон альфа противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, протромбиновый индекс <70%), выраженных психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.

Стандартный интерферон альфа применяют в дозе 5 млн. ЕД ежедневно или 10 млн. ЕД три раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-позитивном ХГВ составляет 16–24 нед., при HBeAg-негативном ХГВ – не менее 48 нед. [47].

ПЕГ-ИФН альфа2а применяется в дозе 180 мкг, ПЕГ-ИФН альфа2b дозируется по весу пациента – 1,5 мг/кг, инъекции выполняются один раз в неделю в течение 48 нед. Основные предикторы ответа на терапию интерфероном альфа – исходно высокая активность АЛТ, низкий уровень виремии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Механизм действия этих препаратов основан главным образом на их структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты применяются внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Ламивудин (аналог цитидина) применяется в дозе 100 мг/сут. Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламивудина в трифосфат. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–1,5 ч.) и обладает хорошей биодоступностью (более 80%). Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 7).

Таблица 7. Режим дозирования ламивудина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Рекомендуемая доза
>50	100 мг в сутки
30–49	100 мг первая доза, затем 50 мг в сутки
15–29	35 мг первая доза, затем 25 мг в сутки
5–14	35 мг первая доза, затем 15 мг в сутки
<5	35 мг первая доза, затем 10 мг в сутки

Энтекавир (нуклеозидный аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут. (для первичных больных) и 1 мг/сут. (для больных с резистентностью к ламивудину и больных с декомпенсированным циррозом печени). Рекомендуют принимать препарат натощак, особенно больным с исходной резистентностью к ламивудину. Препарат выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу креатинина (табл. 8).

Таблица 8. Режим дозирования энтекавира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Первичные больные	Больные с исходной резистентностью к ламивудину
>50	0,5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки
30–50	0,5 мг каждые 48 ч.	1 мг каждые 48 ч.
10–30	0,5 мг каждые 72 ч.	1 мг каждые 72 ч.
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1 мг каждые 5–7 дней

* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

Телбивудин (нуклеозидный аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг в сутки. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 9).

Таблица 9. Режим дозирования телбивудина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Рекомендуемая доза
>50	600 мг в сутки
30–49	400 мг в сутки
<30	200 мг в сутки
Диализ	200 мг после диализа

Тенофовир (нуклеотидный аналог аденина) применяют в дозе 300 мг в сутки. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 10), у всех больных до начала терапии и, если имеются клинические показания, во время лечения тенофовиром рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушения функции почек следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Тенофовир не следует использовать одновременно с нефротоксическими лекарственными средствами или в случае недавнего использования таких препаратов. Безопасность и эффективность применения тенофовира у больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин. не определены, и поэтому следует оценивать соотношение потенциальной пользы от терапии тенофовиром и возможного риска токсического воздействия на почки. Если все же есть необходимость использования тенофовира, то требуется коррекция интервалов между приемами препарата. У таких больных следует вести тщательное наблюдение за функцией почек.

Таблица 10. Режим дозирования тенофовира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Рекомендуемая доза
>50	300 мг в сутки
30–49	300 мг каждые 48 ч.
10–29	Препарат назначать не рекомендуется, включая пациентов, которым необходим гемодиализ

Стойкое подавление вирусной репликации в результате проведения противовирусной терапии больных ХГВ и следующие за этим биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение предупреждают развитие тяжелых последствий заболевания (цирроза печени, ГЦК). Как для HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных пациентов с ХГВ идеальной целью ПВТ служит клиренс HBsAg с/без сероконверсии в anti-HBs, что сопровождается полной ремиссией ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза (A1). Однако, как уже упоминалось, клиренс HBsAg – редко достижимая конечная точка терапии хронического гепатита В. Более реалистичной целью служит стойкая вирусологическая ремиссия.

Индукция устойчивого вирусологического, биохимического и серологического (сероконверсия HBeAg у HBeAg-положительных пациентов) ответа в результате лечения у HBeAg-негативных пациентов (как HBeAg-положительных на старте терапии с продолжительной по времени анти-HBe сероконверсией, так и исходно HBeAg-негативных) – основная цель терапии, поскольку ассоциируется с улучшением прогноза (A1).

Продолжительная вирусологическая ремиссия (неопределяемая чувствительной тест-системой ДНК ВГВ в крови) на фоне длительной противовирусной терапии у HBeAg-положительных пациентов, не достигших анти-HBe сероконверсии, и у HBeAg-негативных пациентов служит наиболее удовлетворительным результатом лечения (A1).

Обследование больного ХГВ перед началом противовирусной терапии

Перед началом противовирусного лечения пациент должен быть обследован с обязательным определением тяжести поражения печени. Более того, все родственники пациента первой линии и его сексуальные партнеры должны быть обследованы на наличие маркеров ВГВ-инфекции (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) и вакцинированы, если вышеперечисленные маркеры у них не определяются.

Обследование пациента с целью определения тяжести повреждения печени должно включать:

- исследование клинического анализа крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- биохимические тесты: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин и его фракции, альбумин и глобулины;

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- протромбиновое время или МНО;
- уровень АФП;
- проведение УЗИ брюшной полости.

Следует помнить, что на стадии гепатита уровень активности АЛТ, как правило, выше уровня активности АСТ, при прогрессировании заболевания в цирроз печени это соотношение может меняться. Также в пользу развития цирроза печени обычно свидетельствует снижение числа тромбоцитов, уменьшение уровня сывороточного альбумина, увеличение уровня гамма-глобулинов, удлинение ПВ или увеличение МНО.

Качественное и количественное определение ДНК ВГВ необходимо для диагноза ХГВ, принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторинга (см. выше).

Перед началом противовирусной терапии пациенту необходимо исключить другие причины хронического повреждения печени: исследовать маркеры вирусов гепатита С, D, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т.д. Целесообразно исследовать антитела к вирусу гепатита А и в случае их отсутствия провести вакцинацию против гепатита А.

Для определения степени некровоспалительной активности и стадии фиброза пациентам рекомендуется проведение биопсии печени, что оказывает принципиальное влияние на решение о необходимости противовирусной терапии. Альтернативой биопсии печени могут служить неинвазивные методы определения фиброза.

Критерии эффективности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом В

Эффективность противовирусной терапии больных ХГВ оценивают по наличию биохимического, серологического, вирусологического и гистологического ответов. Они анализируются в определенных временных промежутках как во время лечения, так и после его окончания. Определение вирусологического ответа отличается в зависимости от этапа противовирусного лечения и используемых препаратов (препараты интерферона или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) (табл. 11).

Прекращение терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов в клинической практике встречается нечасто, тем не менее это возможно в тех случаях, когда достигается устойчивый вирусологический ответ – аналогично ответу на ИФН его можно определить как снижение уровня ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл, что сохраняется не менее 12 мес. после прекращения лечения.

Показания к противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В

Показания к противовирусному лечению для НВеАг-положительных и для НВеАг-негативных больных ХГВ одинаковы и основываются на анализе результатов изучения уровня вирусной нагрузки, активности АЛТ и тяжести поражения печени, оцениваемой при морфологическом исследовании.

Лечение рекомендуется при повышении активности АЛТ, уровне виремии >2000 МЕ/мл и индексе гистоло-

гической активности или фиброза >1 балла по шкале METAVIR. Если пациент соответствует критериям лечения по уровню вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато и при нормальном уровне АЛТ. При назначении лечения также необходимо учитывать возраст пациента и его общее состояние, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления ХГВ.

- У больных циррозом печени противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ. У больных с уровнем виремии <2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключать другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ требуют незамедлительного начала лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Контроль над репликацией ДНК ВГВ в этих случаях может ассоциироваться со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Выполнение биопсии печени и назначение противовирусной терапии необходимо отдельно рассматривать в следующих клинических ситуациях.

- Иммунотолерантные пациенты: НВеАг-положительные пациенты в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АЛТ и высокой вирусной нагрузкой, без признаков заболевания печени, отягощенной наследственности по циррозу печени или ГЦК не требуют немедленного выполнения биопсии печени или противовирусной терапии. Они нуждаются в динамическом наблюдении с повторным обследованием каждые 3–6 мес. Если возраст таких пациентов выше 30 лет, и/или они имеют отягощенный анамнез по циррозу печени или ГЦК, то должно рассматриваться выполнение биопсии печени и возможное назначение лечения.
- НВеАг-негативные пациенты с постоянно нормальным значением АЛТ (контроль АЛТ выполняется в среднем 1 раз в 3 мес. в течение не менее 1 года), уровнем ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл, но ниже 20 000 МЕ/мл без очевидных признаков заболевания печени не требуют незамедлительного проведения биопсии печени или лечения (В1). Этим пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение с измерением АЛТ каждые 3 мес. и уровня ДНК ВГВ каждые 6–12 мес. в течение не менее 3 лет (С1). После 3 лет наблюдения к ним применяются те же принципы, что и ко всем неактивным хроническим носителям ВГВ.
- Пациенты с активным течением ХГВ: НВеАг-положительные и НВеАг-негативные пациенты с АЛТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК ВГВ выше 20 000 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени (В1). Биопсия печени или исследование ткани печени неинвазивными методами у этой категории лиц может быть полезна в диагностическом отношении, но, как правило, ее результат не влияет на решение о лечении (В1).

Как было указано выше, для лечения ХГВ применяются препараты ИФН и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, эффективность которых показана в табл. 12 и 13.

Таблица 11. Варианты ответа на противовирусную терапию больных ХГВ

Вариант ответа	Определение
Биохимический ответ	
Биохимический ответ	Нормализация активности АЛТ. Оценивается каждые 3 мес. в процессе лечения и по его окончании
Устойчивый биохимический ответ	Нормальная активность АЛТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 мес.
Серологический ответ по HBeAg (применяется только для HBeAg-позитивного ХГВ)	
Серологический ответ по HBeAg	Элиминация HBeAg с сероконверсией в анти-HBe
Устойчивый серологический ответ по HBeAg	Отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения
Серологический ответ по HBsAg (применяется ко всем категориям больных ХГВ) – клиренс HBsAg с формированием анти-HBs	
Вирусологический ответ при лечении препаратами ИФН/ПЕГ-ИФН	
Вирусологический ответ	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, по окончании лечения, через 6 и 12 мес. после окончания лечения
Устойчивый вирусологический ответ	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания лечения
Вирусологический рецидив	Возрастание концентрации ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл после окончания лечения (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ)
Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов	
Первичная резистентность	Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 10 раз (на 1 log10) от начального уровня на 3-м месяце лечения
Вирусологический ответ	Неопределяемая ДНК ВГВ при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3–6 мес. в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата*
Частичный вирусологический ответ	Определяемая ДНК ВГВ на 6-м месяце лечения, при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 1 log10) от начального уровня
Вирусологический прорыв	Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем в 10 раз (на 1 log10) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения
Генотипическая резистентность	Устойчивость ВГВ к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса**
Гистологический ответ	
Гистологический ответ	Снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза
Полный ответ на лечение	
Полный ответ	Элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов
Устойчивый полный ответ	Отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения

* При лечении препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир) исследование проводится 1 раз в 6 мес., при лечении препаратами с низким генетическим барьером (ламивудин, телбивудин) исследование проводится 1 раз в 3 мес. Пациентам на стадии цирроза печени исследование проводится каждые 3 мес. вне зависимости от используемого препарата.

** Необходимо указать, какая именно из мутаций устойчивости выявлена. Показания к назначению исследования см. в разделе «Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам».

Предикторы успешного лечения больных ХГВ (до начала противовирусной терапии)

1. Для пациентов, которым проводят лечение ИФН/ПЕГ-ИФН, при HBeAg-позитивном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe считаются исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (в 2–5 раз выше верхней границы нормы); генотипы А и В ассоциируются с большей частотой сероконверсии в анти-HBe и потерей HBsAg в сравнении с генотипами D и C [25, 33].

При HBeAg-негативном ХГВ четкие прогностические факторы успешного лечения до его инициации отсутствуют.

2. Для пациентов, которым проводят лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов при HBeAg-позитивном ХГВ-предикторами сероконверсии в анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл), высокий уровень АЛТ, высокая активность по данным биопсии печени (A1). Генотип ВГВ не оказывает значимого влияния на вирусологический ответ.

Предикторы успешного лечения больных ХГВ в период проведения противовирусной терапии

1. Для пациентов, которым проводят лечение ИФН/ПЕГ-ИФН, при HBeAg-позитивном ХГВ снижение

уровня ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл через 12 нед. ассоциируется с 50% вероятностью анти-НВе сероконверсии. Если за этим следует иммунологически опосредованное повышение АЛТ, то связь с вероятностью анти-НВе сероконверсии становится еще более сильной. В недавно проведенных исследованиях было показано, что снижение уровня HBsAg менее 1500 МЕ/мл через 12 нед. лечения служит четким предиктором анти-НВе сероконверсии (C2). Напротив, уровень HBsAg более 20 000 МЕ/мл или отсутствие его снижения через 12 нед. лечения ассоциируется с очень низкой вероятностью последующей анти-НВе-сероконверсии (C2). Уровень HBeAg через 24 нед. лечения также может иметь предсказательное значение для последующей анти-НВе-сероконверсии (B2).

При HBeAg-негативном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл через 12 нед. лечения ассоциируется с 50% вероятностью устойчивого ответа после его окончания. Комбинация отсутствия снижения уровня HBsAg со снижением уровня ДНК ВГВ менее $2 \log_{10}$ МЕ/мл (менее чем в 100 раз) – предиктор отсутствия ответа на лечение для HBeAg-негативных европейцев с генотипом D (B2). Несколько недавних исследований показали, что снижение уровня HBsAg – предиктор устойчивого вирусологического ответа (по окончании терапии) и клиренса HBsAg. Однако необходимы дальнейшие исследования для оптимизации использования динамики уровня HBsAg в клинической практике [59].

2. Вирусологический ответ (неопределяемый уровень

ДНК ВГВ) через 24 нед. лечения ламивудином или телбивудином ассоциируется с низкой вероятностью развития резистентности, повышением вероятности устойчивого вирусологического ответа, как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных больных с более высоким шансом сероконверсии в анти-НВе у HBeAg-положительных пациентов. Снижение уровня HBsAg во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-положительных пациентов может свидетельствовать в пользу последующего клиренса HBeAg или HBsAg (C2).

Терапевтические стратегии при хроническом гепатите В

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: интерферон (стандартный или пегилированный) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов [32].

Преимуществом интерферона-альфа является отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками – широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и нежелательных явлений.

Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений. К их недостаткам относят быстрый рецидив после отмены терапии (что лежит в основе в большинстве случаев неопределенно длительного периода лечения), возможность развития резистентности к

Таблица 12. Эффективность лечения хронического HBeAg-положительного гепатита В различными противовирусными препаратами при лечении в течение года и более

Препарат	ПЕГ-ИФН альфа-2а*	ПЕГ-ИФН альфа-2б*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл, %	14	7	36–44	67	60	76
Сероконверсия HBeAg, % При длительном лечении, %/годы лечения	32	29	16–18	21	22	21
Нормализация АЛТ, %	–	–	47 (3,0)	41 (5,0)	42 (4,0)	31 (3,0)
Клиренс HBsAg, % При длительном лечении, %/годы лечения	41	32	41–72	68	77	68
	3	7	0–1	2	0,5	3
	–	8 (4,5 года наблюдения)	0–3 (3,0)	5 (2,0)	1 (2,0)	10 (4,0)

* Для ПЕГ-ИФН результат оценивался через 6 мес. после окончания лечения.

В большинстве случаев (в 80–90%) вирусологический ответ (авиремия и сероконверсия HBeAg в анти-НВе) сохраняется после окончания лечения.

Таблица 13. Эффективность лечения хронического HBeAg-негативного гепатита В различными противовирусными препаратами при лечении в течение года и более

Препарат	ПЕГ-ИФН альфа-2а*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл, %	19	73	90	88	93
Нормализация АЛТ, %	59	79	78	74	76
Клиренс HBsAg, % При длительном лечении, %/годы лечения	4	0	0	0	0
	12,2 (5,0)	<1 (4,0)	–	<1 (2,0)	0 (4,0)

* Для ПЕГ-ИФН результат оценивался через 6 мес. после окончания лечения

лечению (минимальный риск при лечении энтекавиром и тенофовиром). Энтекавир и тенофовир, мощные ингибиторы ВГВ с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии (A1). Остальные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов применяются в тех случаях, когда энтекавир и тенофовир недоступны, либо в особых группах пациентов. Ламивудин из-за высокой частоты развития резистентных штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. Телбивудин, мощный ингибитор ВГВ, демонстрирует низкую частоту развития резистентности в тех случаях, когда исходная вирусная нагрузка менее 2×10^8 МЕ/мл для НВеАг-положительных больных и менее 2×10^6 МЕ/мл для НВеАг-отрицательных больных при условии наступления авиремии через 6 мес. терапии.

Лечение с определенной продолжительностью проводится пегилированным интерфероном, который по мере своей доступности заменил стандартный интерферон, поскольку его применение более удобно (вводится 1 раз в неделю). 48-недельный курс лечения ПЕГ-ИФН в основном рекомендуется НВеАг-положительным пациентам с высокой вероятностью анти-НВе сероконверсии. Эта форма терапии также может быть назначена НВеАг-отрицательным пациентам с факторами прогноза успешного лечения и достижения устойчивого вирусологического ответа (см. выше).

Комбинация ПЕГ-ИФН с ламивудином не рекомендуется, т.к. не дает преимуществ в достижении устойчивого вирусологического ответа (A1) [41]. Комбинация ПЕГ-ИФН с телбивудином потенцирует противовирусный эффект, но не рекомендуется в клиническую практику из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии (A1). Информация о комбинации ПЕГ-ИФН с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов ограничена, в связи с тем, что такая форма терапии в настоящее время не рекомендуется.

Лечение с определенной продолжительностью может быть рекомендовано при назначении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов НВеАг-положительным пациентам при условии сероконверсии в анти-НВе, которая у них должна наступить в процессе терапии. Именно этот факт делает планирование противовирусного лечения непредсказуемым на его старте, поскольку время наступления сероконверсии в анти-НВе неизвестно.

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов НВеАг-положительных больных наступает сероконверсия в анти-НВе, то требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 мес. У таких пациентов предполагается устойчивый вирусологический ответ составляет 40–80% (B1).

Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Такая стратегия применяется к пациентам с отсутствием прогностических факторов достижения устойчивого вирусологического ответа как до, так и во время терапии, например, для НВеАг-положительных больных без сероконверсии в анти-НВе на фоне лечения, а также для НВеАг-отрицательных больных. Эта же стратегия рекомендуется больным с циррозом печени независимо

от их НВеАг-статуса или достижения сероконверсии в анти-НВе на фоне лечения (C1). Таким пациентам в качестве терапии первой линии рекомендуют энтекавир или тенофовир. Независимо от используемого препарата, оптимальной целью лечения служит достижение стойкой и продолжительной авиремии. У подавляющего большинства пациентов на фоне приема энтекавира или тенофовира в течение 3 и более лет поддерживается вирусологическая ремиссия.

Неудача при проведении противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В

Оценка эффективности противовирусной терапии требует четкого понимания, что означают определения «первичное отсутствие ответа (первичная резистентность)», «частичный вирусологический ответ» и «вирусологический прорыв» [32].

Первичное отсутствие ответа (первичная резистентность) крайне редко встречается при использовании любых аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. В такой ситуации в первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент действительно следует рекомендациям врача и правильно и регулярно принимает назначенный препарат. Если феномен первичного отсутствия ответа действительно присутствует, необходимо исключить мутации вируса, которые приводят к резистентности, а затем выбрать правильную стратегию.

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

У пациентов на терапии ламивудином или телбивудином (препараты с низким барьером резистентности) с частичным вирусологическим ответом на 24-й неделе необходимо выполнить смену терапии и назначить энтекавир или тенофовир (A1). В настоящее время ламивудин не рассматривается в качестве препарата первой линии терапии из-за его способности вызывать мутации резистентности вируса к данному препарату с дальнейшим снижением эффективности лечения и необходимости перевода больного на другой препарат. Оптимальная лечебная тактика при частичном вирусологическом ответе на энтекавир или тенофовир в настоящее время еще обсуждается. Если у таких пациентов наблюдается снижение уровня ДНК ВГВ, лечение этими препаратами, имеющими высокий барьер резистентности, можно продолжить, но контроль уровня ДНК ВГВ должен осуществляться чаще (B1). Некоторые эксперты считают, что возможно добавление второго препарата при условии, что пациент правильно выполняет врачебные рекомендации; делается это для предупреждения резистентности в процессе долгосрочного лечения (C2).

Вирусологический прорыв у пациентов, четко следующих рекомендациям врача, означает формирование резистентных штаммов. Наличие резистентности должно быть подтверждено (см. выше). Следует отметить, что вирусологический прорыв при назначении энтекавира и тенофовира встречается крайне редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

Риск развития резистентности ассоциируется с высокой вирусной нагрузкой на старте лечения, ее медленным сни-

жением в процессе лечения и субоптимальным выбором препарата. В случае развития резистентности необходимо назначение наиболее эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью с ранее используемым, чтобы минимизировать риск развития множественной резистентности (табл. 4).

В случае развития резистентности к ламивудину, телбивудину или энтекавиру (встречается крайне редко у не леченных ранее больных) следует либо заменить их на тенофовир, либо добавить к ним тенофовир.

Резистентность к тенофовиру не описана, но если она появляется и подтверждается (как правило, в этих ситуациях речь идет о мультирезистентности) к лечению добавляется еще один нуклеот(з)идный аналог (энтекавир, телбивудин, ламивудин), либо выполняется замена тенофовира на энтекавир; условие – отсутствие ранее приобретенной резистентности к ламивудину. Для пациентов с резистентностью к ламивудину в прошлом и развитием резистентности к тенофовиру предпочтительно добавление (а не замена на) энтекавира (C2).

Наблюдение больных хроническим гепатитом В во время проведения противовирусного лечения и правила прекращения терапии

На фоне лечения ИФН/ПЕГ-ИФН форменные элементы крови и уровень сывороточной АЛТ должны исследоваться каждый месяц, уровень ТТГ – каждые 3 мес.

При HBeAg-положительном гепатите В HBeAg, анти-HBe, ДНК ВГВ должны быть исследованы на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес. после его окончания. Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняется устойчивая сероконверсия в анти-HBe, нормальный уровень АЛТ и уровень ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл (A1).

Тем не менее, пациенты с сероконверсией в анти-HBe требуют длительного наблюдения из-за вероятности обратной сероконверсии в HBeAg или развития HBeAg-негативного ХГВ (A1). Через 12 мес. после анти-HBe сероконверсии у пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать HBsAg, поскольку у таких пациентов наблюдается отсроченное исчезновение HBsAg. Если пациент становится HBsAg-негативным, то возникает необходимость определения у него анти-HBs. Если у пациентов на фоне 3–6 мес. лечения ПЕГ-ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ и/или HBsAg, то вероятность успешного результата повышается. Напротив, если у HBeAg-положительных пациентов, получающих ПЕГ-ИФН, уровень HBsAg не снижается менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики его уровня к 3-му месяцу лечения, то вероятность достижения анти-HBe-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основания рассматривать вопрос о прекращении лечения ПЕГ-ИФН (C2).

При HBeAg-негативном ХГВ уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес. после его окончания. Устойчивый вирусологический ответ с уровнем ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ мож-

но рассматривать как идеальный вариант устойчивого вирусологического ответа с высокой вероятностью последующего клиренса HBsAg, определение которого рационально выполнить через 12 мес. после окончания терапии. Тем пациентам, которые стали HBsAg-негативными, целесообразно исследовать анти-HBs. Тем не менее, HBeAg-негативные пациенты с устойчивым вирусологическим ответом после терапии ПЕГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК ВГВ через 12 мес. после ее окончания) все равно должны длительно наблюдаться, поскольку риск реактивации заболевания все-таки остается, хотя и уменьшается с каждым последующим годом (A1). Частота клиренса HBsAg увеличивается после окончания терапии пегилированным интерфероном, но только у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (табл. 12–13).

В тех случаях, когда у HBeAg-негативных пациентов, в частности с генотипом D, на 3-м месяце лечения ПЕГ-ИФН не наблюдается какого-либо снижения уровня сывороточного HBsAg в сочетании с динамикой вирусной нагрузки ДНК ВГВ $\geq 2 \log^{*}10$, вероятность устойчивого вирусологического ответа представляется очень низкой, что требует рассмотрения вопроса о прекращении лечения ПЕГ-ИФН (B2).

Прекращение лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-положительных пациентов. Обоснование: устойчивая сероконверсия в анти-HBe при уровне ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл, нормальном значении АЛТ, либо даже клиренсе HBsAg (A1).

Исследование HBeAg и анти-HBe необходимо выполнять каждые 6 мес., уровень ДНК ВГВ должен измеряться каждые 3–6 мес. в период лечения. Супрессия ДНК ВГВ до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией HBeAg в анти-HBe ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. Считается, что лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть закончено через 12 мес. после сероконверсии HBeAg в анти-HBe, однако часть таких пациентов может нуждаться в возобновлении терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии анти-HBe в HBeAg. В целом, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs, особенно у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом печени. Необходимо контролировать HBsAg с 12-месячным интервалом после сероконверсии HBeAg в анти-HBe. Следует отметить, что клиренс HBsAg редко наблюдается во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Критерии прекращения лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-негативных пациентов не разработаны, лечение должно продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs.

Длительная терапия ХГВ аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Для того чтобы избежать резистентности к лечению, ДНК ВГВ должна подавляться до неопределяемого уровня (10–15 МЕ/мл), следовательно, ее мониторинг – необходимое условие лечения. Измерение ДНК ВГВ должно выполняться через 3 мес. от начала терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов для оценки

вирусологического ответа и далее каждые 3–6 мес. В период лечения энтекавиром и тенофовиром интервалы измерений ДНК ВГВ могут быть увеличены при условии эффективности терапии и соблюдении пациентом всех рекомендаций врача (C1).

Следует отметить, что клиренс HBsAg во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-отрицательных пациентов наблюдается редко и только при длительном лечении (см. табл. 12–13).

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов выводятся почками, соответственно, всем пациентам перед началом лечения необходимо исследовать уровень креатинина и клиренс креатинина, для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин.) необходимо выполнять коррекцию дозы (см. табл. 5–8). К факторам риска повреждения почек относят один или несколько из следующих: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, декомпенсированный диабет, активный гломерулонефрит, прием нефротоксичных препаратов, трансплантация солидных органов. Практически для всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов описана способность минимально снижать почечную функцию за исключением, возможно, телбивудина, на фоне лечения которым клиренс креатинина увеличивается [36]. Несколько более высоким нефротоксическим потенциалом обладают аналоги нуклеотидов, в частности, адефовир (B1). Соответственно, мониторинг почечной функции на фоне лечения аналогами нуклеотидов (адефовир, тенофовир) должно включать определение уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина) и фосфатов сыворотки крови у всех пациентов с ХГВ. Рекомендуется следующий режим мониторинга почечной функции на фоне лечения: у пациентов без факторов риска повреждения почек в течение 1-го года – каждые 3 мес., далее – 1 раз в 6 мес. при стойко хороших показателях; у пациентов с факторами риска повреждения почек – ежемесячно в течение первых трех месяцев, далее при стабильных показателях – каждые 3 мес. до окончания 1-го года терапии и далее каждые 6 мес. в случае отсутствия ухудшения почечной функции. Если на фоне лечения клиренс креатинина снижается до уровня, меньшего чем 60 мл/мин., или уровень фосфатов составляет менее чем 2 мл/дл, то мониторинг почечной функции должен быть очень тщательным [32].

В процессе лечения препаратами из группы аналогов нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир) рекомендуется исследование уровня сывороточного креатинина лишь у больных ХГВ, имеющих высокий риск почечных осложнений и у данной группы пациентов режим мониторинга почечной функции должен быть таким же, как приведено выше для пациентов, получающих тенофовир и адефовир (C1) [32].

Лечение пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита В

У пациентов с циррозом печени применение ИФН/ПЕГ-ИФН может повышать риск развития бактериаль-

ных инфекций и декомпенсации функции печени. Тем не менее ИФН/ПЕГ-ИФН может быть назначен пациентам с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью в режиме, который аналогичен таковому для стадии гепатита.

Среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение следует отдать энтекавиру и тенофовиру, поскольку они обладают высокой противовирусной активностью и к ним редко развивается резистентность (A1).

Исследование уровня ДНК ВГВ должно выполняться очень тщательно – не менее одного раза в три месяца как минимум в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с циррозом печени требуют очень длительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики развития лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса.

В клинических исследованиях показано, что длительная и адекватная супрессия ДНК ВГВ может стабилизировать пациентов и предупреждать прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени (A1), а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза печени. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, пациенты с циррозом печени должны мониторироваться на предмет развития ГЦК (B1).

Прекратить противовирусное лечение пациентам с циррозом печени можно только в следующих ситуациях:

- HBeAg-положительным пациентам в случае достижения сероконверсии по е-антигену (образование анти-HBe) или клиренса HBsAg и образования анти-HBs (что считается идеальной ситуацией) и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года;
- HBeAg-отрицательным пациентам – в случае клиренса HBsAg и образования анти-HBs и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года.

Пациенты с декомпенсированной функцией печени являются кандидатами для пересадки печени. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру (A1). Пациентам с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе 1 мг в сутки в отличие от дозы 0,5 мг в сутки для пациентов с компенсированной функцией печени. Как показали последние исследования, энтекавир и тенофовир безопасны для пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 мес. терапии, что позволяет в ряде случаев избежать трансплантации печени. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у этих пациентов остается высоким, что требует регулярного наблюдения. В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов необходимо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата [32].

ЛЕЧЕНИЕ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Лечение больных хроническим гепатитом В с дельта-агентом (ХГД)

ХГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (в течение 10 лет) формирования цирроза печени, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия.

Целесообразность назначения ИФН определяется индивидуально для каждого пациента только после исследования на наличие репликации как ВГД, так и ВГВ методом ПЦР. Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн. МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 мес.) или терапию пегилированным интерфероном в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы интерферона или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24–48 нед. лечения и оценивается по наличию или отсутствию РНК ВГД в крови или ее уровня в крови. Лечение требуется проводить не менее года, имеются данные, что продление терапии на более длительный срок (2 года и более) увеличивает вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25–40% пациентов удается достичь устойчивого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологии печени. Однако до настоящего времени не установлено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ – с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл [32].

Лечение пациентов с реактивацией инфекции вирусом гепатита В на фоне медикаментозной иммуносупрессии

Реактивация ВГВ-инфекции наиболее подробно изучена у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии кортикостероидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) [32]. В большинстве случаев реактивация ВГВ отмечается у HBsAg-положительных больных, однако возможна и у HBsAg-негативных/анти-HBc-положительных лиц. Наиболее часто данный феномен наблюдается при применении ритуксимаба (анти-CD20), несколько реже – алемтузумаба (анти-CD52).

Систематический обзор продемонстрировал, что в отсутствие профилактики аналогами нуклеозидов/нуклеотидов реактивация ВГВ отмечена у 36,8%, манифестация

гепатита – у 33,4%, печеночная недостаточность – у 13%; летальность при этом составила 5,5%. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79%, при этом не были зафиксированы случаи ВГВ-ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем, применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13–36% случаев.

Реактивация ВГВ – абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и перенесенной ВГВ-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта ВГВ-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением препаратов моноклональных антител. Представляются обоснованными инициация лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов перед назначением иммуносупрессоров и ее пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной ДНК ВГВ и уровня АЛТ.

HBsAg(+) кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня ДНК ВГВ для последующего динамического контроля. Они должны получать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса иммуносупрессии, вне зависимости от уровня ДНК ВГВ, и в течение 12 мес. после прекращения терапии. Пациентам с высоким уровнем ДНК ВГВ в крови и/или которым планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии рекомендуется назначать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с высокой противовирусной активностью и высоким барьером для развития резистентности, т.е. энтекавир (0,5 мг/сут.) для первичных пациентов и 1 мг/сут. для получавших терапию ламивудином или тенофовир (300 мг/сут.).

HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBc должны быть протестированы на уровень ДНК ВГВ. HBsAg-отрицательных, анти-HBc положительных пациентов с определяемой сывороточной ДНК ВГВ следует лечить так же, как и HBsAg-положительных пациентов. У HBsAg-отрицательных, анти-HBc-положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, независимо от статуса по анти-HBs, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию, необходимо мониторировать количественным методом уровень ДНК ВГВ в крови и степень активности АЛТ. Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов показана при подтверждении

реактивации ХГВ, что означает определяемый уровень ДНК ВГВ в крови, еще до повышения АЛТ.

Контроль уровня АЛТ в течение первого месяца химио- или иммуносупрессивной терапии осуществляется еженедельно, затем 1 раз в месяц. Тестирование на наличие ДНК ВГВ в крови количественным методом ПЦР необходимо выполнять через 4 и 12 нед. от начала лечения, затем – каждые 3 мес. на фоне лечения [32].

Трансплантация печени у больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом В с дельта-агентом

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями хронических гепатитов В и В с дельта-агентом. В Лист ожидания трансплантации печени включают больных, тяжесть цирроза у которых соответствует классам В и С по классификации Чайлд-Пью, а также пациентов с начальными стадиями ГЦК (обычно в пределах Миланских или Калифорнийских критериев) и больных с повторными кровотечениями из ВРВП.

В отсутствие профилактики трансплантация печени у пациентов с циррозом печени ВГВ-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной инфекции ВГВ. Темпы прогрессирования гепатита В в трансплантате происходят значительно быстрее, чем в печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров мира цирроз печени ВГВ-этиологии рассматривался как противопоказание к ОТП. Девяностые годы прошлого века ознаменовались внедрением в клиническую практику специфического НВIG (иммуноглобулин против гепатита В человека), позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции ВГВ.

Эффективная профилактика инфекции ВГВ после ОТП обусловлена наличием анти-НВs в достаточном для защиты количестве (не менее 500 мМЕ/мл вскоре после ОТП и не менее 100 мМЕ/мл в отдаленные сроки, данные разных авторов отличаются). Наличие анти-НВs может быть обеспечено двумя путями: введением НВIG или активной иммунизацией (вакцинацией) больных. Другой возможностью предотвратить развитие дисфункции трансплантата, связанной с репликацией ВГВ после ОТП, является назначение аналогов нуклеоз(т)идов. Ламивудин относительно безопасен при длительном применении, но его использование ограничивается быстрым развитием лекарственной резистентности с непредсказуемым течением инфекции ВГВ, вызванной мутантным штаммом.

Применение НВIG является стандартом профилактики возвратной инфекции ВГВ у больных, перенесших ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита В. Риск возврата ВГВ в течение 3 лет после ОТП у реципиентов, не получавших НВIG или получивших короткий курс НВIG, в два раза выше, чем у реципиентов, получавших НВIG более 6 мес. При проведении длительной профилактики высокими дозами НВIG взрослых реципиентов, перенесших ОТП по поводу ЦП в исходе

гепатита В, возвратная инфекция ВГВ в течение 5 лет наблюдается в 7–10% случаев.

Для сведения к минимуму риска возвратной инфекции ВГВ после ОТП необходимо обеспечение уровня анти-НВs более 500 мМЕ/мл в течение 1-й недели, более 250 мМЕ/мл с 2-й по 12-ую недели и поддержание в дальнейшем уровня более 100 мМЕ/мл.

В настоящее время в большинстве центров применяется комбинированная профилактика возвратной инфекции ВГВ, включающая внутривенное введение высоких доз НВIG в сочетании с ламивудином (или другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов). НВIG начинают вводить внутривенно во время беспеченочного периода операции в дозе 10 000 МЕ, продолжают введение ежедневно в течение 1-й недели по 2000 МЕ, затем – 1 раз в 2 нед. в течение 6–12 мес. после ОТП в дозах 500–2000 МЕ. Дозу НВIG в эти сроки следует определять индивидуально, под контролем содержания анти-НВs в крови.

Комбинированная профилактика (НВIG и ламивудин) позволила снизить риск возвратной инфекции ВГВ до 5% в течение 5 лет после ОТП.

В практике российских трансплантологов используется препарат НВIG отечественного производства для внутримышечного введения. Рекомендуемая схема: в первые 7 дней после ОТП – по 800 МЕ, в последующем – по 400–800 МЕ 2 раза в месяц. При этом стоимость терапии удастся снизить более чем на 50%. Обсуждается возможность отмены НВIG после 2 лет иммунопрофилактики с последующей монопрофилактикой ламивудином. Новые аналоги нуклеоз(т)идов (энтекавир и тенофовир) могут оказаться перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной профилактики инфекции ВГВ, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании [34, 64]. В настоящее время накоплены данные по эффективности энтекавира в профилактике рецидива ХГВ после трансплантации печени как в комбинации с НВIG, так и в качестве монотерапии (А2) [56].

Привлекательной стратегией, которая могла бы обеспечить анти-НВs в достаточной концентрации, является активная иммунизация пациентов, находящихся в Листе ожидания и после ОТП. К настоящему времени коммерчески доступные рекомбинантные вакцины используются для профилактики инфекции ВГВ в различных группах больных и имеют хороший профиль безопасности. Содержание анти-НВs более 10 мМЕ/мл считается достаточным для обеспечения защиты от инфекции ВГВ у иммунокомпетентных больных. Для эффективного предотвращения инфекции ВГВ после ОТП рекомендуется поддерживать содержание анти-НВs на уровне более 100 мМЕ/мл.

Вакцинацию против ВГВ после трансплантации печени целесообразно проводить всем реципиентам, не имеющим серологических признаков НВs-системы (НВsAg и анти-НВs). Рекомбинантную вакцину вводят в дозе 40 мкг трехкратно с интервалом в месяц. Возможно повторное введение бустерных доз вакцины. Существующие режимы вакцинации против ВГВ способны обеспечить адекватную защиту не более чем у трети больных.

Более того, у большинства из них анти-HBs быстро исчезают в раннем посттрансплантационном периоде на фоне иммуносупрессивной терапии.

Для лечения возвратной инфекции ВГВ рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеоз(т)идов с высоким барьером к развитию лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сут. ежедневно всем больным, которые не получали ранее ламивудин и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначение энтекавира в дозе 1 мг/сут. или тенофовира 300 мг/сут. Основной целью лечения возвратной инфекции ВГВ является замедление прогрессирования хронического гепатита В трансплантата. Применение аналогов нуклеоз(т)идов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией ВГВ, но сероконверсия в анти-HBs происходит редко.

Если ОТП проведена по отличиям от гепатита В причинам, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились HBsAg и ДНК ВГВ, такой вариант инфекции ВГВ обозначают термином «*de novo*». Основным источником инфекции ВГВ *de novo* является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBs, то есть перенесшего ранее гепатит В. Риск заражения реципиента без маркеров инфекции ВГВ через трансплантат, полученный от анти-HBs-положительного донора, при отсутствии профилактики составляет 34–86%. При наличии у реципиента анти-HBs и/или анти-HBc частота развития инфекции ВГВ *de novo* значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших никаких маркеров ВГВ-инфекции в дотрансплантационном периоде.

В лечении инфекции ВГВ трансплантата *de novo* препаратами выбора также являются аналоги нуклеоз(т)идов. При их назначении у большинства больных инфекция ВГВ *de novo* протекает циклически, и в течение двух лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем – сероконверсией в анти-HBs.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени по поводу сочетанной инфекции ВГВ/ВГД, должны наблюдаться и получать профилактику HBIG и аналогами нуклеозидов по таким же схемам, как и больные, перенесшие ее по поводу терминальных стадий моноинфекции ВГВ. К основным отличиям, характеризующим данную группу больных, можно отнести более низкий уровень (вплоть до неопределяемого) репликации ВГВ до трансплантации печени и, соответственно, более редкое возникновение возвратной инфекции после нее. Однако в случае возобновления репликации ВГВ после трансплантации, она нередко сопровождается одновременно репликацией ВГД, что приводит к развитию активного гепатита и быстрой потере трансплантата [51, 52].

ГЕПАТИТ В У БЕРЕМЕННЫХ

Обследование на гепатит В и С беременных в I и II триместре регламентировано санитарными правилами [21]. Частота выявления гепатита В у беременных в 2–3 раза меньше частоты обнаружения антител к вирусу

гепатита С. Тем не менее, в РФ у 0,01–3% беременных (в зависимости от региона) выявляется HBsAg при обследовании во время беременности [2].

Существует три возможных пути передачи вируса гепатита В от инфицированной матери к ребенку: перинатально (внутриутробно или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (во время ухода за детьми или через грудное молоко). Общеизвестно, что наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов, именно поэтому своевременно проведенная вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80–95% случаев. Риск передачи ВГВ во время родов зависит от наличия HBeAg и уровня ДНК ВГВ в крови беременной женщины перед родами, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью [63].

В отсутствие иммунопрофилактики для новорожденного, у матери которого выявляются HBsAg и HBeAg в крови, риск развития хронической ВГВ инфекции составляет 70–90%; для детей, рожденных от HBsAg-положительных/HBeAg-негативных матерей, риск вертикальной передачи гораздо меньше: от 10% до 40%. При этом хронический гепатит В при инфицировании в период младенчества развивается в 85–95% случаев.

В соответствии с национальным календарем прививок от 31.01.2011 новорожденным от матерей с наличием HBsAg в крови вакцинация проводится по схеме 0–1–2–12. (Приказ МЗ РФ №51 от 31.01.2011 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».)

Вакцинацию необходимо сочетать с введением специфического иммуноглобулина с высоким уровнем анти-HBs. Новорожденные в течение 12 ч. должны получить одну дозу специфического иммуноглобулина против гепатита В и первую дозу вакцины против гепатита В [1, 7, 22].

Беременные с ОГВ подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары, а роженицы, больные ХГВ, и носители HBsAg – в областные (городские) наблюдательные родильные дома (палаты), где обеспечивается строгий противоэпидемический режим.

Целесообразность и безопасность применения противовирусных препаратов во время беременности и обоснование применения пассивной и активной иммунизации для снижения риска перинатальной передачи ВГВ-инфекции

Во время беременности у HBsAg-положительных женщин, как правило, не отмечается обострений ХГВ, уровень активности печеночных ферментов часто нормализуется, если исходно он был повышен. Однако имеется несколько сообщений о развитии обострений ХГВ во время беременности, вплоть до развития fulminantной печеночной недостаточности [72]. У ряда женщин отмечаются обострения гепатита в первые месяцы после родов. Описаны также случаи fulminantного гепатита

у детей, рожденных от женщин, больных ХГВ [28].

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволила сократить передачу ВГВ-инфекции на 5–10% [68]. Тем не менее до 30% детей, рожденных от матерей-носителей ВГВ с наличием высокого уровня вирусемии, оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике. Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включающего 1043 наблюдения, показали, что существует линейная корреляция между уровнем материнской ДНК ВГВ и частотой неудач иммунопрофилактики. Неэффективная иммунопрофилактика чаще регистрируется при уровне вирусемии у матери более 200 000 МЕ/мл [35].

В таких случаях для снижения риска перинатальной передачи ВГВ от матери ребенку беременной женщине должна быть рекомендована противовирусная терапия. Несмотря на относительно небольшое количество нерандомизированных исследований, посвященных данному вопросу, и низкий уровень доказательности каждого из них в отдельности, можно опираться на мета-анализ исследований, проведенных по результатам сочетания противовирусной терапии (ламивудин или телбивудин) в третьем триместре беременности и пассивно-активной иммунизации новорожденных, который продемонстрировал, что такой подход снижает вероятность передачи вируса гепатита В новорожденному и не наносит ему дополнительного вреда [40].

В настоящее время получены новые данные по безопасности применения противовирусных препаратов группы нуклеоз(т)идных аналогов во время беременности, которые легли в основу европейских рекомендаций (EASL 2012) по тактике ведения беременных женщин с ХГВ и профилактике инфицирования новорожденных [32, 66].

Неблагоприятные последствия, зарегистрированные при использовании аналогов нуклеоз(т)идов во время беременности включают лактоацидоз и острую жировую дистрофию печени. О развитии фатального лактоацидоза сообщалось только у грудных детей, чьи матери принимали во время беременности антиретровирусные препараты. Подобных случаев не было отмечено у младенцев, рожденных матерями с ХГВ, принимающими противовирусную терапию по поводу гепатита В [53].

Согласно классификации лекарственных препаратов по риску воздействия на плод, предложенной FDA, ламивудин и энтекавир относятся к категории С, телбивудин и тенофовир – к категории В [32].

Данные проведенных исследований демонстрируют, что доля врожденных дефектов, связанных с приемом ламивудина и тенофовира во время беременности, была сопоставима с таковой в общей популяции [29].

Есть данные по безопасности использования телбивудина и ламивудина у 700 беременных женщин в сравнении с группой беременных, которым противовирусное лечение ХГВ не проводилось. Показано, что среди женщин, получавших телбивудин и ламивудин, детей с врожденными дефектами родилось не больше, чем в группе

контроля (0,97% и 1,7% соответственно, $p > 0,05$). Следует подчеркнуть, что в отсутствие противовирусного лечения 8% детей родились HBsAg-позитивными с положительной ДНК ВГВ в крови [26, 39, 71]. Безопасность применения энтекавира при беременности изучена недостаточно.

Таким образом, существующие в настоящий момент данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что для предотвращения внутриутробной и перинатальной передачи ВГВ ребенку при наличии высокого уровня вирусемии у беременной, страдающей ХГВ, применение ламивудина, телбивудина и тенофовира в третьем триместре беременности в сочетании с пассивной и активной иммунизацией новорожденного безопасно и оправдано.

Применение препаратов интерферона противопоказано при беременности [32].

Тактика ведения беременных с наличием высокого уровня ДНК ВГВ, не получавших до наступления беременности противовирусную терапию

Согласно Европейским рекомендациям (EASL 2012), рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку при уровне ДНК ВГВ 10^{6-7} МЕ/мл в третьем триместре беременности (А), особенно при наличии HBeAg-позитивного ХГВ, поскольку при таком сочетании существует 10% риск передачи инфекции новорожденному, несмотря на введение специфического иммуноглобулина и вакцины [32]. Матери с наличием высокого уровня вирусемии должны быть информированы о том, что применение аналогов нуклеозидов снижает уровень вирусной нагрузки и может усилить профилактическое действие вакцинации и применения иммуноглобулина. Однако необходимо учитывать, что женщинам-носителям ВГВ с высоким уровнем вирусемии может понадобиться долгосрочная противовирусная терапия (после родов) в связи с показаниями по лечению активного гепатита, поэтому выбор препарата должен быть сделан с учетом данных по риску развития лекарственной резистентности.

Риск развития резистентности к противовирусной терапии наиболее высок при лечении ламивудином, существенно меньше – телбивудином и минимален при лечении тенофовиром. В связи с этим при планировании долгосрочной терапии препаратом предпочтения должен быть тенофовир, поскольку, кроме указанного преимущества, данный препарат обладает высокой противовирусной активностью и продемонстрирована безопасность его применения у беременных [32].

Показаниями к назначению противовирусной терапии у пациенток в фазе **иммунной толерантности ХГВ**, которая уже была диагностирована до наступления беременности, являются: уровень материнской ДНК ВГВ более 10^6 МЕ/мл в конце II триместра беременности, рождение ребенка, инфицированного ВГВ, с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой, преждевременные роды в анамнезе. Необходимо учитывать, что в данном случае противовирусная терапия назнача-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ется исключительно для профилактики инфицирования новорожденного и будет отменена после родов. В качестве монотерапии могут использоваться тенофовир, телбивудин или ламивудин. Оптимальный срок начала ПВТ – конец II – начало III триместра беременности – чтобы было достаточно времени (4–6 нед.) для снижения уровня виремии к моменту родов.

Лечение может быть прекращено на 4-й неделе послеродового периода или раньше при необходимости грудного вскармливания. Кроме того, необходим контроль активности сывороточных трансаминаз каждые 4–6 нед. послеродового периода на протяжении как минимум 12 нед. после окончания приема противовирусной терапии для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу [32].

Тактика ведения женщин с инфекцией вирусом гепатита В, впервые установленной во время беременности

При обнаружении маркеров инфекции вирусом гепатита В, впервые выявленных во время беременности, необходимо провести максимально полное обследование для того, чтобы установить, есть ли показания для лечения беременной в связи с активностью гепатита В, или проведение противовирусного лечения необходимо только для профилактики инфицирования новорожденного. Необходимо исключить острый гепатит В. Обследование должно включать определение анти-HBscore IgM, HBeAg, анти-HBe, анти-HDV IgG и IgM в крови, уровня виремии ВГВ. Дополнительные тесты должны включать общеклинический и биохимический анализ крови. Даже незначительные указания на возможность цирроза печени требуют выполнения ультразвукового обследования органов брюшной полости. Необходимо установить целесообразность проведения ПВТ в данную фазу болезни и оценить вероятность долгосрочной терапии, что определит выбор противовирусного препарата.

Тактика ведения беременных с циррозом печени в исходе хронического гепатита В

Беременные с циррозом печени в исходе хронического гепатита В имеют высокий риск развития осложнений. По данным наблюдений зарубежных исследователей в период с 1993 по 2005 гг., развитие печеночной недостаточности во время беременности у женщин с циррозом печени наблюдалось в 15% случаев, материнская смертность и перинатальная гибель плода составили 1,8% и 5,2% соответственно. Эти данные являются веским аргументом в пользу более раннего назначения противовирусной терапии во время беременности или продолжения уже начатого до наступления беременности лечения, но необходимо тщательно оценить свойства применяемого противовирусного препарата, учитывая факт наступления беременности. Энтекавир должен быть отменен и назначен тенофовир. Телбивудин и ламивудин не противопоказаны, но не являются препаратами выбора, поскольку цирроз печени является показанием к долгосрочной терапии, при которой лечение предпочтительно проводить препаратами с высоким барьером резистентности [32].

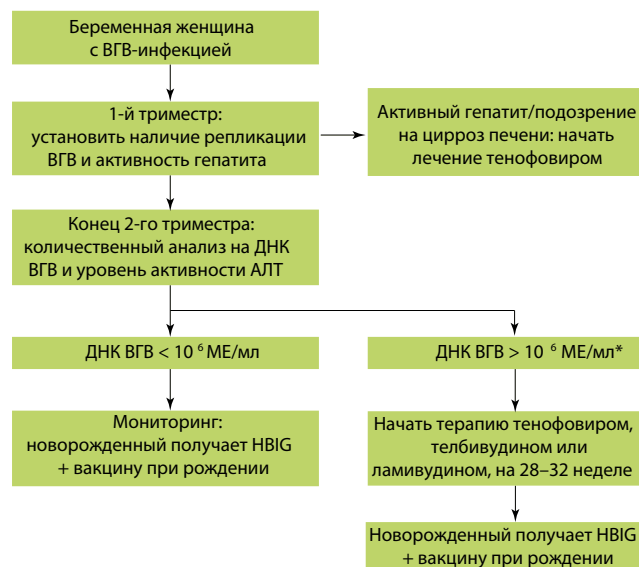


Рисунок. Алгоритм ведения беременных с инфекцией вирусом гепатита В

* Уровень ДНК ВГВ 10^{6-8} МЕ/мл в крови у матери является показанием к началу противовирусной терапии, но возможность начала лечения должна базироваться на совместном решении врача и пациентки [54].

† Тенофовир предпочтителен, если ожидается, что лечение продлится более 12 недель.

Тактика ведения пациенток, у которых беременность наступила на фоне лечения хронического гепатита В противовирусными препаратами

Если на фоне противовирусной терапии ХГВ наступила незапланированная беременность, тактика лечения должна быть пересмотрена. Пациентки с наличием выраженного фиброза печени должны продолжать противовирусную терапию, но выбор используемых лекарственных средств должен определяться их безопасностью для плода. Лечение пегилированным интерфероном необходимо прекратить и назначить нуклеоз(т)идные аналоги. Препаратом выбора в данном случае является тенофовир. Если пациентка уже получала тенофовир, лечение может быть продолжено. Если пациентка получала ламивудин или телбивудин, лечение может быть продолжено тем же препаратом в том случае, если ДНК ВГВ в крови не определяется. Если репликация ВГВ подавлена не полностью, предпочтителен переход на лечение тенофовиром для предотвращения обострения гепатита во время беременности. Если пациентка получала энтекавир, целесообразно перейти на лечение тенофовиром.

При отсутствии выраженного фиброза печени лечение нуклеоз(т)идными аналогами может быть прервано на первые 2 триместра беременности, назначено далее по показаниям (при возврате виремии и ее высоком уровне) в III триместре беременности или прервано до того момента, пока женщина не закончит грудное вскармливание ребенка. Очень важно проводить исследование уровня активности АЛТ и уровня виремии на 1-м, 3-м и 6-м месяце после прерывания противовирусной тера-

пии, учитывая возможный риск обострения ХГВ, особенно после родов.

Противовирусная терапия хронического гепатита В и грудное вскармливание

Несмотря на то что HBsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи ВГВ-инфекции по сравнению с искусственным. Результаты исследований не продемонстрировали связи между естественным вскармливанием младенцев ВГВ-позитивными матерями и развитием у них ХГВ. Таким образом, новорожденные, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании. В случае необходимости продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде грудное вскармливание не рекомендовано из-за отсутствия сведений по безопасности принимаемых препаратов на развитие новорожденного [54].

Тактика ведения беременных с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией

Все беременные в соответствии с Санитарными правилами 2008 г. двукратно (при постановке на учет в женской консультации в первом триместре беременности и в последнем) обследуются на HBsAg, анти-HCV и ВИЧ. В случае подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции независимо от степени вирусной нагрузки и уровня CD4 Т-лимфоцитов беременной назначаются с 16–20-й недели беременности антиретровирусные препараты для профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных.

Необходимо отметить, что вопросы лечения и профилактики перинатальной передачи ВГВ от матери к ребенку связаны с профилактикой передачи ВИЧ от матери к ребенку, и в связи с этим следует руководствоваться общими принципами назначения АРВТ беременным. При назначении АРВТ проводят консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВ-препаратов и оценивают уровень АЛТ, АСТ через 2 нед. после начала терапии, затем 1 раз в месяц. При выявлении маркеров инфекции вирусом гепатита В дополнительно проводятся клинико-биохимические исследования, количественное определение уровня вирусной нагрузки ВГВ и решается вопрос о назначении лечения и профилактики передачи ВГВ от матери к ребенку.

В соответствии с Российским клиническим протоколом применения АРВ-препаратов, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку, и Российским протоколом диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией, рекомендуется следующая тактика ведения беременных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ.

Если у беременной нет показаний для назначения АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции, а также не требуется лечение ХГВ, следует начать профилактический курс АРВТ как можно раньше после окончания I триместра беременности (с 16–20-й недели независимо от вирусной нагрузки и количества CD4+ лимфоцитов). Не

рекомендуется включение в схему тенофовира/эмтрицитабина или тенофовира в сочетании с ламивудином. АРВТ продолжают в течение всей беременности и родов, после чего отменяют.

Если беременная нуждается в получении АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции и есть показания для терапии ХГВ, АРВТ начинают независимо от срока беременности и продолжают ее на протяжении беременности, в родах и после родов. В схему АРВТ включают препараты, подавляющие репликацию вируса гепатита В: тенофовир и ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром/ритонавиром. При непереносимости лопинавира или атазанавира можно использовать (в порядке приоритетности) саквинавир/ритонавир или невирапин (при количестве CD4+ лимфоцитов менее 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ, АСТ), эфавиренз (только при сроке беременности более 13 нед. и нормальном уровне АЛТ, АСТ), нелфинавир. Выбор конкретных препаратов для антиретровирусной терапии у беременных с коинфекцией ВИЧ и гепатит В определяется исходным уровнем ДНК ВГВ у женщины. При высоком уровне ДНК ВГВ применение комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин позволяет подавить репликацию ВГВ и снизить до минимума риск формирования устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам. Начиная лечение или меняя его схему, следует избегать назначения ламивудина или эмтрицитабина без тенофовира из-за возможности быстрого развития резистентности. Только при наличии противопоказаний к использованию тенофовира в схему АРВТ следует включить ламивудин [18]. В схему терапии первого ряда должен входить усиленный ритонавиром ингибитор протеазы [5].

Если беременность наступила на фоне приема АРВТ, не рекомендуется отменять ее на всем протяжении беременности, включая I триместр. Если в схеме АРВТ присутствовали тенофовир и ламивудин, их не следует отменять из-за риска обострения гепатита. Применение эфавиренза не рекомендуют в I триместре беременности, поэтому при его наличии в схеме АРВТ эфавиренз следует заменить на другой препарат [4, 17, 31, 32, 57].

Противопоказано проведение терапии ХГВ у беременных препаратами интерферона-альфа (стандартными и пегилированными). Наличие ХГВ у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием для проведения планового кесарева сечения.

ВИЧ-инфицированных беременных при отрицательных результатах обследования на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc IgG следует вакцинировать против гепатита В по стандартной схеме.

Новорожденных от матерей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ вакцинируют 4 раза: в 1-й день жизни, в возрасте 1, 2, 12 мес. В течение первых 12 ч. после рождения вводится специфический иммуноглобулин с высоким уровнем анти-HBs и первая доза вакцины против гепатита В. ■

Список литературы

1. Вакцинопрофилактика – лекции для практических врачей / под редакцией Ю.В. Лобзина. Из-во «ООО Литография», 2013. 285 с.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 8 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жербуна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. 160 с.
3. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Т.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия, 2011 год). 27 с.
5. Женщина, ребенок и ВИЧ / под редакцией Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной и А.Г. Рахмановой. СПб., Вашингтон: изд-во «БМОЦ», 2012. С. 600.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени: Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 168 с.
7. Инструкция по применению вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой суспензии для внутримышечного введения. «Комбиотех». Утверждено Главным государственным врачом Г.Г. Онищенко 19.11.2009, №01-11/175-09.
8. Инфекционные болезни. Национальное руководство / главные редакторы акад. РАМН Н.Д. Ющук, акад. РАЕН Ю.Я. Венгеров. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 616–630.
9. Карандашова И.В., Чуланов В.П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: справочник / под. ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. М.: БИНОМ, 2013. С. 62–74.
10. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: Медицина, 2007. С. 592–608.
11. Методические указания МУЗ.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В». М., 2011. С. 48.
12. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Долгин В.А. и др. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Российской Федерации // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика, 2010». М., 2010. Т. 1. С. 269–273.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. и др. Распределение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в Российской Федерации по стадиям фиброза печени (данные эластометрии – пятилетнее мультицентровое исследование) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. Материалы Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. 2012. Т. 20, №5. С. 95.
14. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2008. Т. 18, №4. С. 43–52.
15. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клин. мед. 2009. Т. 87, №11. С. 40–44.
16. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клин. мед. 2007. Т. 85, №9. С. 72–77.
17. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку / Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. №1. Приложение. 16 с.
18. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. №6. Приложение. 28 с.
19. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Т.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Бугверов А.О., Федосына Е.А., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомолов П.О. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2010. №6. С. 4–60).
20. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. №2. С. 3–32.
21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». М., 2008. С. 20.
22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013 / Center for Disease Control and Prevention MMWR. Vol. 62. P. 19.
23. Biswas R., Tabor E., Hsia C.C., et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection // Transfusion. 2003. Vol. 43. P. 788–98.
24. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P., Moriconi F., Ciccorossi P., Coco B., et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology. 2010. Vol. 139. P. 483–490.
25. Buster E.H., Hansen B.E., Lau G.K., Piratvisuth T., Zeuzem S., Steyerberg E.W., et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology. 2009. Vol. 137. P. 2002–2009.
26. Bzowej N.H., Hepatitis B. Therapy in pregnancy. Curr Hepat Rep. 2010. Vol. 9. P. 197–204. MMWR Center for Disease Control and Prevention. 2011. Vol. 60. No13. P. 47.
27. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. // J Viral Hepatitis, 1997. Vol. 4 (Suppl). P. 11–20.9.
28. Chen H.L., Chang C.J., Kong M.S. et al. Fulminant hepatic failure in children in endemic area of hepatitis B virus infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. // Hepatology. 2004. Vol. 39. No7. P. 58–63.
29. Correa A., et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007. Vol. 79. P. 65–186.
30. Deterding, Katja; Constantinescu, Ileana; Nedelcu, Filofteia Daniela; Gervain, Judit; Nemecek, Bratislav; Srtuneky, Otakar et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe // J Med Virol. 2008. Vol. 80(10). P. 1707–1711.
31. EACS Guidelines – version 6.1, November 2012 (www.europeanaidsclinicalsociety.org).
32. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. 2012. Vol. 57(1). P. 167–185.
33. Flink H.J., van Z.M., Hansen B.E., de Man R.A., Schalm S.W., Janssen H.L. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype // Am J Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 297–303.
34. Fung J., Cheung C., Chan S.C., Yuen M.F., Chok K.S., Sharr W., et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. Gastroenterology. 2011. Vol. 141. P. 1212–1219.
35. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in Pregnancy // Clinics in Liver Disease. 2007. V. 11, 4. P. 945–963.
36. Gane E.J., Deary G., Piratvisuth T., Chan H.L., Zeuzem S., Jia J., et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine // Hepatology. 2011. Vol. 54. P. 1044A.
37. Geller S.A., Petrovic L.M. // Biopsy interpretation of the liver // 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2009. P. 71–97.
38. Grumayr E.R., Panzer S., Ferencel P., Gadner H. Recurrence

- of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B infection undergoing antileukemic chemotherapy // *J Hepatology*. 1989. Vol. 8. P. 232–235.
39. Han G.R., Cao M.K., Zhao W., Jiang H.X., Wang C.M., Bai S.F., et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy // *Hepat*. 2009. Vol. 16. P. 94–103.
 40. Han L., Zhang H.-W., Xie J.-X., Zhang Q., Wang H.Y., Cao G.W. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus // *World J Gastroenterol*. 2011. Vol. 17. P. 4321–4333.
 41. Janssen H.L., van Z.M., Senturk H., Zeuzem S., Akarca U.S., Cakaloglu Y., et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 123–129.
 42. Kloster B., Kramer R., Eastlund T., Grossman B., Zarvan B. Hepatitis B surface antigenemia in blood donors following vaccination // *Transfusion*. 1995. Vol. 35. P. 475–7.
 43. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X., Marcellin P., Thongsawat S., Cooksley G., et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P. 2682–2695.
 44. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure. 2011 // *Hepatology*, 2012 Mar. Vol. 55(3). P. 965–7.
 45. Liaw, Yun-Fan; Kao, Jia-Horng; Piratvisuth, Teerha; Chan, Henry Lik Yuen; Chien, Rong-Nan; Liu, Chun-Jen et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update // *Hepatol Int*. 2012. Vol. 6(3). P. 531–561.
 46. Lin, Chih-Lin; Kao, Jia-Horng Hepatitis B Virus Genotypes: Clinical Relevance and Therapeutic Implications // *Curr Hepatitis Rep*. 2013; Vol. 12. P. 124–132.
 47. Lok, Anna S.F.; McMahon, Brian J. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology*. 2009. Vol. 50(3). P. 661–662.
 48. Lioriot M.A., Marcellin P., Bismuth E. et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spon-taneous or therapeutically induced HbeAg to anti-Hbe or HbsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. 1992. Vol. 15. P. 32–36.
 49. Lunn E.R., Hoggarth B.J., Cook W.J. Prolonged hepatitis B surface anti-genemia after vaccination // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. P. E81.
 50. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 488–495, 6, 22, 29, 30, 49.
 51. Mederacke I., Filmann N., Yurdaydin C. et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation // *J Hepatol*. 2012 Ja. Vol. 56(1). P. 115–22.
 52. Niro G.A., Smedile A. Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection // *Curr Infect Dis Rep*. 2012 Feb. Vol. 14(1). P. 9–14.
 53. Pan C., Zhang H., Pang Q., et al. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine or lamivudine use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to the infants // *Hepatology*. 2012. Vol. 56(S1). P. 368A.
 54. Pan C.Q., Duan Z.P., Bhamidimarri K.R., et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 10(5). P. 452–459.
 55. Paterlini P., Gerken G., Nakajima E. et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary livers cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen // *N Engl J Med*. 1990. Vol. 323. P. 80–85.
 56. Perillo R., Buti M., Durand F., et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B // *Liver Transplantation*. 2013. Vol. 19. P. 887–895.
 57. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (обновленная версия от 31.07.2013 на <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
 58. Rjckborst V., Hansen B.E., Cakaloglu Y., Ferenci P., Tabak F., Akdogan M., et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*. 2010. Vol. 52. P. 454–461.
 59. Rjckborst V., Hansen B.E., Ferenci P., Brunetto M.R., Tabak F., Cakaloglu Y., et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a // *J Hepatol*. 2012. Vol. 56. P. 1006–1011.
 60. Sanchez-Tapias J.M., Costa J., Mas A., et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. P. 1848–56.
 61. Sheu J.C., Huang G.T., Shih L.N. et al. Hepatitis C and B virus in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 1992. Vol. 103. P. 1322–1327.
 62. Steinberg J.L., Yeo W., Zhong S. et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumors: precore/core mutation may play an important role // *J Med Virol*. 2000. Vol. 60, N3. P. 249–255.
 63. Tan H.H., Lui H.F., Chow W.C. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy // *Hepatol Int*. 2008. Vol. 2(3). P. 370–375.
 64. Teperman L., Spivey J., Poordad F., Schiano T., Bzowej N., Pungpapong S., et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIg post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results // *J Hepatol*. 2010. Vol. 52. P. S12–S13.
 65. Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver trans-plants // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 494–499.
 66. Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M., et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J Viral Hepat*. 2009. Vol. 16. P. 94–103.
 67. Weinbaum C.M., Williams I., Mast E.E., et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection // *MMWR Recomm Rep*. 2008. Vol. 57(RR-8). P. 1–20.
 68. WHO position paper on Hepatitis B vaccines October 2009 / World Health Organization // Summary of Key Points, №1.
 69. Wiegand J., Hasenclever D., Tillmann H.L. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence // *Antivir Ther*. 2008. Vol. 13. P. 211–220.
 70. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> / Accessed November 1, 2012.
 71. Xu W.M., Cui Y.T., Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M., et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection.
 72. Yang Y.B., Li X.M., Shi Z.J. et al. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report // *World J Gastroenterol*. 2004. Vol. 10. №6. P. 2305–2306.
 73. Yuen M.F., Wong D.K., Sablon E., et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology*. 2004. Vol. 39. P. 1694–701.

Абдоминальная боль: проблемы диагностики и лечения



Анохина Г.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования П.Л. Шупика, г. Киев

Боль – это сторожевой пес здоровья.

Боль в животе – одна из самых распространенных жалоб при обращении к врачу общей практики. Часто боль в животе является признаком острого, угрожающего жизни заболевания, требующего быстрой диагностики и экстренного вмешательства. Боли в животе могут сопровождать чрезвычайно большое число заболеваний. Наиболее частой причиной болей в брюшной полости является одна из трех обширных нозологических групп:

- **заболевания органов брюшной полости** (в том числе и острые, требующие срочного хирургического вмешательства);
- **иррадирующие боли при заболеваниях, локализующихся вне брюшной полости** (это т.н. псевдоабдоминальный синдром – симптомокомплекс, включающий проявления, напоминающие клиническую картину «острого живота», но формирующийся патологией других органов – сердце, легкие, плевра, эндокринные органы, интоксикации, некоторые формы отравлений и др.);
- **системные заболевания.**

Частой причиной боли при заболеваниях органов брюшной полости является: **спазм гладкой мускулатуры** полых органов и выводных протоков – пищевода, желудка, кишечника, желчного пу-

зыря, желчевыводящих путей, протоков поджелудочной железы и др.;

- **растяжение стенок полых органов и натяжение их связочного аппарата;**
- **ишемические или застойные нарушения кровообращения в сосудах брюшной полости** (спазм, атеросклеротическое, врожденное или другого происхождения стенозирование ветвей брюшной аорты, тромбозы и эмболии мезентериальных сосудов, застой в системе воротной и нижней полой вены, нарушения микроциркуляции и др.);
- **структурные изменения и повреждения органов** (язвообразование, воспаление, некроз, опухолевый рост);
- **перфорация, пенетрация и переход воспалительных изменений на брюшину (перитонеальная боль).**

Часто в развитии абдоминальной боли принимает участие сочетание нескольких механизмов: одни участки полого органа находятся в состоянии сокращения, а другие – растягиваются; те или иные изменения внутренних органов сопровождаются изменениями сосудов, структурных изменений органов и т.д.

Основными воздействиями, к которым висцеральные болевые

волокна чувствительны, являются растяжение или нарушение стенки кишечника. Нервные окончания волокон, отвечающих за боль в полых органах (кишечник, желчный пузырь, мочевой пузырь), локализируются в мышечных слоях. В паренхиматозных органах (печень, почки, селезенка) нервные окончания находятся в их капсуле и отвечают на ее растяжение при увеличении объема органа. Брыжейка, париетальная плевра и перитонеальная выстилка задней стенки брюшной полости чувствительны к боли, тогда как висцеральная плевра и большой сальник – нет. Для появления боли скорость нарастания напряжения должна быть достаточно большой. Постепенное же нарастание напряжения, например, такое как при опухолевой обструкции желчевыводящих путей, может долго протекать безболезненно. Воспаление и ишемия также способны вызывать висцеральную боль, при этом воспаление может повышать чувствительность нервных окончаний и снижать порог чувствительности к боли от других стимулов. В механизмах возникновения и прогрессирования боли при воспалении участвуют многие биологические активные вещества (брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины и др.).

Этапы формирования болевого ощущения



Хроническая абдоминальная боль

Абдоминальная боль – самый частый симптом гастроэнтерологических заболеваний, имеющий характерные клинические проявления, специфические причины и механизмы развития. Абдоминальная боль – это физическое страдание и тяжелая стрессовая ситуация в жизни больного, существенно снижающая качество его жизни. Поэтому главной задачей представляется своевременная и правильная оценка болевого синдрома с целью оказания адекватной помощи пациенту. Реакция на боль индивидуальна и зависит от влияния многих факторов, из которых основное значение имеют локализация, степень повреждения тканей, конституциональные особенности нервной системы, эмоциональное состояние пациента в момент нанесения болевого раздражения. Болевые рецепторы полых органов брюшной полости локализуются в мышечной и серозной оболочках, паренхиматозных органах – в капсуле и брюшинном покрове.

В практике врача гастроэнтеролога, терапевта преобладают паци-

енты с висцеральной, иррадиирующей и психогенной болью.

Висцеральная боль. Источником висцеральной боли происхождения служат полые органы желудочно-кишечного тракта. Она обычно бывает плохо локализованной, однако ощущается преимущественно в области средней линии живота. Последнее связано с тем, что полые органы пищеварения получают двустороннюю иннервацию.

Висцеральные болевые волокна чувствительны главным образом к механическим стимулам: натяжению брюшины, растяжению (с достаточно быстрым нарастанием внутрипросветного давления) или сильному мышечному сокращению стенки полого органа. Нарушение моторики (спазм) выступает в качестве универсального патофизиологического механизма, присущего заболеваниям органов пищеварения различной природы. Висцеральная боль вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и может быть результатом как органических, так и функциональных заболеваний.

Благодаря большому количеству синапсов между нейронами нередко возникает двойная иннервация, лежащая в основе иррадиирующего характера боли. Под последней понимают отражение болевых ощущений при интенсивном висцеральном импульсе в области зон повышенной кожной чувствительности, в месте проекции других органов, иннервируемых тем же сегментом спинного мозга, что и вовлеченный орган. Боль обычно носит тупой, спастический, жгучий характер, не имеет четкой локализации. Она нередко сопровождается разнообразными вегетативными проявлениями: потливостью, беспокойством, тошнотой, рвотой, бледностью.

Для более точной локализации болей в животе передняя брюшная стенка делится на четыре квадранта живота. При этом обычно боли, которые вызываются воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, четко локализуются в конкретном квадранте живота и связаны с теми органами, которые в этой области находятся. Заболевания, которые сопровождаются висцеральной болью, чаще всего имеют нечеткую локализа-

цию в основном в средней части живота, в эпигастральной области, вокруг пупка и в гипогастриальной области.

Боли в эпигастральной области развиваются при заболеваниях пищевода, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря; **боли в правом верхнем квадранте** возникают при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря. **В левом верхнем квадранте** живота обычно боль ассоциируется с заболеванием селезенки, с язвенной болезнью, с гастритом, с воспалением поджелудочной железы, с формированием кисты поджелудочной железы, при осложненном хроническом панкреатите. **Боль в околопупочной области** обычно возникает при функциональных и воспалительных заболеваниях тонкой кишки, при нарушениях мезентерального кровообращения.

В правом нижнем квадранте наиболее часто боли возникают при аппендиците, воспалительных заболеваниях слепой кишки, при воспалении дивертикула Меккеля, при ущемлении паховой грыжи, при правосторонней почечной колике и при заболеваниях органов малого таза. **В левом нижнем квадранте** в основном при дивертикулёзе и раке сигмовидной кишки, при воспалительных заболеваниях кишки, при ущемлении паховой грыжи, заболеваниях органов малого таза.

По характеру следует выделить постоянную и схваткообразную боль.

Постоянная боль усиливается, ослабевает, но никогда полностью не проходит. Она в основном характерна для воспалительных заболеваний органов брюшной полости: гастрит, холецистит, панкреатит.

Схваткообразная боль обычно сопровождается приступами, которые могут многократно повторяться и быть одинаково независимы от локализации поражения. В основном характерны для заболеваний кишечника, желчной колики, почечной колики.

Такие субъективные характеристики боли, как жгучая, тупая, ноющая часто имеют субъективную психоэмоциональную окраску и не могут точно охарактеризовать интенсивность боли и степень повреждения. Эпизодические кратковременные боли характерны для функциональных нарушений. Умеренные боли, которые продолжаются более трех месяцев, характерны для хронической боли при хронических заболеваниях органов брюшной полости.

Отраженная боль. Большое значение в диагностике имеет иррадиация боли или отраженная боль. Она играет большую роль в дифференциальной диагностике. Примером может служить иррадиация боли в правую половину шеи, в правое надплечье, в правую лопатку при заболеваниях желчного пузыря; в область сердца и левую половину грудной клетки при заболеваниях желудка и поджелудочной железы; иррадиация боли в поясницу при патологии поджелудочной железы.

Экстраабдоминальные боли – это иррадиация боли в брюшную полость при заболеваниях других органов. Причиной таких болей могут быть инфаркт миокарда (брюшная форма инфаркта миокарда), пневмония, плеврит, перикардит, заболевания позвоночника.

Психогенная боль – возникает при отсутствии висцеральной или соматической причин, или же последние играют роль пускового или предрасполагающего фактора. В группе пациентов с болью в животе неуточненной этиологии большую часть составляют больные с функциональной абдоминальной болью, которая сопровождает практически все функциональные заболевания пищевого канала.

Особое место в ее возникновении принадлежит депрессии. Тесная связь депрессии с хронической абдоминальной болью объясняется общими биохимическими процессами, и в первую очередь недостаточностью серотонинергических механизмов. Основные признаки данного вида боли: дли-

тельность, монотонность, диффузный характер и сочетание с болями другой локализации (головная боль, боль в спине, во всем теле), отсутствие эффекта от лечения. Такой тип боли характерен для больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Согласно статистическим данным каждый 3-4 пациент, обращающийся по поводу абдоминальной боли к врачу общей практики, страдает функциональным заболеванием органов пищеварения.

Согласно **Римским критериям III, функциональная боль** – хроническая абдоминальная боль, которая беспокоит пациента не менее 3 месяцев, периодически ослабевая и усиливаясь, и не находит объяснения при самом тщательном обследовании больного. Функциональная боль в животе носит диффузный характер, может быть различной интенсивности, в зависимости от психоэмоционального фона пациента. Как правило, эта боль не имеет четкой локализации, связи с приемом пищи, положением тела. Очень часто сочетается с диспепсическими симптомами (отрыжкой воздухом, тошнотой, рвотой, вздутием живота), различными нарушениями стула, головной болью, повышенной потливостью, побледнением и похолоданием конечностей и др. Описывая свои болевые ощущения, пациенты тщательно детализируют боль, часто придают им драматическую окраску.

Функциональная боль редко возникает ночью и будит пациентов, однако из-за боли пациенты часто не могут заснуть. Боль может возникнуть в любое время дня, чаще утром или днем, во время активности больного, нередко провоцируется эмоциональными факторами. Независимо от характера боли, особенностью болевого синдрома при функциональных заболеваниях является стихание его во время сна, отдыха, отпуска.

Клиника функциональных заболеваний неспецифична, со множеством жалоб различного харак-



тера. При большой вариабельности и нередко достаточно интенсивных субъективных симптомах, абдоминальная боль – основной симптом, вызывающий тревогу у пациента. Боль при различных функциональных заболеваниях является одним из основных симптомов.

В основе механизма функциональной абдоминальной боли лежит нарушение моторной функции пищевого канала. Функциональная боль возникает при нарушении тонуса желудка или кишечника и воспринимается как тупая или спастическая. Боль возникает в ответ на ритмические или постоянные мышечные сокращения, спазмы полых органов пищеварения. Другой механизм возникновения боли связан с растяжением желудка и кишечника газом, содержимым, а также с изменением рецепторной висцеральной чувствительности пищевого канала.

С точки зрения патофизиологии функциональная боль может быть висцеральной или психогенной. Parietalная боль и отраженная боль не характерна для функциональных заболеваний. Основной причиной возникновения

абдоминальной боли у больных с функциональными заболеваниями является **висцеральная гиперчувствительность**. В отличие от здоровых людей, больные с функциональными болезнями воспринимают обычные периферические раздражители, обусловленные физиологической перистальтикой кишечника, как болевые ощущения. Боль и неприятные ощущения у больных с функциональными заболеваниями возникают при более низком пороге возбудимости, чем у здоровых людей.

В формировании функциональной боли особая роль принадлежит нарушениям нейрогуморальной регуляции на оси мозг – пищевой канал. В патогенезе висцеральной гиперчувствительности немаловажную роль играет нарушение баланса нейромедиаторов и регуляторных пептидов, таких как серотонин, холецистокинин, мотилин, эндогенные опиаты, эндорфины. Данные медиаторы, наряду с центральной нервной системой, регулируют основные функции пищевого канала. Нарушение продукции тех или иных медиаторов снижает порог болевых ощущений

и ведет к появлению боли. Висцеральная гиперчувствительность является первичным механизмом, формирующим возникновение и интенсивность болевого синдрома при функциональных расстройствах.

О психогенной природе абдоминальной боли свидетельствует четкая патофизиологическая связь функциональных заболеваний и нарушений психоэмоциональной сферы у пациентов. Клиническими особенностями психогенной боли является прекращение или уменьшение ее в условиях стабильного психоэмоционального фона, отсутствие во время сна, положительный эффект от применения психотропных препаратов. Психогенная боль, как правило, тупая, ноющая, крайне редко бывает острой, сопровождается большим количеством дополнительных психоэмоциональных и вегетативных симптомов. Функциональные расстройства с синдромом хронической абдоминальной боли не прогрессируют, не приводят к развитию осложнений, фатальным последствиям или инвалидности больных, имеют благоприятный

прогноз в отношении жизни пациента.

Все функциональные болезни пищевого канала объединяют одинаковые особенности. Эти заболевания не сопровождаются морфологическим повреждением органов и тканей, не приводят к осложнениям со стороны пищевого канала и других органов. Течение функциональных болезней, как правило, не имеет прогрессирующего течения, с увеличением тяжести последующих обострений, носит волнообразный рецидивирующий характер. Толчком для очередного обострения заболевания являются психоэмоциональные факторы, стрессы, физическое переутомление.

Длительная, часто рецидивирующая психогенная боль, которая беспокоит пациента в течение многих лет, является патологическим состоянием и изменяет привычный образ жизнедеятельности, требует постоянной медикаментозной коррекции и существенно ухудшает качество жизни пациентов. Больные с функциональной болью в животе представляют собой акцентуированные личности. Редко бывают удовлетворены результатами обследования и констатацией факта отсутствия каких-либо органических заболеваний. Это заставляет больных снова и снова обращаться к врачам различных специальностей с целью поиска органического субстрата своего заболевания.

Больные с функциональной болью крайне настороженно относятся ко всем видам медицинского обследования, тем более к назначенным видам лечения. Часто неудовлетворенность лечением, отсутствие клинического эффекта от терапии приводят к депрессиям, раздражительности, что еще больше усугубляет течение заболевания. В поисках облегчения больные вновь ищут новые клиники и новых врачей, готовы принимать любые виды лечения, в том числе так называемые нетрадиционные.

Функциональная боль – это диагноз исключения, который ста-

вится только в том случае, когда проведена всесторонняя клиническая и инструментальная диагностика пациента и полностью исключена какая-либо органическая патология.

Для правильной оценки боли в животе очень важен подробный опрос пациента о характере боли, истории возникновения и развития болевых ощущений. Очень важно сразу выявить симптомы, не характерные для функциональной боли, так называемые «**симптомы тревоги**», указывающие на наличие органического заболевания. К таким клиническим проявлениям относятся:

- начало заболевания в возрасте после 50 лет;
- ночная боль;
- наличие крови в кале;
- немотивированное снижение массы тела;
- лихорадка, субфебрилитет;
- отклонения от нормы, выявленные при объективном осмотре пациента (изменение окраски кожи, высыпания, увеличение лимфоузлов, деформация суставов, гепатомегалия, спленомегалия, отеки и др.);
- любые изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови (положительная реакция на скрытую кровь в кале, анемия, лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов, гематурия, гипербилирубинемия, гипергликемия и т.д.);
- органические изменения, выявленные при инструментальных методах исследования (нарушение морфологической структуры органов, обнаружение конкрементов различной локализации, дивертикулов, кист, объемных образований, язв и т.д.).

Боль в животе в той или иной степени связана с пищей. Связь боли с приемом пищи оценивается в трех направлениях: по времени появления, по составу пищи и ее количеству. Как известно, боли подразделяются на ранние, возникающие сразу после еды, и поздние, которые появляются через

1-1,5 часа после еды, что служит стандартом различия клиники гастрита, язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки. Интенсивные боли, постоянно возникающие во время еды, служат достаточно надежным признаком ишемического колита.

Абдоминальная боль тесно связана с составом пищи. Жирная пища стимулирует билиопанкреатические боли, острая вызывает боли при рефлюкс-эзофагите, пептической язве. Молочные продукты могут провоцировать боли в мезогастррии, сопровождающиеся вздутием живота и диареей при дисахаридазной ферментативной недостаточности, а мучные продукты вызывают аналогичные проявления при целиакии. Низкая толерантность к нагрузке, связанной с объемом пищи, появление боли при приеме небольших порций должны насторожить врача в отношении ишемического колита, ахалазии кардии, стеноза привратника.

Лечение больных с хронической абдоминальной болью

Проблема рационального лечения больных с хронической абдоминальной болью в гастроэнтерологии имеет свои особенности. Прежде всего надо устранить причину боли и провоцирующие факторы. На решение этой задачи потребуется определенное время, а в некоторых случаях решить этот вопрос в полном объеме не представляется возможным, например, при ишемическом колите, дивертикулезе и др. Боль в животе – это не только свидетельство физического страдания, но и тяжелейшая психоэмоциональная, стрессовая ситуация в жизни больного, которая существенно снижает качество его жизни и нарушает трудоспособность. Нельзя допускать ситуаций, при которых пациент длительно испытывает боли и ждет, пока определят их причину и назначат лечение. В первую очередь мы должны избавить пациента от страданий и назначить симптоматическую те-



Бускопан®

Направленное действие в лечении боли в животе



- **Действие наступает через 30 минут**
- **Направленное действие**
- **Натуральная основа**

Показания к применению

- спазм желудочно-кишечного тракта
- спазм мочеполового тракта
- спазм и дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 6 лет:
по 1-2 таблетки 3-5 раз в день или
по 1-2 суппозитория 3-5 раз в сутки,
ректально.

Побочные действия

Редко

- сухость во рту
- тахикардия
- дисгидроз
- задержка мочи

Противопоказания

- повышенная чувствительность к гиосцин бutilбромиду или любому другому компоненту препарата

- миастения гравис
- мегаколон
- дети до 6 лет

Особые указания

Следует с осторожностью назначать препарат во время беременности, особенно в первом триместре

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией

рапию боли, выбрав наиболее эффективное и безопасное средство для ее купирования.

Универсальным патофизиологическим эквивалентом хронической боли в животе служит спазм гладких мышц стенки желудочно-кишечного тракта, пищевода, желчных и панкреатических протоков. Это объясняет особенности выбора препаратов первой ступени для обезболивания. Именно спазмолитические препараты прочно удерживают лидирующие позиции при лечении боли слабой и средней интенсивности.

Современные спазмолитические препараты представлены различными группами лекарственных средств, которые способны воздействовать на разные стороны механизма спастического сокращения гладкой мускулатуры органов пищеварения.

По механизму действия спазмолитики подразделяются на два класса:

- **Миотропные спазмолитики**, напрямую влияющие на биохимические процессы в гладкомышечных клетках, либо избирательно действующие на отдельные гладкомышечные органы.
- **Нейротропные спазмолитики**, нарушающие передачу нервных импульсов в вегетативных ганглиях или окончаниях вегетативных нервов.

Оба класса спазмолитических препаратов относятся к древнейшим лекарственным средствам,

ведущим свою родословную от алкалоидов снотворного мака и красавки обыкновенной, белладонны или сонной одури, применявшихся еще во времена Гиппократов. Среди современных миотропных спазмолитиков «родственниками» снотворного мака являются полусинтетические производные его алкалоида изохинолина – папаверина гидрохлорид и дротаверин. Среди нейротропных спазмолитиков из группы холинолитиков сегодня в мире широко применяется **Бускопан (гиасцина бутилбромид)** – препарат естественного происхождения.

Бускопан относится к числу высокоселективных холиноблокаторов, избирательно подавляющих высвобождение ацетилхолина в области периферических окончаний мускариновых рецепторов 1 и 3 типов, которые локализируются преимущественно в стенке желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря и билиарных протоках. Одновременно Бускопан оказывает ганглиоблокирующее действие, подавляя высвобождение ацетилхолина в спинальных ганглиях, и потому является одним из наиболее мощных спазмолитиков, доказавших свою эффективность по результатам мета-анализа многочисленных мультицентровых контролируемых исследований.

Отличительной особенностью Бускопана является его направленно избирательное действие. Он расслабляет только спазмированные участки желудочно-кишечного

тракта и не влияет на клетки, находящиеся в физиологическом или расслабленном состоянии. Свидетельством избирательности действия Бускопана является высокое содержание препарата в гладкой мускулатуре, превышающее его концентрацию в плазме крови. Для Бускопана характерны быстрое наступление спазмолитического действия (через 20-30 минут после приема внутрь), обезболивающий эффект сохраняется в течение 6 часов. Помимо устранения спазма, Бускопан способствует нормальному продвижению содержимого по желудочно-кишечному тракту.

Существенным преимуществом Бускопана является его низкая биодоступность – лишь небольшое количество препарата попадает в системный кровоток. Для Бускопана этот показатель составляет 1%. С низкой биодоступностью связана минимальная выраженность системных эффектов препарата. По этому показателю Бускопан выгодно отличается от дротаверина, биодоступность которого составляет 25-91%, что обеспечивает выраженное системное действие. Бускопан не проникает через гематоэнцефалический барьер и лишен выраженного атропиноподобного системного действия. Препарат выпускается как в таблетках, так и в свечах. При применении спазмолитика в свечах обезболивающий эффект наступает через 8-10 минут. Рекомендуемые дозы Бускопана составляют 1-2 таблетки или 1-2 свечи 3-5 раз в день. ■

Список литературы

1. Баранская Е. К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. 2005. № 14.
2. Вилей Дж. Оценка и значение боли в животе. Глава 1. В кн.: Дж. Хендерсон. Патофизиология органов пищеварения. СПб: Невский диалект, 1997. 275 с.
3. Ливзан М. А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии // Медицинский совет. 2010. № 3-4. С. 68-70.
4. Шульпекова Ю. В., Ивашкин В. Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. 2008. № 9. С. 12-16.
5. Brandt L. J., Chey W. D., Foxx-Orenstein A. E., Schiller L. R., Schoenfeld P. S., Spiegel B. M., Talley N. J., Quigley E. M. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // Am J Gastroenterol. 2009, Jan; 104, Suppl 1: S1-S35.
6. Camilleri M. Review article: new receptor targets for medical therapy in irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2010, Jan; 31 (1): 35-46.
7. Camilleri M. Evolving concepts of the pathogenesis of irritable bowel syndrome: to treat the brain or the gut // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009, Apr; 48, Suppl 2: S46-48.
8. Drossman D. A. Severe and refractory chronic abdominal pain // Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, vol. 6, № 9, pp. 978-982.

Дерматологические симптомы цирроза печени: значимость междисциплинарной проблемы



РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Яковлев А.Б.
РМАПО, г. Москва

Печень – многофункциональный орган, выполняющий ряд жизненно важных функций. Жизнь без этого органа так же невозможна, как без сердца и легких. Различные авторы называют различные функциональные характеристики печени, «соответствующие» специальностям этих авторов: для гастроэнтеролога печень – преимущественно орган, являющийся частью пищеварительного тракта, для эндокринолога – самая крупная в организме железа, для гематолога – орган кроветворения (у плода), для иммунолога – орган ретикулоэндотелиальной системы. Отсюда понятно, что печень обладает совершенно уникальным набором внешне напрямую не связанных между собой функций.

Печень взрослого человека весит около 1,5 кг. Она покрыта тонкой прочной соединительнотканной оболочкой – глиссоновой капсулой [1]. Большая часть печени располагается в правой стороне туловища. Печень проецируется на переднюю брюшную стенку надчревной области. Верхняя граница печени в норме начинается в 10-м межреберье справа по средней подмышечной линии. Отсюда она круто поднимается кверху и медиально. По правой сосковой линии граница печени может достигать в норме 4-го межреберья. Далее граница печени опускается влево, пересекает грудину несколько выше основания мечевидного отростка, верхняя граница печени доходит до середины расстояния между левой грудинной и левой сосковой линией.

Нижняя граница печени также начинается в 10-м межреберье справа, но идет наискосок и меди-

ально, пересекает 9-й и 10-й реберные хрящи справа, идет по области над чревьем наискосок влево и вверх, пересекает реберную дугу на уровне 7-го левого реберного хряща и в 5-м межреберье соединяется с верхней границей [2]. Расположение нижней границы печени – одна из наиболее важных клинических характеристик ее размера. В норме она определяется ниже края реберной дуги справа, выступ должен быть не более чем 2 см.

Печень состоит из 2-х главных долей, правая доля значительно крупнее левой. Нижняя поверхность печени называется висцеральной и соприкасается с некоторыми частями ЖКТ и правой почкой. Верхняя поверхность печени гладкая, непосредственно прилежит к диафрагме. На нижней поверхности печени имеется короткая глубокая поперечная борозда – ворота печени.

Относительная массовая доля печени неодинакова в различные периоды жизни человека: у новорожденного печень занимает большую часть брюшной полости, а масса составляет 1:20 массы тела; у взрослого масса печени – 1:50 массы тела, а ее скелетотопия соответствует описанной выше [2].

Печень состоит из паренхимы, формируемой гепатоцитами, и соединительнотканной стромы. Гепатоциты – функциональные клетки печени, выполняющие не менее 500 различных функций – от накопительных (гликоген) до детоксицирующих (глюкуроид).

Уникальность печени как органа состоит еще и в том, что она является одновременно экзокринной и эндокринной железой. Эндокринный секрет поступает из печени непосредственно в кровоток, а экзокринный представляет собой желчь. Последняя поступает в пече-

ночный проток, желчный пузырь, двенадцатиперстную кишку (ДПК). Общий желчный проток (ductus choledochus) открывается в ДПК, формируя фатеров сосок. За 1 сут. в кишку поступает от 0,5 до 1 л желчи, динамика ее поступления определяется пищеварительной необходимостью. Если такой необходимости нет, желчь депонируется в желчном пузыре [2].

Желчь содержит желчные пигменты (билирубин), соли желчных кислот, белки, холестерин, кристаллоиды тканевой жидкости. Основная функция желчи заключается в эмульгировании пищевых жиров, что является подготовкой к ферментативному воздействию. В норме количество желчного пигмента – билирубина в крови невелико: его общее количество не должно превышать 20 мкмоль/л, а количество билирубина, определяемого прямой диазореакцией (метод Ендрашека), – не более 3,4 мкмоль/л [3]. Последний представляет собой глюкуронид билирубина. Так называемый «непрямой» билирубин – это желтый пигмент, связанный с белками крови, не прошедший детоксикацию в печени. Небольшое количество токсичного «непрямого» билирубина в крови не приводит к нарушению общего гомеостаза.

Заболевания печени неминуемо сказываются на состоянии кожи и ее придатков. При этом возникают симптомы, оценка которых даже при отсутствии специальных исследований позволяет поставить точный диагноз и направить лечебный процесс в нужном направлении. Одним из таких серьезных заболеваний является цирроз печени.

Необходимо различать 2 процесса, в исходе которых орган теряет большую часть специфических для него функций. Потеря этих функций происходит в результате гибели специализированных элементов органов, в данном случае гепатоцитов, и замещения их соединительной

тканью. Эти 2 процесса – цирроз и фиброз.

Фиброз – процесс неактивный, представляющий собой рубцовые изменения в каком-либо органе; однажды возникнув, например, вследствие абсцесса, фиброз заполняет недостающую структуру органа, хотя и является в функциональном смысле несостоятельным. Опасности данный процесс не представляет, так как не является активным, не прогрессирует.

Цирроз – это активный процесс замещения функционально-специализированной ткани соединительной, уже не выполняющей специализированных функций. Основная опасность цирроза – в его неуклонном прогрессировании, сопровождающемся гибелью функциональных элементов органа – гепатоцитов. Уникальность печени как органа состоит еще и в том, что она обладает выраженными регенераторными возможностями, способна восстановить часть утраченных долек. Именно эта способность к регенерации утрачивается при циррозе. Поврежденные гепатоциты регенерируют медленнее, чем происходит их замещение соединительной тканью.

Причины цирроза сводятся к действию ряда агентов, активность которых превосходит адаптационные возможности органа [4–6].

В основу патогенетической классификации цирроза печени положен принцип учета портальной гипертензии, развития цирроза в результате предшествующих некроза гепатоцитов, длительного застоя желчи. В соответствии с этой клинко-морфологической классификацией различают циррозы печени: портальный, постнекротический, билиарный, смешанный.

Портальный цирроз – наиболее часто встречающийся вид цирроза печени (до 40% всех случаев). Свое название этот вид получил из-за часто развивающейся гипертензии в системе воротной

вены печени. По клинической классификации ВОЗ, это цирроз микронодулярный, а его причинами часто бывают алкогольная интоксикация, жировой гепатоз, патологические состояния с белково-витаминной недостаточностью; могут иметь значение и инфекционные поражения, например, болезнь Боткина [7]. Еще один синоним портального цирроза – септальный, поскольку для него характерно образование соединительнотканых перегородок, фрагментирующих дольки печени. Из общеклинических симптомов для портального цирроза характерны слабость, потеря аппетита, боли в области правого подреберья, чередование запоров и поносов, вздутие живота. Печень пальпируется в 85% случаев, селезенка – в 40% случаев. Желтуха развивается в начале процесса только у 12% больных. Увеличение печени на ранних стадиях цирроза может никак не проявляться клинически, и о неблагополучии свидетельствует только увеличение размеров органа. Постепенно консистенция печени становится более плотной, ее поверхность – бугристой, а увеличение размера может смениться уменьшением. Спленомегалия появляется позднее, чем гепатомегалия [7].

Очень быстро при портальном циррозе развиваются застойные явления в различных венозных бассейнах: на эзофагогастродуоденоскопии определяются варикозное расширение вен пищевода (из которых временами возможны кровотечения), вен передней брюшной стенки («голова Медузы», рис. 1), переполнение геморроидальных узлов [7]. Вследствие застоя происходит пропотевание жидкой части плазмы крови в брюшную полость, и формируется асцит, иногда достигающий значительных размеров. На нижних конечностях развиваются массивные отеки. Появление асцита всегда указывает на наличие печеночно-клеточной недостаточности.



Рисунок 1. «Голова Медузы»



Рисунок 2. Эксориации при кожном зуде

Ведь помимо застойных явлений выводу жидкости в ткани способствует нарушение синтеза альбумина. Этот момент в сочетании с задержкой натрия приводит к понижению внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления. Задержка натрия обусловлена повышенным синтезом альдостерона и снижением его инактивации при циррозе.

Постнекротический цирроз составляет до 30% всех циррозов и по классификации ВОЗ соответствует макронодулярному циррозу. В большинстве случаев эта форма цирроза возникает в исходе вирусных гепатитов, вследствие чего он также получил название «постгепатитный». Другие причины этой формы цирроза – гепатотоксические яды. Под действием всех этих факторов происходит некроз паренхимы печени, а вслед за массивными некрозами наступает коллапс сохранившейся стромы. Коллабирующая строма превращается в рубцы, между которыми сохраняются участки печеночной ткани. Поскольку регенераторная способность печени какое-то время сохраняется, между прослойками соединительной ткани образуются крупные узлы функционально все еще состоятельной печеночной паренхимы [7]. Но, к сожалению, для этой формы цирроза характерно быстрое прогрессирование заболевания, и признаки печеночно-клеточной недостаточности быстро выступают на первый план: боли в правом

предреберье, диспептические расстройства. Желтуха развивается у большинства больных и протекает волнообразно. Часто присоединяются астено-вегетативные нарушения. Если для портального цирроза характерно медленное прогрессирование асцита, то при постнекротическом циррозе асцит имеет волнообразное течение и на ранних стадиях может даже какое-то время самостоятельно разрешаться [7, 8].

Билиарные циррозы составляют 5–10% всех циррозов печени. Различают первичный и вторичный билиарный цирроз. Первичный билиарный цирроз – воспалительное аутоиммунное заболевание междольковых и септальных желчных протоков. Желчные протоки постепенно разрушаются под воздействием вирусов, лекарств, других интоксикантов; это состояние ведет к дуктопении, персистирующему холестазу, прогрессирующей печеночной недостаточности. Таким образом, в основе первичного билиарного цирроза лежит внутрипеченочный холестаз. Этой формой цирроза чаще болеют женщины в возрасте 40–60 лет, интенсивный показатель составляет 4–15 случаев на 105 населения. Средняя продолжительность жизни пациентов с клиническими проявлениями – 7–10 лет [8]. Вторичный билиарный цирроз возникает при холангитах, врожденных дефектах строения желчных путей, при наличии различных

длительно существующих препятствий для оттока желчи (камень, рубец, новообразование). Соединительная ткань развивается вокруг желчных канальцев и по периферии печеночных долек, вследствие чего возникают так называемые «ложные дольки». В основе вторичного билиарного цирроза лежит внепеченочный холестаз.

Общеклинические симптомы билиарного цирроза определяются холестазом. Характерны желтуха, кожный зуд, стеаторея, остеопороз, кровоточивость. В клинически выраженных случаях развивается портосистемная энцефалопатия [8].

Кожный зуд, хотя и может иметь место при любых поражениях печени, особенно мучителен именно при билиарном циррозе. Иногда его интенсивность можно сравнить с зудом при лимфоме кожи или при тяжелом течении атопического дерматита. Зуд доводит больного до иступления, иногда до суицида [8]. Отличительной особенностью кожного зуда при печеночной недостаточности является наличие только вторичных элементов – эксориаций (расчесов), в то время как первичные элементы всевозможных высыпаний, характерных для большинства зудящих дерматозов, отсутствуют (рис. 2). Нет папул, везикул, бугорков, лишь иногда встречаются уртикарии.

Функциональная характеристика цирроза печени любого

происхождения включает следующие параметры [4, 9]:

Печеночно-клеточная недостаточность:

- компенсированная (только изменение показателей нагрузочных проб, уровень билирубина – <34 мкмоль/л, протромбиновое время (ПТВ) – 1–4 с., уровень альбумина – >35 г/л);
- субкомпенсированная (уровень билирубина – 35–50 мкмоль/л, уровень альбумина – 28–35 г/л, ПТВ – 4–6 с.);
- декомпенсированная (уровень альбумина – <28 г/л, уровень билирубина – >51 мкмоль/л, ПТВ – >6 с.).

Портальная гипертензия:

- умеренная;
- резко выраженная.

Для цирроза характерна внутривенная форма портальной гипертензии.

Активность цирроза:

- неактивный;
- активный (степень умеренная, выраженная).

Асцит:

- нет;
- мягкий;
- напряженный.

Энцефалопатия:

- нет;
- легкая (1–2 степень);
- тяжелая (3–4 степень).

Гибель клеток и тканей со столь огромным функциональным набором (как уже было отмечено, не менее 500), каким обладает печеночная ткань, и определяет все разнообразие кожной симптоматики, проявляющейся у больного с циррозом печени.

Желтуха и кожный зуд являются неотъемлемыми симптомами цирроза печени. Оттенки желтизны могут варьировать в широких пределах – от бледно-желтого, до желто-красного. Существует даже понятие «субиктеричность», когда желтушность субъективно едва угадывается; признак хорошо определяется на склерах. Желтуха становится заметной клинически при билиру-

бинемии не менее 34–36 мкмоль/л (2–3 мг%) [1, 9].

Распределение желтизны по поверхности кожи может быть неравномерным, часто она более выражена на туловище и склерах, а на конечностях – в меньшей степени. В околопупочной зоне часто процедируется острая патология гепатобилиарной системы: при остром холецистопанкреатите здесь возможно появление геморрагий, а при разрыве общего желчного протока – резкое желтое окрашивание. Слабовыраженная желтуха бывает при атрофических формах цирроза.

К кардинальным симптомам цирроза – желтухе и кожному зуду, часто присоединяются другие, имеющие значение не только для верификации диагноза, но и для клинической оценки функционального состояния печени, степени компенсации патологического процесса, а значит, и для прогноза.

В терапевтической истории болезни общая характеристика кожных покровов больного, как правило, не выносится в отдельный status localis. Это один из начальных этапов осмотра пациента. Для портального цирроза характерна темная пигментация кожи, в большей степени открытых ее участков, что связано с отложением в дерме меланина; в свою очередь эти отложения меланина обусловлены повышенным содержанием эстрогенов и стероидных гормонов. Отмечается так называемый землистый цвет лица.

При любой форме цирроза печени происходят изменения волосяного покрова. Из всех придатков кожи волосы, пожалуй, наиболее чувствительны к интоксикации. У больных циррозом печени часто можно обнаружить отсутствие волос в подмышечной области. Повышенное содержание эстрогенов ведет к тому, что даже у мужчин пропадают волосы в области бороды и усов, развивается гинекомастия [5].

Развитие эритемы ладоней – симптом, характерный не толь-

ко для цирроза, но и для любого хронического заболевания печени. Вместе с тем при циррозе «печеночные ладони» являются неотъемлемой частью клинической картины. Кроме эритемы отмечается сглаженность thenar и hypothenar. Этот симптом может наблюдаться не только у больных с циррозом печени, но и при беременности, ревматоидном полиартрите, а также у здоровых подростков [5].

Клиническую картину цирроза печени часто дополняют различные новообразования. Все новообразования, возникающие на этом фоне, являются доброкачественными. Их условно можно разделить на сосудистые, «новообразования накопления» и гиперкератотические.

К сосудистым новообразованиям относятся всевозможные гемангиомы, в первую очередь звездчатые паукообразные гемангиомы, являющиеся едва ли не столь же характерным признаком поражения печени, как «печеночные ладони». Их еще называют «паучками». Они считаются прогностически неблагоприятным признаком. Локализуются эти «паучки» почти исключительно в области оттока верхней полой вены: на лбу, затылке, плечах, передней стенке грудной клетки. Морфологически звездчатые гемангиомы представляют собой точечные, по 1–3 мм, эктазии сосудов темно-красного, вишневого цвета. При витропрессии, слабом нажатии предметным стеклом, особенно при использовании дерматоскопа, можно обнаружить пульсацию центрального сосуда. Механизм их образования, по-видимому, обусловлен рядом медиаторов и гормонов, высвобождающихся в период гибели гепатоцитов. Гепарин является одним из таких гормонов. При гепатопатиях поражаются и артериолы, и венулы [10].

Дифференцировать сосудистые звездочки следует от ангиомоподобных элементов при болезни Рендю-Ослера-Вебера

(телеангиэктазия наследственно геморрагическая), ангиокератом Фабри-Андерсона, Фордайса, паукообразных невусов. Последние представляют собой сосудистые невусы, существуют с раннего детства и не сопровождаются патологией внутренних органов. Столь же безобидна ангиокератома Фордайса, представляющая собой врожденную мальформацию сосудистой стенки. А вот ангиокератома Фабри-Андерсона требует пристального внимания, ибо является смертельным заболеванием [11].

Характерным для цирроза печени, но относительно редким симптомом является синюшный, малиновый или красный язык с выраженной атрофией слизистой и сосочков. Губы тоже становятся красными, как бы лакированными. Этот признак наблюдается при циррозах, но его часто трудно интерпретировать и отличить от других патологических состояний. Так, например, этот признак может быть единственным проявлением начинающегося красного плоского лишая. Кроме того, атрофией и «лакированностью» языка часто сопровождается кандидоз слизистой полости рта, его атрофическая форма. Цианотичность языка, хотя и без выраженной атрофии, может наблюдаться при митральных и смешанных пороках сердца, при которых цирроз печени – не редкость.

В целом сосудистая система сильно страдает при циррозе печени. У таких пациентов развиваются различные варианты ливедо (рис. 3) – своеобразного расширения сосудов кожи: по типу сетки – сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), колец – кольцевидное ливедо (*livedo annularis*), кроны дерева – древовидное ливедо (*livedo racemosa*) [12].

В тяжелых случаях, особенно на стадии постепенного перехода хронического активного гепатита в цирроз, у таких больных на коже туловища и конечностей появляются множественные геморрагии, и хотя это состояние носит название «печеночная пурпура», характер



Рисунок 3. Сетчатое ливедо (*Livedo reticularis*)

геморрагий варьирует от мелких петехий до экхимозов и вибицес. При обнаружении даже мелкоочечных кровоизлияний или кровоизлияний в склеру рекомендуется выполнить общеизвестные клинические приемы оценки состояния сосудистой стенки: «жгута», «щипка», проверить наличие симптома Румпеля-Леде. Иногда сосудистая стенка страдает настолько, что выявляется геморрагический дермографизм [12]. Пациенты могут предъявлять жалобы на частые носовые кровотечения.

«Новообразования накопления» представлены ксантомами и ксантелазмами. Они представляют собой проявления функциональных нарушений липидного обмена. Специфическими для цирроза печени эти новообразования не являются и скорее указывают на предрасположенность к отложению липидов в тканях. Но поскольку нарушения липидного обмена являются неперенным компонентом патогенеза цирроза печени, появление ксантом и ксантелазм уже представляет собой клиническую составляющую синдрома дислипидемии. Своеобразные отложения липидов могут формироваться как на фоне гиперлипидемии, так и при нормоллипидемическом состоянии. Наиболее

частыми вариантами отложения в коже холестерина и липидов являются плоские ксантомы и ксантелазмы [13]. Они представляют собой узелки желтовато-белесоватого цвета размером от 1 до 5 мм округлой или овоидной формы. Отложение липидов происходит в верхних слоях дермы, где находится скопление пенных клеток. Цитоплазмы этих клеток заполнены липидами. Обычно при диагностике стойкой дислипидемии имеют значение множественные плоские ксантомы.

Кроме плоских встречаются также множественные эруптивные ксантомы (рис. 4), представляющие собой более крупные образования – узлы размером 5–8 мм, безболезненные, располагающиеся рассеянно по всему кожному покрову; наибольшее их количество обнаруживается на разгибательных поверхностях конечностей, спине, ягодицах. Часто эти узлы имеют воспалительный венчик вокруг основного элемента [14].

При проведении дифференциальной диагностики при множественных плоских и эруптивных ксантомах следует учитывать не только гиперлипидемические и дислипидемические состояния, но и нозологии, не имеющие прямого отношения к обмену липидов: это различные гематологические заболевания, зачастую тяжелые; состояния, угрожающие жизни (гистиоцитоз X, лейкозы, миеломная болезнь и другие системные заболевания).

Более редкие типы ксантом – туберозные и сухожильные, они никак не коррелируют с циррозом печени.

Гиперкератотические новообразования на коже при циррозе печени могут быть представлены старческими кератомами. Это гиперкератотические новообразования коричневатого цвета размером 1–2 см, возвышающиеся над поверхностью кожи, плотноватые и шероховатые на ощупь. Локализуются они почти исключительно на коже туловища, иногда располагаются по линиям натяжения Лан-



Рисунок 4. Ксантомы эруптивные в области затылка



Рисунок 5. Полосовидная лейконихия

гера. Если этих новообразований немного, то они представляют собой самостоятельную нозологию и отражают лишь склонность кожи к появлению таких новообразований. Если в течение года или даже более короткого периода внезапно произошло массивное толчкообразное высыпание этих кератом в огромном количестве, то такое состояние может быть расценено как синдром Leser-Trelat [15], паранеоплазия, вызванная карциномой ЖКТ. Если же количество кератом медленно увеличивается в течение 3–4 лет, и в конечном итоге к ним присоединяются другие симптомы и кожный зуд, то необходимо обследование печени.

Специалисту можно о многом судить по изменениям состояния ногтей больного. Дело в том, что еще одним компонентом патогенеза цирроза печени является нарушение белкового обмена, в т.ч. и нарушение синтеза кератина. Часто у таких пациентов мы обнаруживаем изменения структуры и цвета ногтей. На эндогенный характер этих изменений указывают их симметричность и множественность. Например, единичные точечные белесоватые пятнышки на одном из ногтей кистей, постепенно продвигающиеся к свободному краю, не только не свидетельствуют о наличии серьезного заболевания, но даже не рассматриваются как патологическое

состояние. Для учета симптома лейконихии (рис. 5) в качестве значимого признака необходимы симметричность, множественность изменений, а также большая площадь поражения. Наиболее типична для токсического (алкогольного) цирроза тотальная лейконихия – симптом хоть и редкий, но вместе с тем четко коррелирующий с тяжестью процесса [5].

Гораздо чаще встречаются неспецифические изменения структуры ногтей:

- онихорексис – трещины свободного края ногтя;
- онихошизис – расслоения ногтя параллельно горизонтальной поверхности;
- точечные углубления (симптом Розенау) по типу псориазических, но в меньшем количестве;
- продольные гребешки ногтей (по типу «реек крыши») – встречаются в норме у людей старческого возраста, а в молодом возрасте – при соответствующих тяжелых заболеваниях;
- гапалонихия (онихомаляция) – своеобразное размягчение ногтевой пластинки вследствие нарушений ее минерализации;
- койлонихия – вогнутые, «ложкообразные» ногти являются вариантом гапалонихии, но в сочетании с другими симптомами (су-



Рисунок 6. Симптом «занозы»

биктеричность склер, землистость лица, «лакированный язык») могут служить критерием выраженной интоксикации и, соответственно, прогностически неблагоприятным признаком.

Патология сосудов ногтевого ложа – частое явление при токсическом гепатите с исходом в цирроз. Часто наблюдается симптом «занозы», splinter symptom – расширение капилляров ногтевого ложа и повышение их проницаемости, проявляющееся в виде тонкой короткой «ниточки», просвечивающей через ногтевую пластинку (рис. 6). Появление этого симптома – относительно раннее свидетельство неблагополучия печени, а при циррозе этот признак появляется регулярно.

Гипертрофические поражения ногтей, их чрезмерное уплотнение (склеронихия), гиппократовы ногти для цирроза печени не характерны.

Классическим признаком длительно пьющего человека

всегда считалась эритема лица – симптом, описанный во многих художественных произведениях. Между тем сама по себе эритема лица, или розацеа, напрямую не коррелирует с тяжестью поражения печени, а лишь выдает факт злоупотребления алкоголем. Именно под действием алкоголя происходит расширение сосудов лица, которое в дальнейшем становится стойким. Однако считается, что крайняя степень розацеа – ринофима все же определенным образом коррелирует с тяжестью поражения печени и может служить ориентировочным симптомом сформировавшегося цирроза, дающим основание для целенаправленного поиска. Такими ориентировочными симптомами являются многие из описанных кожных изменений. Считается, что ринофима представляет собой завершающую инфильтративно-продуктивную стадию развития розацеа. Процесс может локализоваться в области не только носа (ринофима), но и подбородка (гнатофима), на ушах (отофима), веках (блефаро-

фимоз) [15]. Из 4-х видов ринофимы (глангулярная, фиброзная, фиброангиоматозная, актиническая) для цирроза печени в большей степени характерна форма, связанная с инсоляцией, – актиническая. Но могут наблюдаться все перечисленные формы ринофимы.

Крапивница является неспецифическим синдромом и в целом для цирроза не характерна. Но она может быть одним из признаков активного вирусного гепатита. В далеко зашедших случаях цирротического поражения появление крапивницы обусловлено скорее токсическими влияниями [1, 16].

Таким образом, все описанные симптомы цирротического поражения печени можно разделить на 2 группы: безусловные и ориентировочные. К безусловным симптомам следует отнести комплекс «желтуха – кожный зуд – признаки портальной гипертензии». По отдельности ни один из симптомов не является безусловным, но указанный выше комплекс позволяет заподозрить именно цирроз.

Все остальные симптомы следует считать ориентировочными, при наличии которых показано углубленное и целенаправленное исследование печени. Следует также упомянуть о возможности появления 3-й группы симптомов, которые принято обозначать как «паранеопластический дерматоз», при трансформации цирроза в гепатоцеллюлярную карциному.

При первичном появлении желтухи пациенты обычно вначале обращаются к терапевту и инфекционисту, при сильном кожном зуде – к дерматологу, при появлении сосудистых и иных новообразований на коже – к косметологу. И если в первых 2-х случаях путь пациента, как правило, завершается установлением точного диагноза, то у косметолога этот путь зачастую обрывается на этапе удаления косметического эффекта. Таким образом, все специалисты, в т.ч. косметологи, играют важную роль в первичной ориентировочной диагностике заболевания печени. ■

Список литературы

1. Циркунов Л.П. Кожные симптомы в диагностике соматогенных заболеваний. М.: Знание-М, 2001. 368 с.
2. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. 10-е изд. СПб.: Гиппократ, 1997. 704 с.
3. Клиническая оценка лабораторных тестов / Пер. с англ. / Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 480 с.
4. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // РМЖ. 2003. Т. 5. №2.
5. Тишendorf Ф.В. Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике / Пер. с нем. М.: Мед. лит., 2008. 320 с.
6. Nam Y.H. et al. Liver cirrhosis as a delayed complication of Stevens-Johnson syndrome // Intern Med. 2011. Vol. 50(16). P. 1761–1763. Epub 2011 Aug 15.
7. Терапия / пер. с англ., перераб. и доп. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. 1026 с.
8. Pinheiro N.C. et al. Refractory pruritus in primary biliary cirrhosis // BMJ Case Rep. 2013 Nov. 14. 2013. pii: bcr2013200634. doi: 10.1136/bcr-2013-200634.
9. Липперт Г. Международная система единиц (СИ) в медицине / Пер. с нем. М.: Медицина, 1980. 208 с.
10. Silverio A.O. et al. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? // Arq Gastroenterol. 2013 Jul-Sep. Vol. 50(3). P. 175–179. doi: 10.1590/S0004-28032013000200031.
11. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2000. 699 с.
12. Патология кожи. В 2 т. Т. 1. Общая патология кожи. / В.Г. Акимов, В.И. Альбанова, И.И. Богатырева и др. / Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина. 1993. 336 с.
13. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. С. 389–464.
14. Справочник терапевта / Под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина. 1979. 656 с.
15. Потекаев Н.Н. Розацеа. М. СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 2000. 144 с.
16. Терапевтический справочник Вашингтонского университета (серия «Зарубежные практические руководства по медицине» №1) / Под ред. М. Вудди, А. Уэлан / Пер. с англ. М.: Практика, 1995. 832 с.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №20, 2014.

www.rmj.ru

Одестон в лечении билиарной дисфункции



Минушкин О.Н.

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ,
г. Москва

Абдоминальная боль является ведущим симптомом, информирующим человека о «неблагополучии» внутренних органов. Наиболее часто она формируется в связи со спазмом (дисфункцией) сфинктерного аппарата или выводящих секрет путей. Для желчевыделительной системы это сфинктеры желчного пузыря, Одди, протоки, сам желчный пузырь. Мы располагаем анализом оценки эффективности различных спазмолитиков у 1500 больных. Их эффективность и зона распространения эффектов представлены в таблице 1, из которой видно, что препаратом, оказывающим максимальный эффект и являющимся максимально эффективным по отношению к сфинктеру Одди и желчевыводящим путям, является Одестон (гимекромон).

Одестон обладает также умеренным холеретическим действием. Сочетая желчегонное и спазмолитическое действия, Одестон способствует гармоничному опорожнению внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременному и беспрепятственному поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку, обеспечивает переваривание жиров, активируя энтерогапатическую циркуляцию желчи в течение значительного времени, восполняет желчные кислоты у больных с удаленным ЖП. Преимущество Одестона перед другими «спазмолитиками» является отсутствие влияния на сердечно-сосудистую систему и кишечник; второе важное преимущество – одновременное расслабление сфинктеров Одди и Люткенса, что предотвращает повышение давления в желчных путях и не провоцирует «желчную колику». Мы оценили эффективность Одестона (2010–2013 гг.) у больных бескаменным и калькулезным холециститом, а также у больных, перенесших холецистэктомию и страдающих дисфункциональными расстройствами.

Были обследованы 120 больных (31 мужчина и 89 женщин) в воз-

расте от 27 до 84 лет (средний возраст – 53,6 года). Желчнокаменной болезнью и калькулезным холециститом страдали 30 человек; хроническим бескаменным холециститом с гипотонией желчного пузыря и гипертонусом сфинктера Одди – 30 больных, после холецистэктомии были 60 больных. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 2.

Больные с бескаменным холециститом имели продолжительность болезни от 1 года до 11 лет; ХКХ – от 2 до 20 лет. Возраст больных после холецистэктомии варьировал от 20 до 77 лет, сроки холецистэктомии – от 2 до 19 лет. Боли у пациентов этой группы появились в разные сроки после холецистэктомии, возникали после еды; провоцирующими факторами были изменения характера питания, сопутствующая патология органов пищеварения. У 6 больных боли носили прогрессирующий характер. Терапия различными препаратами была эффективной, но вскоре после окончания лечения боли возникали вновь. Боли у всех носили типичный «билиарный» характер с локализацией в правом подреберье, эпигастральной обла-

сти и левом подреберье. У больных БХ боли носили преимущественно постоянный характер. В период обострения метеоризм регистрировали у половины больных ЖКБ и ХБХ, а также у всех больных после холецистэктомии. Мы связываем это с билиарной недостаточностью и нарушенным перевариванием жиров. Больным после холецистэктомии проведено УЗИ с пищевой нагрузкой. У пациентов с сохраненным ЖП проведено УЗИ с изучением сократительной способности ЖП. Результаты этого исследования представлены в таблице 3.

Из представленной таблицы видно, что 75% больных имели сниженную сократительную функцию ЖП. У них же фиксировалась неомогенность полости (осадок).

После изучения исходного состояния больных назначали монотерапию Одестоном: пациентам с диареей (12 человек) – по 200 мг 2 раза/сутки; 78 больных получали препарат по 400 мг 3 раза/сутки за 30 минут до еды на протяжении 3-х недель. Кроме непосредственного лечебного эффекта, оценивали непереносимость препарата и регистрировали побочные эффекты.

Таблица 1. Сравнительная эффективность спазмолитиков и зона распространения их действия

Препарат/Распространение зоны действия	Гимекромон (Одестон)	Папаверин	Гиосцин (Бускопан)	Мебеверин	Диданител	Дикловерин	Ношпа	Тримебутин	Метеоспазмил
Пищевод	–	+	+	–	–	–	+	+	–
Желудок	–	+	++	–	+	–	+++	+	–
Желчевыводящие пути	++	+	++	++	++	++	+++	–	+
Сфинктер Одди	++++	+	++	+	++	+	+++	–	–
Кишечник	–	++	+	+++	++	++	+++	+	+++
Мочевыводящие пути	–	+	+/-	–	+/-	+/-	+++	–	–
Матка	–	+	–	–	–	–	++	–	–
Сосуды	–	++	–	–	–	–	+	–	–

Таблица 2. Клиническая характеристика больных до лечения

Параметры	Группы больных		
	ХБХ (n=30)	ЖКБ и ХБХ (n=30)	После холецистэктомии (n=60)
Чувство горечи во рту	15	14	21
Изжога	6	3	34
Отрыжка	17	10	17
Тошнота	7	7	21
Рвота	3	2	–
Чувство быстрого насыщения	9	8	17
Метеоризм	15	18	60
Боли (чувство тяжести)	30	30	60
Диарея	4	3	8
Запор	6	5	6
Неустойчивый стул	4	3	21

Примечание: ХБХ – хронический бескаменный холецистит; ЖКБ – желчекаменная болезнь; ХКХ – хронический калькулезный холецистит

В результате исследования установили, что на фоне лечения Одестонем болевой и диспепсический симптомокомплекс купировались в среднем к 7 дню. Наблюдались нормализация дисфункции ЖП без существенного влияния на нормальную сократительную способность. По мере восстановления сократительной способности у абсолютного большинства больных (50–70%) исчезал осадок из ЖП.

У всех больных к концу лечения были ликвидированы запоры.

Таблица 3. Результаты изучения состояния ЖП по данным УЗИ

Состояние ЖП	Группы больных			
	ХБХ (n=30)		ЖКБ и ХКХ (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипотония	20	7	15	10
Нормотония	10	23	15	20
Негомогенность полости	20	5	20	10

У больных с диареей восстановился стул, за исключением двух больных бескаменным холециститом, которым пришлось отказаться от дальнейшего лечения. Мы связываем эффект восстановления работы кишечника как с восстановлением переваривания жиров за счет стимуляции холереза, так и с активацией энтерогапатической циркуляции желчных кислот.

Побочных эффектов (кроме усиления послаблений стула у 12 больных) зарегистрировано не было. Переносимость препарата была хорошей.

Наше исследование, основанное на результатах лечения 120 больных, преимущественно имевших вторичную билиарную дисфункцию, показало высокую эффективность Одестона в ее купировании. Установлено, что эффект лечения связан с нормализацией тонуса сфинктера Одди и сократительной способности ЖП. Эффект купирования симптомов желудочно-кишечной диспепсии (вздутия кишечника, нарушения его работы) в значительной мере связан со стимуляцией холереза, восполнением билиарной недостаточности и восстановлением переваривания жиров. Что очень важно: восстанавливая моторику ЖП, Одестон не провоцирует «желчную колику». Это позволяет использовать препарат у лиц с наличием камней в ЖП.

Наши данные подтверждаются результатами и других исследований, так как препарат прошел достаточно активную клиническую апробацию в России.

Так, С.В. Насонова и Л.И. Цветкова в 2000 году опубликовали ма-

териал по оценке эффекта лечения 55 больных (20 из них страдали воспалительными заболеваниями, 15 – желчнокаменной болезнью, 15 – дисфункцией желчных путей с гипертонусом сфинктера Одди). Проводился двухнедельный курс лечения с хорошим эффектом у большинства больных первых двух групп и у всех больных третьей группы. Это выражалось в нормализации сократительной способности желчного пузыря, нормализации тоничности сфинктера Одди, уменьшении ультразвуковых признаков воспаления. В работе С.В. Насоновой и О.И. Лебедевой (2001 г.) проведена оценка действия препарата у больных с различной патологией билиарного тракта и подтверждена эффективность препарата, а также показано, что после перорального приема 400 мг Одестона его концентрация нарастает постепенно, достигая максимальных значений через 2,5–3 часа, а затем так же медленно снижается. Вследствие этого терапевтическая концентрация препарата (1,5–2,0 мкг/мл) сохраняется в течение 6–8 часов. В связи с этим общепринятая дозировка гимекромона – 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день – обеспечивает относительно постоянную концентрацию препарата в сыворотке крови, превышающую 1,0 мкг/мл. Одестон быстро и эффективно в течение 3–5 дней устраняет диспептический симптомокомплекс и в течение 7–10 дней купирует боли. Двухнедельное лечение в такой дозе оказывается достаточным для абсолютного большинства больных, а затем доза может быть

уменьшена до трех таблеток в сутки.

К настоящему времени работы по изучению влияния Одестона на билиарную дисфункцию значительно расширились. Так, в 2003 году опубликованы данные А.В. Калинина с соавт., которые проводили монотерапию Одестоном в дозе 400 мг × 3 раза в течение 3-х недель больным дискинезией СО билиарного типа (19 больных) или являющейся проявлением постхолецистэктомного синдрома (32 больных). Положительный эффект был получен во всех случаях, препарат хорошо переносился, ни в одном случае побочные эффекты не отмечались. Несколько раньше Э.П. Яковенко и соавт. (2000 г.) также изучали влияние Одестона у пациентов с дисфункцией СО, связанной с холецистэктомией. Больные получали препарат в дозе 200–400 мг × 3 раза в сутки в течение 1–3 недель, что обеспечивало хороший регулирующий эффект на тонус СО.

Об эффективности лечения детей (25 больных с дисфункцией желчевыводящих путей) сообщили Н.А. Коровина и соавт. (2001 г.). Продолжительность лечения составила 1–3 недели. Практически у всех детей была отмечена высокая эффективность препарата, что выражалось в купировании запоров, ликвидации билиарной недостаточности, уменьшении осадка в желчном пузыре и устранении болей. Больные хорошо переносили препарат, токсические явления и побочные эффекты отсутствовали.

Эффективность Одестона в лечении дисфункциональных нарушений желчевыводящей системы

Таблица 4. Биохимический состав пузырной желчи у больных физико-химической стадией ЖКБ на фоне лечения Одестоном ($M \pm m$ ммоль/л)

Компоненты	До лечения	Норма	После лечения
Холевая кислота (n=11)	14,6±0,3	19,48±0,13 p<0,05	15,6±0,3
Холестерин (n=11)	10,9±0,3	8,04±0,72 p<0,05	10,5±0,3
Холато/холестериновый коэффициент	1,3±0,05	2,9±0,2 p<0,05	1,4±0,06
Фосфолипиды (n=11)	2,1±0,1	3,63±0,41 p<0,05	2,2±0,2
Фосфолип./холестериновый коэффициент	0,14±0,02	0,34±0,06 p<0,05	0,16±0,02
Билирубин (n=11)	2,45±0,2	3,9±0,38 p<0,05	2,4±0,1
Кальций (n=11)	1,5±0,08	1,4±0,05 p<0,05	1,4±0,05

была оценена также В.Ю. Голофеевским и В.Л. Кузмичевым (Санкт-Петербург, 2005 г.) у 71 пациента (у 26 из них диагноз дисфункции ЖВП был ведущим, у 45 дисфункция ЖВП была проявлением различных заболеваний ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический гепатит). Исходные тесты (УЗ холецистография – объем, начало и скорость сокращения ЖП, скорость желчевыделения и фракция выброса) были изучены также по окончании лечения. Одестон больные получали по 400 мг × 3 раза в день 14 дней. Оценке подверглись и клинические проявления – болевые ощущения по 5-балльной системе. В результате лечения было отмечено уменьшение болей с 4,1 балла до 1,08 баллов. Это касалось всех больных (как с гипер-, так и с гиподисфункцией ЖП), отмечено также четкое нормализующее влияние на УЗ желчнопузырные показатели (объем и сократительная способность, скорость желчевыделения, начало сокращения и степень максимального сокращения ЖП). Общий вывод авторов – Одестон является эффективным спазмолитическим и холеретическим средством в лечении дисфункциональных расстройств билиарного тракта, особенно при гипертоническом варианте дисфункции.

Говоря о формировании хронической билиарной недостаточности у больных с дисфункцией билиарного тракта и о влиянии на нее Одестона, В.А. Максимовым и С.Е. Бунтиным в 2008 г. были проведены исследо-

вания, оценивающие моторную и внешнесекреторную функцию печени и желчевыводящих путей до и после применения миотропного спазмолитика – Одестона. Исследование проводилось и у больных с физико-химической стадией желчнокаменной болезни (10 мужчин и 1 женщина; возраст больных 31–40 лет – 5; 41–50 лет – 4; 51–60 лет – 2). Больные принимали Одестон по 200 мг за 30 минут до еды в течение 30 дней.

В процессе лечения Одестоном отмечено увеличение процента нормосекреции, улучшение моторно-тонической функции билиарного тракта. Результаты биохимического состава пузырной желчи у больных физико-химической стадией ЖКБ на фоне лечения Одестоном ($M \pm m$ ммоль/л) представлены в таблице 4.

Из результатов таблицы следует, что после проведенного курса лечения Одестоном фиксируется достоверное повышение концентрации холевой кислоты ($p < 0,01$), некоторое повышение ХХК ($p < 0,05$), повышение концентрации фосфолипидов и ФЛХК, снижение концентрации повышенного кальция.

Эти данные показали, что компенсация, по крайней мере, легкой степени билиарной недостаточности, может быть достигнута использованием только Одестона. Более тяжелые степени ХБН требуют назначения препаратов желчных кислот, количество которых в сочетании с Одестоном может быть сведено к минимуму.

Таким образом, оценивая эффективность Одестона (гимекромона) в лечении билиарно-печеночной дисфункции, в том числе и у больных после холецистэктомии (а это очень большая группа больных, так как только в РФ ежегодно проводится холецистэктомия у 500 тысяч больных (2012 г.), которые в разные периоды после холецистэктомии имеют или проявляют готовность к билиарной дисфункции, а через год после операции у них развивается хроническая билиарная недостаточность), следует констатировать высокую (от 86,4 до 100%) эффективность препарата в нормализации билиарной дисфункции, так как он эффективно восстанавливает тонус и работу сфинктера Одди, восстанавливает чувствительность рецепторов крупных протоков, обладая желчегонным эффектом. Это качество препарата устраняет хроническую билиарную недостаточность. При своевременно начатом лечении эта компенсация может быть достаточно продолжительной.

Одестон эффективен в устранении билиарной дисфункции как у взрослых, так и у детей. Очень важно отметить, что у детей билиарная недостаточность носит возрастной характер. Одестон оказывая холеретический эффект и эффект ускорения энтерогепатической циркуляции желчных кислот – физиологически компенсирует ХБН, восстанавливая пищеварение, и купирует клинические проявления, связанные с этим (запоры, билиарную дисфункцию и боли). ■

Список литературы

1. Минушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией. // Фарматека, №2, 2010 г., с. 61–65.
2. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика, лечебные подходы), Москва, 2002.
3. Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция» (понятие, классификация, диагностика, лечебные подходы и место Одестона в лечении), Москва, 2006, 26 страниц.
4. Минушкин О.Н. Общие принципы и место Одестона в лечении билиарной дисфункции, РМЖ, №2, 2003, с. 67–72.
5. Яковенко Э.П. и соавт. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией. // Практикующий врач, №17, 2000, с. 26–30.
6. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, №3, 2000, с. 87–90.
7. Насонова С.В., Лебедев О.И. Одестон в лечении хронических заболеваний гепатобилиарной системы // Военно-медицинский журнал, №3, 2001, с. 49–53.
8. Коровина Н.А. и др. Дискинезия желчевыводящих путей у детей. Современные подходы к терапии // Aqua Vitae, №1, 2001, с. 32–34.
9. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», №3, 2002, с. 25–34.
10. Минушкин О.Н., Максимов В.А. Билиарно-печеночная дисфункция. Москва, 2008, с. 1–26.

Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий



Ткач С.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Приведены современные данные о разных стратегиях лечения и профилактики НПВП-гастропатий. На основании проведенного анализа сделан вывод, что наилучшими стратегиями являются применение ингибиторов протонной помпы и эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*. Применение двойных доз ингибиторов протонной помпы дает возможность повысить эффективность профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины. Ежедневно во всем мире НПВП употребляют около 30 млн. людей, причем более 40% из них – в возрасте старше 60 лет [27, 46]. Широкое использование данных препаратов объясняется их значительным противовоспалительным эффектом, благодаря которому возможно облегчить боль при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Однако прием НПВП сопровождается повышенным риском гастродуоденальных побочных эффектов, начиная с диспепсии и обострения язвенных заболеваний и кончая более серьезными и потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как кровотечения, непроходимость или перфорация [12, 39, 42]. Гастродуоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротективных простагоидов, опосредованных циклооксигеназой 1-го типа (ЦОГ-1), таких как простагландин E_2 и простагландин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные гастродуоденальные

повреждения, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают [1, 30].

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину, получили международное название «НПВП-гастропатии». Основными критериями НПВП-гастропатий являются: хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (НИИ ревматологии РАМН, 1994).

Данная проблема весьма актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно возрастают. Состояния,

связанные с применением НПВП, вносят существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности во многих странах мира. Установлено, что у пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения пептических язв повышается в 3–4 раза [11, 18]. Риск развития таких язвенных осложнений, как перфорации и кровотечения, у данных пациентов составляет 25–35%. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3,6 и 7,6 [18]. Риск может быть наиболее высоким сразу после начала приема НПВП, но продолжает постоянно возрастать в течение НПВП-терапии [13, 14, 16]. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечение, перфорация или обструкция, возникают с частотой примерно 1,5% в год, и им обычно не предшествуют какие-либо гастроинтестинальные симптомы [21, 22, 26]. Не у всех лиц, использующих НПВП, эндоскопически выявляются гастроинтестинальные повреждения, и далеко не всегда их легко определить по наличию симптомов. За исключением диспепсии, обычные проявления у лиц, употребляющих

НПВП, недостаточно коррелируют с язвообразованием [14, 16, 21, 26]. Асимптомные, выявляемые только при эндоскопии язвы определяются у 40% пациентов, длительно употребляющих НПВП [13, 18, 21].

Существует целый ряд факторов, которые могут влиять на уровень риска возникновения НПВП-гастропатий. В настоящее время доказано, что пожилой возраст, язвенная болезнь в анамнезе, сопутствующие заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность), высокие дозы НПВП, прием 2 и более НПВП, одновременное применение антикоагулянтов или кортикостероидов, инфицирование *Helicobacter pylori* повышают риск развития язв и их осложнений [11, 25, 36].

Имеет значение как вид НПВП, так и его доза. Известно, что у больных с ревматоидным артритом НПВП-гастропатии фиксируются чаще, чем у больных с остеоартрозом. Вероятно, это можно объяснить применением разных препаратов и доз. В литературе существует много данных, свидетельствующих о наличии линейной связи между дозой НПВП, применяемым препаратом и частотой развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хотя некоторые НПВП (ибупрофен) имеют определенное преимущество по сравнению с другими (пироксикам, индометацин, азапропазон), эта закономерность с увеличением дозы не сохраняется [25]. Возможно, на риск возникновения осложнений влияют также фармакокинетические особенности применяемых препаратов, прием НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм).

Установлено, что пожилой возраст создает предпосылки для развития *H. pylori*-негативных пептических язв – риск у пациентов, принимающих НПВП, в возрасте свыше 60 лет в 3,5 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе. Считается, что влияние НПВП на этот риск является скорее аддитивным, а не синергичным, поскольку специфических механизмов

не существует. Подсчитано, что сочетанный относительный риск развития язвенной болезни у лиц пожилого возраста, которым назначают НПВП, составляет 13 [29]. Наличие язвенной болезни в анамнезе при употреблении НПВП повышает общий относительный риск развития пептических язв до 17. Этот эффект является специфичным, поскольку не зависит от *H. pylori*-статуса [18, 29].

Суммарный относительный риск развития пептических язв возрастает также при одновременном применении НПВП и антикоагулянтов [36]. Хотя степень участия в этом процессе разных НПВП различна, можно предположить, что наиболее опасным препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК), поскольку она влияет на агрегацию тромбоцитов. Роль кортикостероидов на сегодняшний день до конца не установлена – продолжаются споры о том, являются ли гормоны ulcerogенными или они только усиливают влияние других неблагоприятных факторов. Имеются доказательства того, что регулярное применение не менее 10 мг кортикостероида ежедневно вместе с НПВП повышает риск развития язвенного кровотечения в 3 раза по сравнению с лицами, которые принимают только НПВП [32].

К возможным факторам риска относят также ревматоидный артрит, женский пол, табакокурение и употребление алкоголя, предшествующий НПВП-терапии прием антацидов или блокаторов H_2 -рецепторов [11, 18].

В настоящее время пересматриваются взгляды относительно безопасности низких доз АСК (НДА) (≤ 325 мг), которые все чаще используют с целью профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Так, по данным исследований, проведенных в США, применение НДА повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 2–6 раз в зависимости от дозы (75–1200 мг/сут.). Даже в низких, так называемых кардиопротективных дозах АСК повышает риск развития пептических язв (в дозе 75 мг – в 2,3 раза, 150 мг – в

3,2 раза, 300 мг – в 3,9 раза). Важно, что при одновременном применении НДА и других НПВП наблюдается эффект суммации, который вдвое повышает риск развития перфорации и кровотечения [38, 44]. Риск язвенного кровотечения у пациентов, принимающих одновременно неселективный НПВП и НДА, всегда вдвое больше, чем у лиц, принимающих один препарат. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, риск образования гастродуоденальных язв был достоверно выше у пациентов, принимающих напроксен и АСК (27%), чем у тех, которые получали ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб) и АСК (19%, $p=0,016$) или плацебо и АСК (8%, $p<0,001$) [15]. Исследование с участием пациентов, принимавших АСК с кишечнорастворимой оболочкой (81 мг/сут.), показало, что через 12 нед. у 7,3% из них при эндоскопии обнаруживались язвы и эрозии [45]. Данные другого исследования показали, что у 48% асимптомных пациентов, принимавших АСК (100 или 325 мг/сут.) более 3 мес., развивались эндоскопически выявляемые язвы и эрозии [31]. Таким образом, покрытый кишечнорастворимой оболочкой или буферизованный АСК не показал никаких преимуществ относительно снижения частоты возникновения гастроинтестинальных осложнений [9].

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП в последние годы улучшилось, что привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Наиболее рациональным подходом считается целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-гастропатий с учетом рассмотренных выше риск-факторов. Результат такого подхода – снижение частоты тяжелых гастроинтестинальных эффектов на 40% [37]. Рутинная профилактика НПВП-гастропатий включает парентеральное введение НПВП, применение наименее токсичных НПВП (ибупрофена, диклофенака, ингибиторов ЦОГ-2, ЦОГ-3), кишечнорастворимых форм, проведение

локальной НПВП-терапии в сочетании с физиотерапией, комбинирование НПВП с антисекреторными, антацидными, гастропротекторными средствами, эрадикацию *H. pylori* [18, 30, 47].

Согласно рекомендациям American Rheumatology Association (2002), при высоком риске возникновения НПВП (два риск-фактора и более, наличие осложнений в анамнезе) следует вместо классических НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП), при умеренном риске (1 риск-фактор) можно ограничиться только назначением селективного ингибитора ЦОГ-2, а при низком риске (риск-факторов нет) – применять классические НПВП.

Поскольку пептические язвы, кровотечение, перфорация могут возникнуть в любой период НПВП-терапии и часто без предвестников, то при возникновении любой НПВП-ассоциированной диспепсии обязательно проводят эндоскопию, хотя возможно и эмпирическое применение ИПП или проведение эрадикации *H. pylori* у инфицированных больных [29].

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия все же возникла и подтверждена эндоскопически, используют 4 основные стратегии лечения и профилактики. Первая стратегия, наиболее простая и понятная, – это полное прекращение приема НПВП или ингибитора ЦОГ-2, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, а также лечение язв или эрозий ИПП, которое оказывается эффективным в 90% случаев и более. Вторая стратегия – это продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП или синтетическим аналогом простагландинов (мизопростол). Третья стратегия – это проведение профилактического лечения для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-

2, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП или мизопростол. К сожалению, мизопростол имеет высокий уровень побочных эффектов, таких как поносы, запоры и тошнота. В Украине препарат не зарегистрирован, а его антисекреторная и противоязвенная активность достоверно ниже, чем ИПП [20]. Четвертая стратегия, рекомендуемая тремя последними Маастрихтскими консенсусами по диагностике и лечению *H. pylori*-инфекции, включая Маастрихт IV (2010), – проведение эрадикации *H. pylori* у всех инфицированных больных, у которых планируется длительная терапия НПВП, АСК или коксибами [8, 28].

Наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией в настоящее время является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП – следующую за ингибированием синтеза простагландинов кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для того чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и ульцерогенез, интрагастральный pH необходимо повысить более 4. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, как ИПП. Для того чтобы стойко и длительно удерживать pH в желудке выше 4, зачастую требуется прием двойных доз ИПП. В последние годы проведено много рандомизированных клинических испытаний (РКИ), касающихся изучения эффективности ИПП и различных стратегий их применения в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Большая часть этих исследований проведена с применением стандартных доз омепразола. В Украине наиболее применяемым ИПП в течение последних 15 лет является Омез 20 мг (компания Dr. Reddy's Laboratories).

Роль ИПП в первичном предотвращении НПВП/АСК-индуцированных гастродуоденальных изъязвлений

Различные ИПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол, рабепразол) признаны эффективными и хорошо переносимыми агентами, защищающими желудок и двенадцатиперстную кишку во время приема НПВП. Эти препараты угнетают H^+/K^+ -АТФазу желудка путем ковалентного связывания с цистеиновыми остатками протонной помпы и таким образом резко снижают желудочную секрецию. ИПП как фармакологическая группа у пациентов с кислотозависимыми расстройствами имеет безупречную историю безопасности [24].

Результаты мета-анализа, который объединил 5 РКИ, показали, что использование ИПП у больных с НПВП-гастропатиями ассоциировалось с более низким риском эндоскопического выявления язв желудка (ОР – 0,40; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,32–0,51) и двенадцатиперстной кишки (ОР – 0,19; 95% ДИ – 0,09–0,37) по сравнению с плацебо. Общая частота эндоскопически выявляемых язв составляла 14,5% при применении ИПП против 35,6% в группе плацебо [34].

В одном из ранних РКИ по профилактике НПВП-индуцированных язв Ekstrom и соавт. сравнили 20 мг омепразола и плацебо у пациентов с диспепсией или неосложненной пептической язвой в анамнезе, которые нуждались в длительном применении НПВП [10]. Через 3 мес. развитие язв было зафиксировано только у 4,7% пациентов, принимавших омепразол, по сравнению с 16,7% в группе плацебо. Уровень диспепсии составил 15,3% в группе омепразола по сравнению с 35,6% в группе плацебо. Уровень ремиссии по окончании 3-месячного периода исследования составил 74 и 48% соответственно. В подобном исследовании OPPULENT изучали только пациентов с легкой диспепсией, которые продолжали прием НПВП. Через 6 мес. вероятность отсутствия эндоскопически выявля-

емых пептических язв или эрозий, а также умеренных и тяжелых диспептических симптомов составляла 0,78 для омепразола по сравнению с 0,53 для плацебо (уменьшение относительного риска – 32%; $p=0,004$). У пациентов, получавших плацебо, язвы развивались в 4 раза чаще, чем у пациентов, получавших омепразол (у 16,5% по сравнению с 3,6%) [7]. Еще в одном коротком исследовании сравнивали применение омепразола и плацебо для первичной профилактики возникновения язв у пациентов с артритом, которые нуждались в приеме индометацина, диклофенака или кетопрофена. В конце исследования ни у одного из пациентов, принимавших омепразол, не было выявлено язв желудка, в то время как в группе плацебо их выявили у 12% пациентов ($p<0,01$) [33].

Эффективность ИПП для вторичной профилактики НПВП/АСК-индуцированного язвообразования

Вторичная профилактика – это профилактика повторного развития гастроинтестинальных повреждений у лиц, уже имевших подобное повреждение. Она является крайне важной для пациентов с зажившими НПВП-индуцированными язвами, поскольку эта группа имеет наибольший риск дальнейших гастродуоденальных повреждений, включая перфорацию и кровотечение, при продолжении приема НПВП.

Более 10 лет назад исследование OMNIUM продемонстрировало, что поддерживающая терапия омепразолом в дозе 20 мг/сут. (ремиссия у 61%) уменьшала вероятность рецидива язвы по сравнению с мизопростолом в дозе 400 мг/сут. (ремиссия у 48%, $p=0,001$) и плацебо (ремиссия у 27%; $p<0,001$). У пациентов, получавших омепразол, возникало меньшее количество побочных эффектов, чем у тех, которые получали мизопростол [19]. В то же время исследование ASTRONAUT выявило преимущество омепразола в дозе 20 мг/сут. перед ранитидином в дозе 300 мг/сут. в поддержании ремиссии (у 72 против 59%; $p=0,004$) [47].

Еще в одном исследовании у пациентов с предшествующим тяжелым гастроинтестинальным кровотечением на фоне приема НПВП, продолжающих терапию НПВП, отмечено значительно меньшее количество неблагоприятных последствий лечения (кровотечение из верхних отделов ЖКТ, рецидив язвенной симптоматики и гастроинтестинальные симптомы, не поддающиеся коррекции) при приеме омепразола в дозе 20 мг/сут. по сравнению с мизопростолом в дозе 800 мг/сут. (4,4 и 30,4% соответственно; $p=0,02$) [23].

Одновременное применение ИПП с НПВП или прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 как стратегии по снижению риска НПВП-гастропатий

По сравнению с неселективными НПВП ЦОГ-2-селективные агенты ассоциируются со снижением частоты возникновения серьезных событий со стороны верхних отделов ЖКТ. Поэтому еще одна стратегия по уменьшению риска рецидива НПВП-ассоциированных язв основывается на замещении неселективных НПВП ингибиторами ЦОГ-2.

Несколько исследований оценивали, насколько упомянутые стратегии сопоставимы, особенно в популяции высокого риска. F.K. Chan и соавт. рандомизировали 287 пациентов, использующих НПВП, у которых недавно возникло язвенное кровотечение, для терапии только целекоксибом (400 мг/сут.) или диклофенаком (75 мг/сут.) в сочетании с омепразолом (20 мг/сут.) в течение 6 мес. [4]. Авторы не выявили разницы в частоте повторных эпизодов возникновения гастродуоденальных язв между двумя группами (18,7 и 25,6% соответственно; $p=0,21$). Небольшая часть пациентов обеих групп дополнительно получали АСК, фитотерапию или были курильщиками. Независимыми факторами рецидива язвы были признаны спровоцированная лечением выраженная диспепсия, возраст более 75 лет и сопутствующие заболевания. Сделан вывод, что развитие выраженной диспепсии на фоне ле-

чения может оправдывать назначение эндоскопического исследования пациентам с высоким риском.

В другом испытании F.K. Chan и соавт. исследовали пациентов с артритами, принимающих неселективные НПВП, которые находились в госпитале по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ ($n=272$). Было установлено, что стратегия комбинирования целекоксиба с ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) давала лучшие результаты по сравнению с применением только целекоксиба (рецидив кровотечения через 12 мес.: 0 и 8,9% соответственно; $p<0,001$) [5].

Большое продолжающееся РКИ CONDOR, в котором сравнивают побочные эффекты при приеме целекоксиба или диклофенака в комбинации с омепразолом у пациентов с артритами и высоким риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, возможно, даст новые данные [6].

Эффективность ИПП для уменьшения симптомов диспепсии, вызванных приемом НПВП

Хорошо известно, что НПВП-ассоциированные, выявляемые эндоскопически гастродуоденальные повреждения вызывают незначительные симптомы или не вызывают их вообще. Наоборот, многие НПВП, аспирин и даже ацетаминофен могут приводить к развитию диспептических симптомов (дискомфорт и чувство переполнения в эпигастрии, боль в верхних отделах живота, тошнота, вздутие), не вызывая при этом выраженных эндоскопических изменений. Диспепсия является обычным побочным эффектом терапии НПВП и наиболее частой причиной прекращения приема препарата. Однако корреляция между диспептическими симптомами, которые проявляются периодически при приеме данных препаратов, и лежащими в их основе гастродуоденальными эрозиями или язвами или риском осложнений незначительна.

С. Hawkey и соавт. провели два мультицентровых РКИ для оценки эффективности ИПП, назначаемых для облегчения связанных с при-

емом НПВП симптомов (NASA 1 и SPACE 1) [17]. Изучаемые пациенты имели хронические состояния, требующие приема неселективных НПВП, ингибиторов ЦОГ-2, высоких доз АСК (>325 мг/сут.) или комбинации этих препаратов в течение более чем 7 мес., не имели в прошлом язв или эрозивных эзофагитов, а также были *H. pylori*-отрицательными. Эзомепразол в дозе 20 или 40 мг/сут., назначенный на 4 нед., сравнивали с плацебо, оценивали динамику имеющихся у пациентов гастроинтестинальных симптомов. Оба этих исследования продемонстрировали значительное улучшение при применении обеих доз эзомепразола по сравнению с плацебо. Это преимущество выявлялось и тогда, когда были суммированы данные пациентов, принимавших только ингибиторы ЦОГ-2. Другое исследование, проведенное в Нидерландах (n=615), выявило резкое снижение у пожилых пациентов частоты диспепсии, вызванной приемом неселективных НПВП, при их комбинации с омепразолом в дозе 20 мг/сут. по сравнению с теми, кто омепразол не принимал [43]. Таким образом, комбинация неселективного НПВП и ИПП демонстрирует более выраженное снижение риска развития диспепсии, чем изолированный прием ингибитора ЦОГ-2 [41].

Экономическая эффективность ИПП по сравнению с другими гастропротекторными агентами

В недавно опубликованном анализе экономической эффективности терапии ИПП у пациентов, длительно принимающих НДА, выявлено, что сопутствующая терапия безрецептурными ИПП у пациентов со средним уровнем риска и рецептурными ИПП у пациентов высокого риска является экономически выгодной [35]. Данные экономического моделирующего анализа, проведенного в Великобритании и опубликованного в 2006 г., свидетельствуют, что неселективные НПВП в сочетании с ИПП являются наиболее экономически выгодной стратегией по предотвращению эндоскопически выявляемых

язв у пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП [2]. В.М. Spiegel и соавт. показали, что терапия неселективными НПВП в комбинации с ИПП является более экономически выгодной и эффективной, чем изолированное использование ингибитора ЦОГ-2 у пациентов средней степени риска [40].

Эрадикация инфекции *H. pylori* как стратегия по снижению риска НПВП-гастропатий

Вопрос о влиянии сопутствующей *H. pylori*-инфекции на риск развития язв, индуцированных НПВП, некоторое время трактовался неоднозначно, поскольку имелись доказательства как аддитивного эффекта *H. pylori* и НПВП, так и защитной роли *H. pylori*-инфекции при НПВП-гастропатиях. Как подчеркивалось в Маастрихтских консенсусах II (2000) и III (2005), *H. pylori*-инфекция и АСК/НПВП являются самостоятельными факторами риска развития пептических язв, а длительный прием НПВП, включая коксибы, рассматривался как одно из показаний для эрадикации *H. pylori*-инфекции. В комментариях к этим консенсусам указывалось, что хотя сама по себе эрадикация *H. pylori*-инфекции недостаточна для профилактики язвенных кровотечений у больных с высоким риском НПВП-гастропатий и не ускоряет заживления пептических язв у больных, которые получают антисекреторную терапию и продолжают принимать НПВП, она снижает частоту НПВП-ассоциированных язв при ее проведении до начала НПВП-терапии и потому ее проведение желательно [3, 8, 28]. В последнем Маастрихтском консенсусе IV (2010), который еще не опубликован, но был доложен на отдельном симпозиуме в рамках XIX Европейской объединенной гастроэнтерологической недели, в отношении НПВП-гастропатий сделан вывод, что *H. pylori* является практически единственным модифицируемым фактором риска, который снижает вероятность их возникновения. Поэтому всем больным, у которых планируется длительный прием обычных НПВП, коксибов

или аспирина, обязательно рекомендуется стратегия test&treat (диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию) (степень доказательности А, уровень доказанности Ib). Поскольку эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции во всем мире снижается, кроме разработки новых схем эрадикации рассматривают и новые методы повышения ее эффективности, в частности удлинение сроков лечения с 7 до 10–14 дней (повышает эффективность эрадикации на 5%) и применение повышенных доз ИПП. Так, установлено, что назначение в составе эрадикационных схем двойных доз ИПП дважды в сутки может повысить частоту эрадикации *H. pylori*-инфекции на 8%.

В этом плане перспективно применение лекарственных препаратов, содержащих двойные дозы ИПП в одной таблетке. К таким препаратам относится недавно появившийся на украинском фармацевтическом рынке препарат Омез 40, содержащий двойную дозу омепразола. Такая лекарственная форма позволяет существенно улучшить приверженность больных к назначенному лечению, стойко поддерживать интрагастральный pH выше 4, необходимый для эффективного лечения и профилактики НПВП-гастропатий, особенно при развитии язв желудка, а также повысить эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции (при применении 2 раза в сутки в составе эрадикационных схем).

Выводы

Гастродуоденальные повреждения, связанные с приемом НПВП или АСК, являются актуальной проблемой, особенно принимая во внимание объемы использования этих препаратов. Поскольку популяция старшего возраста находится в группе высокого риска и именно эта популяция преимущественно использует НПВП и АСК, клиницисты все чаще будут сталкиваться с такими пациентами и повышенным сопутствующим риском язвенных кровотечений и других осложнений. Факторами риска серьезных гастродуоденальных осложнений у лиц, принимающих НПВП, являются на-

личие в анамнезе гастродуоденальных язв или кровотечения, возраст 65 лет и старше, длительное использование высоких доз НПВП, применение более чем одного НПВП, сопутствующее использование кортикостероидов или низких доз АСК, антикоагулянтов, наличие серьезных сопутствующих заболеваний и инфицирование *H. pylori*.

Из фармакологических стратегий, использующихся для первичной и вторичной профилактики НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений у пациентов, которым показана постоянная терапия НПВП, сопутствующая терапия ИПП является наиболее клинически эффективной и хорошо переносимой. Многочисленные доказательные исследования показали, что ИПП являются эффективными для заживления и предотвращения рецидивов язв у пациентов, кото-

рым назначена длительная терапия НПВП, и должны быть препаратами выбора в таких случаях, особенно у пациентов с высоким риском. Сопутствующая терапия ИПП у пациентов с высоким риском, принимающих неселективные НПВП, эквивалентна использованию ингибиторов ЦОГ-2 в отношении предотвращения НПВП-индуцированных повреждений, но экономически более выгодна и более предпочтительна в плане минимизации частоты возникновения диспепсии у пациентов, длительно принимающих НПВП.

Наиболее изученным ИПП, эффективность которого при НПВП-гастропатиях доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, является омепразол. В Украине наиболее применяемым омепразолом является Омез 20 (компания Dr. Reddy's Laboratories), который был первым ИПП, зарегистри-

рованным в стране. За все 15 лет его применения препарат зарекомендовал себя как надежный, эффективный и безопасный для профилактики и лечения классических кислото-зависимых заболеваний и НПВП-гастропатий. Согласно рекомендациям последних Маастрихтских консенсусов, больным, инфицированным *H. pylori*, перед длительным применением НПВП, АСК или коксибов в настоящее время обязательно показана эрадикация этой инфекции, что позволяет снизить риск развития НПВП-гастропатий и их осложнений. Применение лекарственных форм, содержащих двойные дозы ИПП (например, Омез 40), позволяет улучшить результаты профилактики и лечения НПВП-гастропатий, включая ускорение заживления язв желудка и повышение эффективности эрадикации инфекции *H. pylori*. ■

Список литературы

1. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group / C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 1520–1528.
2. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling / T.J. Brown, L. Hooper, R.A. Elliott [et al.] // Health Technol. Assess. 2006. Vol. 10. P. 1–183.
3. Chan F.K. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management / F.K. Chan // Drug Saf. 2005. Vol. 28. P. 287–300.
4. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial / F.K. Chan, L.C. Hung, B.Y. Suen [et al.] // Gastroenterology. 2004. Vol. 127. P. 1038–1043.
5. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial / F.K. Chan, V.W. Wong, B.Y. Suen [et al.] // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1621–1626.
6. CONDOR: Celecoxib vs. Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients Clinical Trials. Gov. Identifier: NCT00141102; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141102> Accessed January 7, 2008.
7. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users / D. Cullen, K.D. Bardhan, M. Eisner [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. Vol. 12. P. 135–140.
8. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.
9. Derry S. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis / S. Derry, Y.K. Loke // BMJ. 2000. Vol. 321. P. 1183–1187.
10. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study / P. Ekstrom, L. Carling, S. Wetterhus [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 31. P. 753–758.
11. Fries J. NSAID-associated gastropathy: incidence and risk factor model / J. Fries, C. Williams, D. Bloch // Am. J. Med. 1991. Vol. 91. P. 213–222.
12. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use / J.F. Fries, S.R. Miller, P.W. Spitz [et al.] // J. Rheumatol. 1990. Vol. 20. P. 12–19.
13. Gabriel S.E. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis / S.E. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier // Ann. Intern. Med. 1991. Vol. 115. P. 787–796.
14. Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / L.A. Garcia Rodriguez, H. Jick // Lancet. 1994. Vol. 343. P. 769–772.
15. Goldstein J.L., Fort J.G. Incidence of endoscopic gastroduodenal ulcers in subjects on 325 mg qd of aspirin for cardiovascular prophylaxis with placebo, a COX-2 specific inhibitor, or a nonspecific NSAID: Results from a randomized, double-blind, controlled trial GA, American College of Rheumatology Annual Meeting [Poster LB14/523]. 23–28 October, 2003, Orlando, FL.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Сучасна гастроентерологія», №6 (62), 2011.

ОМЕЗ

Омепразол

Капсулы кишечнорастворимые 20 мг №30 для приема внутрь

 DR. REDDY'S

Способ применения и дозы

Для взрослых и детей старше 16 лет.

Препарат рекомендуется применять перед едой, не повреждая капсулу, запивать небольшим количеством жидкости.

Рекомендуемая доза Омеза для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки – 20 мг один раз в день в течение 4 недель. Лечение можно продлить еще на 4 недели.

Рекомендуемая доза Омеза для лечения язвенной болезни желудка – 40 мг один раз в день в течение 4-8 недель.

Рекомендуемая доза Омеза для короткого курса лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), неэрозивного эзофагита – 20 мг ежедневно один раз в сутки в течение 4 недель.

Для больных с эрозивным эзофагитом и с осложненными формами ГЭРБ Омез назначается в дозе 20 мг в течение 4 – 8 недель.

В случае недостаточной результативности вышеуказанной терапии у пациентов с I - IV стадиями ГЭРБ рекомендуется принимать 40 мг один раз в сутки в течение 4 - 8 недель. При более длительном лечении назначается доза 20 мг при приеме один раз в сутки, утром.

Рекомендуемая начальная доза Омеза для больных, страдающих синдромом Золлингера-Эллисона – 60 мг. При необходимости дозу увеличивают до 120 мг в сутки, разделяя на 2 приема.

Helicobacter pylori-ассоциированные заболевания желудка в составе комплексной терапии: рекомендуемая доза 20 мг 2 раза в сутки (строго через 12 часов, утром и вечером) в комбинации с антимикробной терапией в течение 7 - 14 дней.

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки в течение 4-8 недель. С целью предотвращения появления новых язв при применении нестероидных противовоспалительных средств рекомендуется длительное применение препарата по 20 мг один раз в сутки, утром.

Противопоказания

- ♦ гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- ♦ беременность и период лактации
- ♦ детский и подростковый возраст до 16 лет

Побочные действия

- ♦ боли в грудной клетке, тахикардия или брадикардия, сердцебиение, гипертензия, периферические отеки
- ♦ отсутствие аппетита, извращение вкуса, атрофия слизистой языка, сухой язык, пищеводный кандидоз, метеоризм, раздражение кишечника
- ♦ умеренное транзиторное повышение активности трансаминаз, панкреатит
- ♦ гипонатриемия, гипогликемия, увеличение массы тела
- ♦ судороги, мышечная слабость, боли в суставах, боли в нижних конечностях
- ♦ депрессия, агрессивность, галлюцинации, сонливость или бессонница, спутанность сознания, нервозность, тремор, апатия, чувство тревоги, головокружение, парестезии
- ♦ нарушения зрения, шум в ушах, носовое кровотечение, боль в горле

- ♦ геморрагическая сыпь и/или петехии, воспаление, зуд, сухость кожных покровов, гипергидроз, алопеция
- ♦ крапивница, зуд, ангионевротический отек
- ♦ интерстициальный нефрит, инфекции мочевыводящих путей, протеинурия, гематурия

Редко

- ♦ нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия, в том числе гемолитическая анемия, панцитопения
- ♦ гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный гепатит

Очень редко

- ♦ синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема

Лекарственные взаимодействия

Омез замедляет экскрецию диазепама, фенитоина и антикоагулянтов, таких как варфарин. При совместном применении с антикоагулянтами необходим контроль анализа крови, протромбинового времени, корректировка дозы Омеза. Он, понижая кислотность желудочного сока, может снизить абсорбцию итраконазола, кетоконазола.

Особые указания

Перед началом и после окончания лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, так как лечение Омезом может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. При длительном лечении Омезом могут возникать атрофические гастриты.

Применение в педиатрии

Применение у больных с нарушенной функцией печени

Омез метаболизируется в печени и у больных с нарушенной функцией печени период полувыведения препарата удлиняется, поэтому дозировка препарата у таких больных должна быть снижена.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортом или другими видами деятельности, требующими повышенной скорости психомоторных реакций и концентрации внимания.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Отпускается по рецепту врача.

РК-ЛС-5-№016563 от 15.09.10г

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК

050012 г. Алматы, ул. Джандосова, 21, абонентский ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305.

Разрешение №2807 от 22.11.2010

Ингибирует
секрецию
соляной кислоты

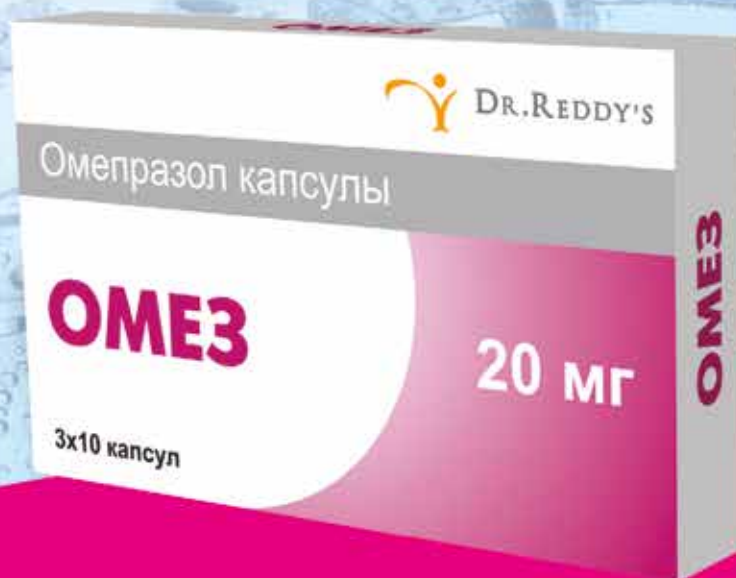
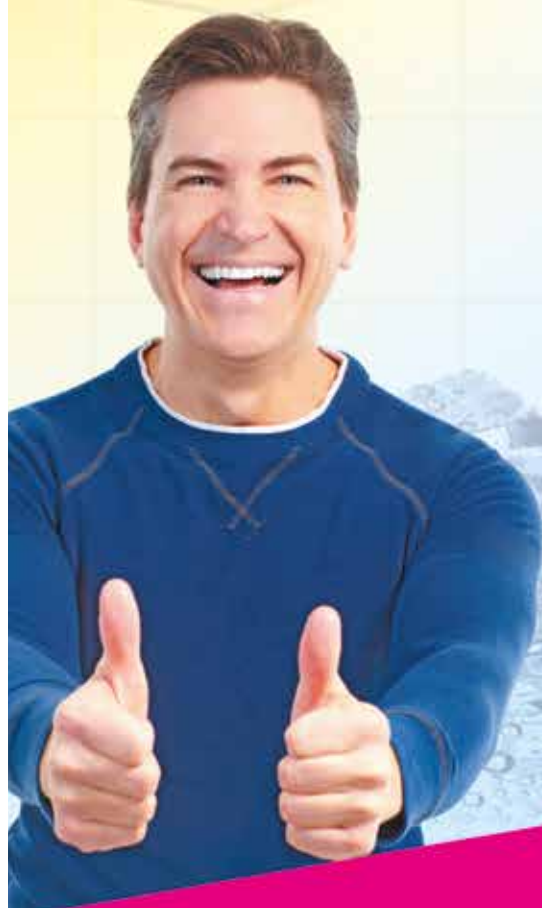
ОМЕЗ

Омепразол

Капсулы кишечнорастворимые 20 мг №30

Показания к применению

- ♦ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- ♦ неэрозивный и эрозивный эзофагит
- ♦ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит
- ♦ синдром Золлингера-Эллисона
- ♦ *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания желудка в составе комплексной терапии
- ♦ эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств
- ♦ лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация).



Болезни органов пищеварения и патология позвоночника



Чубенко С.С., Гайдуков В.О., Чубенко Д.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Целью работы явилось повышение эффективности лечения лиц с гастроэнтерологической патологией в сочетании с корешковым синдромом.

В работе приведены данные о состоянии позвоночного столба у пациентов, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении.

Установлено, что для лиц молодого возраста, страдающих функциональными заболеваниями органов пищеварения, характерны сколиозы, особенно грудного отдела позвоночника.

С возрастом увеличивается частота поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

У лиц старше 61 года дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике встречаются в 100% случаев, а их выраженность прогрессирует.

Сочетание лечения патологии органов пищеварения и позвоночника повышает клиническую эффективность лечения.

Актуальность проблемы

По данным ВОЗ, более 80% населения в мире страдает от болей в позвоночнике, которые связаны с дегенеративно-дистрофическими изменениями в нем. В то же время известно, что патология органов пищеварения (ПОП) по распространенности занимает 4-е место среди болезней внутренних органов.

Корешковый синдром (КС) (радикулопатия) – симптомокомплекс, возникающий в результате сдавления спинномозговых корешков (нервов), что бывает при остеохондрозе, спинномозговых грыжах, спондилоартрозе, спондилолистезе,

остеопорозе, переломах позвоночника и др. [2].

Патология позвоночника встречается с различной частотой и выраженностью в различных возрастных группах, однако у лиц старше 65 лет наблюдается в 100% случаев [3, 8].

Распространенность и степень выраженности изменений в позвоночнике и органах пищеварения прямо пропорционально связаны с возрастом [5, 6, 8].

КС за счет нейротрофических изменений во внутренних органах может приводить к развитию ПОП [2, 5, 6].

ПОП может вызывать отраженные боли в позвоночнике [4, 8].

Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника приводят к многосторонним расстройствам нервной регуляции и трофики различных внутренних органов, что ведет к развитию функциональных нарушений и органической патологии и может быть причиной соматических заболеваний [3].

Вертеброгенные поражения спинномозговых корешков и узлов симпатического ствола часто могут вызывать боли в области органов

брюшной полости и являться причиной нарушения двигательной и секреторной функций органов желудочно-кишечного тракта, что сопровождается вздутием живота, запорами или, наоборот, жидким стулом, тошнотой, и могут приводить к органическим дистрофическим изменениям в тканях внутреннего органа. Иногда вертеброгенные дисфункции желудка способствуют возникновению язвенной болезни [4, 9].

Особенностью грудного остеохондроза является то, что его симптомы могут быть легко приняты за признаки других заболеваний, поэтому его называют болезнью-хамелеоном. Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия и инфаркт, грудной остеохондроз имитирует боли при аппендиците, холецистите, почечной колике, а также при таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как гастрит, язвенная болезнь, колит (гастралгический синдром).

Вертеброгенные боли в животе могут имитировать различные заболевания в области брюшной полости, но это не исключает и возможного развития истинных

Таблица 1. Частота и локализация выявляемых изменений в позвоночнике в зависимости от возраста

№ п/п	Возраст, лет n=60	Сегменты позвоночника	Количество больных, n (%)
1	18–30 n=8	ThII	4 (50)
2	31–45 n=17	ThVII–LII	11 (65)
		ThVI–ThIX	4 (23)
		LIV–SI	3 (17)
3	46–60 n=23	ThVII–ThIX	15 (65)
		LI–LIII	9 (39)
		LIV–SI	4 (17)
4	61 и > n=12	ThVI–ThXI	12 (100)
		LIV–SI	12 (100)

трофических органических изменений в органах пищеварения. Поэтому при остеохондрозе позвоночника всегда требуется тщательное обследование больных с целью исключения органических изменений желудочно-кишечного тракта.

Механизмы реализации боли при остеохондрозе: вегетативно-ирритативные; висцеральные; нейродистрофические изменения в абдоминальных мышцах; психовегетативные дисфункции.

Механизм развития симптомов при остеохондрозе:

- I – повреждение межпозвоночных дисков и суставов позвоночника;
- II – разрушение межпозвоночных дисков приводит к уменьшению их высоты и выпячиванию студенистого ядра с образованием грыжи [6, 8].

Лечение ПОП без учета изменений со стороны позвоночника в ряде случаев приводит к незначительному и кратковременному улучшению.

Цель работы

Повысить эффективность лечения лиц с гастроэнтерологической патологией в сочетании с корешковым синдромом.

Задачи

Определить частоту и выраженность изменений в позвоночнике в различных возрастных группах.

Выявить, изменения каких отделов позвоночника сочетаются с гастроэнтерологической патологией или имитируют ее.

Показать клиническую эффективность комбинированного лечения гастроэнтерологической и вертебральной патологии.

Материалы и методы

Обследованы 60 больных, находившихся в городском гастроэнтерологическом отделении. Все больные были обследованы с использованием клинических, биохимических, эндоскопических, ультразвуковых исследований, рентгенографии позвоночника в передней и боковых проекциях, магнитно-резонансной томографии (МРТ). Больные были консультированы невропатологом, вертебрологом, врачом мануальной терапии, иглорефлексотерапевтом.

Результаты исследования

Под наблюдением находились 60 больных, из них 31 женщина и 29 мужчин. По возрасту больные были распределены следующим образом: лица до 30 лет – 8, от 31 до 45 лет – 17, от 46 до 60 лет – 23, 61 год и старше – 12 больных.

Среди исследуемых с функциональной диспепсией было 4 пациента, дискинезиями желчевыводящих путей – 3, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – 10, хроническим криптогенным гепатитом – 13, хроническим панкреатитом – 8, постхолецистэктомическим синдромом – 6, хроническим энтероколитом – 7, синдромом раздраженного кишечника – 3, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки – 6.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что среди лиц с ПОП в возрасте до 30 лет у 4 из 8

(50%) выявляли сколиоз, в том числе и кифосколиоз.

Среди больных в возрасте от 31 до 45 лет кифосколиоз выявлялся у 10 из 17 (58%), остеохондроз был у 4 из 17 (23%), деформирующий спондилоартроз – у 15 из 17 (88%), деформирующий спондилез – у 8 из 17 (47%) больных.

Среди лиц в возрасте от 46 до 60 лет остеохондроз выявлялся у 15 из 23 (65%) обследованных, деформирующий спондилез – у 14 из 23 (60%), деформирующий спондилоартроз был у всех 23 (100%) больных, остеопороз – у 7 из 23 (30%), а компрессионный перелом позвоночника – у 2 (8%) больных.

Анализ результатов обследования больных старше 61 года показал, что остеохондроз позвоночника и деформирующий спондилез выявлялся в 100% случаев, т.е. у 12 из 12 наблюдаемых, деформирующий спондилоартроз был у 8 из 12 (66%) больных, спондилолистез на фоне кифосколиоза – у 4 из 12 (33%), остеопороз выявлялся у 6 из 12 (50%) больных (табл. 1).

Таким образом, по результатам, представленным в табл. 1, можно сделать вывод о том, что лица молодого возраста страдают сколиозом грудного отдела позвоночника в 50% случаев, у лиц в возрасте 31–45 лет в 65% случаев выявляются дегенеративные изменения в позвоночнике, особенно в нижнегрудных отделах Th_{VII}–Th_{IX} и реже в пояснично-крестцовом отделе L_{IV}–S_I. С возрастом увеличивается частота поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника (выявление у 56% боль-

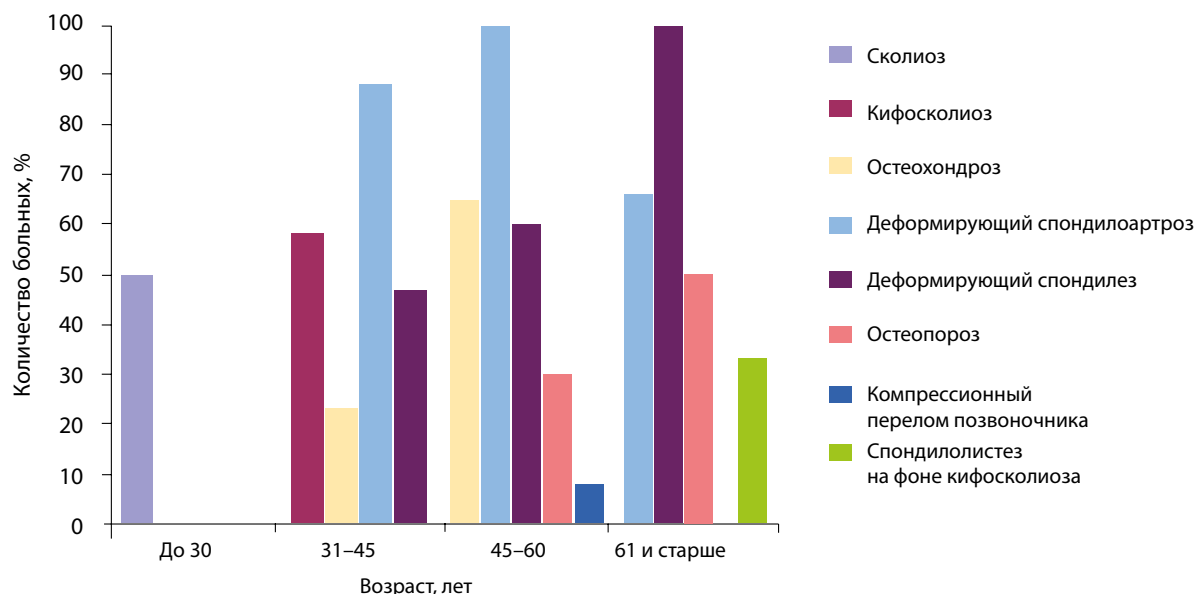


Рисунок 1. Динамика изменений в позвоночнике в зависимости от возраста у больных с ПОП

ных). У лиц старше 61 года дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике встречаются в 100% случаев, а их выраженность прогрессирует (рис. 1).

Наблюдаемые больные были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы (40 больных) получали комплексную терапию по поводу ПОП и КС. Пациенты второй группы (20 больных) – только по поводу ПОП.

В первую группу вошли лица с сочетанной ПОП и КС, которые лечились комплексно с привлечением вертебролога и

мануального терапевта, во вторую – пациенты, которые лечились по поводу ПОП.

Сравнительный клинический анализ результатов лечения свидетельствует о том, что комплексное лечение повышает клиническую эффективность, сокращает сроки ослабления болевого синдрома на $4,3 \pm 1,2$ дня у лиц первой группы по сравнению со второй. Этот факт влечет за собой снижение доз и длительности назначения препаратов, кроме того, повышает качество жизни больных.

Выводы

Для лиц молодого возраста, страдающих функциональной патологией, характерно наличие сколиоза позвоночника в 50% случаев.

Наиболее часто поражаются нижнегрудной и верхнепоясничные отделы позвоночника у пациентов с клиникой ПОП.

Все больные с КС должны тщательно обследоваться для исключения органических изменений со стороны органов пищеварения.

У лиц старше 60 лет дегенеративно-дистрофические изменения в $Th_{VI}-Th_{XI}$ и $L_{IV}-S_I$ выявляются практически в 100% случаев.

Лечение больных с ПОП в сочетании с КС должно быть комплексным, что повышает его клиническую эффективность. ■

Список литературы

1. Андруша А.Б. Скринінгові методи діагностики остеопорозу та прогнозування перебігу хронічного коліту у хворих на дегенеративні захворювання хребта / А.Б. Андруша, Л.М. Пасієшвілі // Укр. терапевт. журн. 2011. №3. С. 42–45.
2. Баринев А.Н. Комплексное лечение тоннельных невропатий тазового пояса при патологии поясничного отдела позвоночника / А.Н. Баринев // Лечащий врач. 2013. №7. С. 87–92.
3. Вертебровисцеральные рефлекторные взаимовлияния у больных с функциональными расстройствами пищеварительного тракта / Г.А. Иваничев, Р.Ф. Акберов, П.И. Саховский [и др.] // Вертеброневрология. 2007. №1–2. С. 36–40.
4. Дорош Ж.В. Болевая форма остеохондроза грудного отдела позвоночника как заболевание, экранирующее обострение хронического холецистита / Ж.В. Дорош, Л.Б. Лазебник // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. 2014. С. 28–29.
5. Зыятдинов К.Ш. Вертеброгенная дискинезия желчевыводящих путей / К.Ш. Зыятдинов, Е.Н. Носова // Актуальні проблеми неврології і нейрохірургії. Львів, 1996. С. 152.
6. Остеохондроз хребта у людей різного віку / В.В. Поворознюк, А.В. Макогончук, Т.В. Оглік, Н.І. Дзерович // Ортопедія, травматологія і протезування. 2008. №1. С. 75–78.
7. Пасиашвили Л.М. Ранняя диагностика остеопороза у больных остеохондрозом позвоночника на фоне синдрома раздраженного кишечника / Л.М. Пасиашвили, А.Б. Андруша, А.В. Паровина // Сімейна медицина. 2011. №3. С. 94–96.
8. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. Вертебрология: руководство для врачей / Я.Ю. Попелянский. Казань, 1997. Т. 1: Синдромология. 554 с.
9. Уліс Н.Є. Вертеброгенні рефлекторні синдроми дисфункції прямої кишки, сечовиділення та статеві-сексуальних розладів у хворих на дегенеративно-дистрофічні ураження хребта / Н.Є. Уліс // Новая медицина тысячелетия. 2012. №5. С. 3–11.

Впервые опубликовано в журнале «Гастроэнтерология», 3(53), 2014, стр. 64–67.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клиничко-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастроудоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Безопасность и эффективность применения боцепревира/пегинтерферона/рибавирина для лечения компенсированных циррозов печени, обусловленных ВГС генотипа 1: мета-анализ пяти исследований

Джон М. Вирлинг^{1†}, Штефан Цойцем², Фред Пурдэд³, Жан-Пьер Броновики⁴, Майкл П. Маннс⁵, Брюс Р. Бейкон⁶, Рафаэль Эстебан⁷, Стивен Л. Фламм⁸, Пол И. Куо⁹, Лайза Д. Педикоун^{10‡}, Вэйпин Денг¹⁰, Франк Дж. Дутко¹⁰, Марк Дж. Динубайл¹⁰, Кеннет Дж. Коери¹⁰, Франс А. Хелмонд¹⁰, Дженис Валь¹⁰, Савино Бруно^{11†}

¹Медицинский колледж Бэйлора, Хьюстон, Техас, США;

²Университетская больница им. И.В.Гете, Франкфурт, Германия;

³Научный центр здоровья при Техасском университете, Сан-Антонио, Техас, США;

⁴Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований U954, Центральная больница при университете Нанси, университета Лотарингии, Вандувр-ле-Нанси, Франция;

⁵Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия;

⁶Медицинский центр университета в Сент-Луисе, Сент-Луис, Миссури, США;

⁷Госпиталь университета Валь де Брон, Барселона, Испания;

⁸Медицинская Школа Файнберг Северо-Западного университета, Чикаго, Иллинойс, США;

⁹Школа медицины Университета Индианы, Индианаполис, Индиана, США;

¹⁰Корпорация Мерк Шарп и Доум (Merck Sharp and Dohme Corp.), Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США;

¹¹А.О. Фатебенефрателли е Офтальмико (A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico), Милан, Италия

Предпосылки и цели: поражение печени, обусловленное ВГС, может требовать срочной терапии, однако оно зачастую бывает недостаточно представлено в клинических испытаниях, что приводит к получению ограниченных данных, недостаточных для проведения его лечения. Мы провели мета-анализ пациентов с явно выраженным компенсированным циррозом печени в ходе пяти исследований 3-х стадий.

Ключевые слова: гепатит С; цирроз печени; хронический вирусный гепатит С.

Получено 2 декабря 2013 г.; получено в пересмотренной форме 12 марта 2014 г.; одобрено 19 марта 2014 г.; доступно в сети 18 апреля 2014 г.

† Ответственный автор. Адрес: Медицинский колледж Бэйлора, США, Техас, 77030, Хьюстон, Бэйлор Плаза Один. Тел.: +1 832 355 1400; факс: +1 713 610 2482.

Адрес электронной почты: vierling@bcm.edu (Д.М. Вирлинг).

† Эти авторы внесли одинаковый вклад в настоящий труд.

‡ Бывший сотрудник корпорации Мерк Шарп и Доум (Merck Sharp and Dohme Corp.), Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США.

Сокращения: ВГС, вирус гепатита С; БОЦ, боцепревир; П/Р, пегинтерферон/рибавирин; УВО, устойчивый вирусологический ответ; МЛР, множественная логистическая регрессия; ПЭ, побочный эффект; НТ, неделя терапии; СНЯ, серьезное нежелательное явление; ДИ, доверительный интервал. Безопасность оценивалась методом анализа сообщений о побочных эффектах (ПЭ) и методом лабораторного контроля.

Методы

Пациенты получали П/Р (пегинтерферон/рибавирин; 4 недели) с последующим приемом БОЦ (боцепревира)/П/Р или П/Р на протяжении 24, 32 или 44 недель. Устойчивый вирусологический ответ оценивался (УВО) по шкале Metavir. Модели множественной логистической регрессии (МЛР) распознавали основные предикторы УВО в течение терапии.

Результаты

Обобщенные мета-оценки УВО (95% доверительный интервал) у 212 пациентов с F4 (циррозом печени) составили 55% (43, 66) с БОЦ/П/Р против 17% (0, 41) с П/Р. МЛР распознала 4 предиктора УВО у пациентов с F3/F4: неопределяемый уровень РНК ВГС на 8-й неделе терапии (НТ); снижение концентрации РНК ВГС $\geq 1 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 4 НТ у мужчин; и исходный уровень РНК ВГС $\leq 800,000$ МЕ/мл. УВО составил 89% (65/73) у пациентов с F4, у которых имелся неопределяемый уровень РНК ВГС на 8 НТ. Ни у одного из пациентов с F3 (0/5) или F4 (0/17) со снижением концентрации $< 3 \log_{10}$ и определяемым уровнем РНК ВГС на 8 НТ не был достигнут УВО. Анемия и диарея чаще наблюдалась у пациентов с циррозом печени, нежели у пациентов с отсутствием цирроза печени. Серьезные ПЭ, прекращение терапии вследствие появления

©Европейская ассоциация по изучению печени, 2014 г. Издано Elsevier B.V. Все права защищены.

тех или иных ПЭ, анемии, инфекции и тромбоцитопении, препятствующие лечению, чаще наблюдались у пациентов с циррозом печени при лечении БОЦ/П/Р, нежели П/Р. Потенциальная печеночная декомпенсация и/или сепсис были выявлены у 2 пациентов, получающих П/Р, и 3 пациентов, получающих БОЦ/П/Р.

Заключения

БОЦ/П/Р имеют в целом положительный профиль безопасности в терапии пациентов с компенсированным циррозом печени. УВО был особенно высоким у пациентов с циррозом печени с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 8 НТ.

Введение

Пациенты с циррозом печени с хроническим гепатитом С продолжают представлять собой проблему с терапевтической точки зрения в эпоху непосредственно действующих противовирусных агентов в силу более низкого УВО и более низкой переносимости терапии по сравнению с пациентами с отсутствием цирроза печени [1]. Вместе с тем наблюдаются определенно положительные результаты лечения циррозов печени, а также существует необходимость безотлагательного лечения во многих случаях циррозов печени до начала развития у пациентов декомпенсированного цирроза печени, в результате чего применение противовирусной терапии с использованием интерферона становится противопоказанием. Первоначальный опыт применения БОЦ/П/Р был получен в ходе двух базовых исследований 3-х стадий; УВО у 79 пациентов с циррозом печени колебался от 31% до 77%, и безопасность была такой же, как и в случаях с пациентами с фиброзом от легкого до умеренного [2]. Новая перспектива была обнаружена в ходе исследования благотворительно-испытательного использования протеолитических ферментов в случаях циррозов печени, обусловленных вирусным гепатитом С (CUPIC), которое оценивало применение тройной терапии с приемом либо телупревира, либо БОЦ у большого количества пациентов с циррозом печени, проходящих терапию (многие из которых не были утверждены для прохождения базовых исследований) [3]. УВО при CUPIC в течение 12 недель после окончания терапии с применением БОЦ/П/Р составлял 41% (79/190) [4]. Однако профиль безопасности при CUPIC отличался от профиля безопасности при базовом исследовании и при обоих режимах с применением боцепревира или телупревира наблюдалась низкая переносимость, особенно в случаях с низким количеством тромбоцитов и низким уровнем альбумина в сравнении с исходным. Конечной целью настоящего анализа являлось понимание общего соотношения риска-пользы терапии с применением БОЦ/П/Р пациентов с компенсированным циррозом печени с использованием дополнительных данных, полученных в ходе 5 клинических испытаний 3-х стадий. Мы стремились определить основные показатели при лечении, которые могли бы способствовать прогнозированию восприимчивости и принятию клинических решений в отношении применения терапии с использованием БОЦ/П/Р пациентов с циррозом печени, включая решение о прекращении терапии (низкая вероятность достижения УВО) и решения относительно продолжительности лече-

ния. Мы исследовали эффективность и безопасность в отношении группы лиц, страдающих циррозом печени. Мы также оценили правила возможного раннего прекращения (на 4 и 8 неделях терапии), а также применение моделей в зависимости от вирусологического ответа с целью потенциального сокращения продолжительности терапии до <48 недель на примере тщательно отобранных пациентов.

Материалы и методы

Цели

Главная цель настоящего ретроспективного исследования состояла в оценке УВО и профиля побочного эффекта для БОЦ (VICTRELIS® (боцепревир), Мерк и Ко., Инк., Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США) плюс П/Р у пациентов с компенсированным циррозом печени (фиброз F4 по шкале Metavir) с хроническим гепатитом С генотипа 1 на основании обобщенных данных, полученных в результате проведения 5 клинических исследований 3-х стадий (P05101 [RESPOND-2 [5]]. P05216 [SPRINT-2 [6]], P05514 [PROVIDE; [7]], P05685 [Исследование пегинтерферона альфа-2а [8]], и P06086 [Исследование лечения Анемии; [9]] (Дополнительная таблица 1). Правительственные идентификационные номера проводимых клинических исследований: NCT00708500, NCT00705432, NCT01023035, NCT00845065, NCT00910624.

Оценка степени тяжести цирроза печени

Цирроз печени определялся методом биопсии печени, выполненной на всех пациентах, и показания были сняты централизованно одним патологом. Цирроз печени был определен как F4 по шкале Metavir; прогрессирующий фиброз без цирроза печени как F4 по шкале Metavir.

Обработка статистических данных

Обобщенный анализ проводился с использованием данных каждого участвовавшего лица, полученных в результате 5 клинических исследований (P05101, P05216, P05514, P05685 и P06086) с общим количеством участвовавших пациентов 2522. Формальная проверка гипотез или поправка на множественные сравнения запланированы не были.

Анализ эффективности

Первичный анализ эффективности проводился на группе пациентов группой БОЦ/П/Р, которые получили 21 дозу каждого лекарственного средства, и у кого были выявлены фиброзы F4 (цирроз печени), F3 или F0-F2. УВО определялся как неопределяемый уровень РНК ВГС («Цель не выявлена» или «РНК ВГС не выявлена») в плазме спустя 24 недели после завершения или прекращения терапии. Концентрация РНК ВГС измерялась с применением аппарата Roche COBAS® TaqMan® с нижним пределом выявления 9,3 МЕ/мл. Методы мета-анализа применялись с целью оценки УВО для первичного анализа в группах пациентов с циррозом печени, а также в группах пациентов с F0-F2 и F3, к которым применялась терапия с применением БОЦ/П/Р.

Отношения между исходными показателями и УВО у пациентов, получающих БОЦ/П/Р и имеющих различные степени фиброза (F0-F2, F3/F4) изучались с применением

многомерного логистического регрессионного анализа. Многомерный логистический регрессионный анализ был выполнен в группе пациентов с F3 и F4 в порядке, увеличивающем возможность выявления дополнительных прогностических параметров УВО.

Исследования безопасности

В отношении всех исследований безопасности результаты, собранные у всех пациентов, получивших 21 дозу любого исследуемого лекарственного средства, были проанализированы на предмет лечения (БОЦ/П/Р в сравнении с П/Р) и степени фиброза (F0/F1/F2, F3 и F4). Пациенты, сообщавшие о любом ПЭ и серьезных ПЭ (СНЯ; включая смертельные случаи и госпитализацию), и о ПЭ, приводящих к прекращению применения препарата, были внесены в таблицу. Лабораторные оценки во время лечения сосредотачивались на анемии, нейтропении и тромбоцитопении. Считалось, что следующие параметры предположительно означали печеночную недостаточность: впервые выявленный асцит, энцефалопатия, кровотечение из расширенных вен пищевода, разлитие желчи, сепсис (в случае снижения функции печени); увеличение билирубина (в целом >4.0 с минимум 50% прямого), или протромбинового времени >10% выше лабораторной нормы значений [10, 11].

В отношении пациентов, имевших вышеуказанные результаты, независимо от классификации по шкале Metavir, решение принималось Джоном Вирлингом и Савино Бруно, применявших на свой страх и риск схему лечения и шкалу Metavir.

Результаты

Контроль и учет пациентов и основные параметры

Распределение пациентов согласно лечению (БОЦ/П/Р в сравнении с П/Р) и степени фиброза в виде обобщенных данных представлено в Дополнительной таблице 1. Восемьдесят процентов (1925/2415) пациентов проходили 5 исследований с группой БОЦ/П/Р и 20% (490/2415) пациентов проходили 3 исследования с группой П/Р (P05101, P05216 и P05685; группы П/Р не были включены в P05514 и P06086). Степени фиброза были распределены следующим образом: F0/F1/F2, 86% (2074/2415); F3, 5% (129/2415); и F4, 9% (212/2415). Из 212 пациентов с F4 32 (15%) пациента получали П/Р и 180 (85%) получали БОЦ/П/Р. Количество пациентов, предшествующая история лечения (не получение лекарственной терапии или предыдущая неудача в лечении) и назначение лечения (П/Р, БОЦ/П/Р в течение 48 недель и терапия, проводимая с зависимости от выраженности вирусологического ответа [ТВО] в отношении

Таблица 1. Демографические и основные параметры болезни в отношении пациентов с F0-F2, F3 и F4 по шкале Metavir

	Пегинтерферон/Рибавирин			Боцепревир/пегинтерферон/рибавирин		
	F0, F1 и F2	F3	F4	F0, F1 и F2	F3	F4
	(n=436)	(n=22)	(n=32)	(n=1638)	(n=107)	(n=180)
Возраст, средний (ср.откл.), лет	49,5 (9,6)	51,6 (10,2)	54,7 (6,8)	49,7 (9,4)	52,7 (7,3)	53,2 (6,7)
Мужской, n (%)	252 (58)	20 (91)	23 (72)	860 (53)	73 (68)	112 (62)
Раса, n (%)						
Белокожий	351 (81)	19 (86)	32 (100)	1328 (81)	85 (79)	150 (83)
Чернокожий	69 (16)	2 (9)	0	258 (16)	16 (15)	18 (10)
Другое*	16 (4)	1 (5)	0	52 (3)	6 (6)	12 (7)
Индекс массы тела, средний (ср.откл.)	27,4 (4,5)	26,4 (3,6)	30,3 (4,8)	27,8 (5,2)	28,9 (5,4)	29,8 (5,2)
Норма гемоглобина (г/дл), сред. (Ср.откл.)	14,7 (1,3)	15,7 (1,3)	15,2 (1,1)	14,6 (1,3)	15,1 (1,4)	14,6 (1,2)
Норма тромбоцитов (x 10 ⁹ /л), сред. (ср.откл.)	252,9 (69,3)	188,5 (64,5)	183,1 (73,4)	249,8 (70,9) [§]	198,4 (64,7)	165,8 (57,4)
Норма тромбоцитов (x 10 ⁹ /л), n (%)						
<100	2 (<1)	0	3 (9)	6 (<1)	6 (6)	17 (9)
100-150	26 (6)	8 (36)	7 (22)	95(6)	22 (21)	62 (34)
>150-200	70 (16)	6 (27)	12 (38)	309 (19)	31 (29)	59 (33)
>200	338 (78)	8 (36)	10 (31)	1227 (75)	48 (45)	42 (23)
Отсутствуют	0	0	0	1 (<1)	0	0
АЛТ сред. (ср.откл.), ед./л,	69,7 (60)	128,9 (86,6)	104,9 (62,8)	71,7 (57,1)	116,6 (85,5)	109,6 (70,5)
Определяемый АЛТ, n (%)	305 (70)	20 (91)	29 (91)	1168 (71)	96 (90)	162 (90)
Сывороточный альбумин<35 г/л, n (%) 21 (12)	6 (<1)	1 (5)	3(9)	38 (2)	5(5)	21 (12)
Сывороточный альбумин, сред. (интервал), г/л	40,7 (32-49)	40,1 (34-46)	39,1 (34-44)	40,9 (30-51)	39,9 (30-49)	38,8 (31-49)
Протромбиновое время, в ср. сек. (интервал)	10,4 (9,4-22,5)	11,0 (9,9-14,1)	10,8 (9,8-12,7)	10,6 (9,4- 36,9 [§])	11,0 (9,7-16,3)	10,9 (9,7-15,9)

Общий билирубин, сред. (интервал), мг/дл	0,58 (0,18-2,11)	0,70 (0,29-1,52)	0,71 (0,29-1,81)	0,57 (0,18-4,62*)	0,67 (0,18-1,52)	0,72 (0,18-2,98)
Log ₁₀ среднее геометрическое значение основной вирусной нагрузки†	6,54	6,54	6,22	6,49	6,47	6,39
Основная вирусная нагрузка >800,000 МЕ/мл, n (%)	372 (85)	19 (86)	20 (63)	1371 (84)	91 (85)	144 (80)
Субтип ВГС‡, n (%)						
1a	208 (48)	10 (45)	17 (53)	811 (50)	60 (56)	92 (51)
1b	160 (37)	11 (50)	12 (38)	622 (38)	37 (35)	65 (36)
1 (другой)	68 (16)	1 (5)	3 (9)	204 (12)	10 (9)	23 (13)
Отсутствует	0	0	0	1 (<1)	0	0
Показатели гиперстеатоза, n (%)						
0%	162 (37)	4 (18)	2(6)	591 (36)	12 (11)	24 (13)
>0%	274 (63)	18 (82)	30 (94)	1046 (64)	95 (89)	156 (87)
Отсутствует	0	0	0	1 (<1)	0	0
Генотип IL28B±, n (%)	n = 436	n = 22	n = 32	n = 1533	n = 100	n = 163
CC	75 (17)	6 (27)	2 (6)	353 (23)	27 (27)	31 (19)
CT	147 (34)	6 (27)	18 (56)	613 (40)	32 (32)	65 (40)
TT	47 (11)	2(9)	4 (13)	202 (13)	13 (13)	25 (15)
Неизвестен	167 (38)	8 (36)	8 (25)	365 (24)	28 (28)	42 (26)
Распределение пациентов, n (%)						
Соединенные Штаты	268 (61)	12 (55)	22 (69)	1168 (71)	79 (74)	132 (73)
Европа	126 (29)	10 (45)	6 (19)	318 (19)	16 (15)	31 (17)
Канада	32 (7)	0	4 (13)	131 (8)	10 (9)	15 (8)
Южная Америка и Латинская Америка	10 (2)	0	0	21 (1)	2 (2)	2 (1)

* Американские индейцы, уроженцы Аляски, уроженцы Азии, лица смешанных рас, уроженцы Гавайских островов или других островов Тихого океана.

† Основная вирусная нагрузка является средним геометрическим значением совокупности вирусов во время скрининга и перед датой использования метода слепого отбора.

‡ Субтип ВГС согласно определению Кованс (Covance).

§ Норма тромбоцитов для 1637 пациентов.

* Генотипы IL28B на полиморфном сайте rs12979860; генотипы IL28B отсутствуют у пациентов в ходе проведения исследования P05514, (PROVIDE) во время проведения терапии с применением БОЦ/П/Р.

† Протромбиновое время 36,9 наблюдалось у одного пациента и являлось единичным отклонением от нормы, которое, вероятно, было следствием лабораторной ошибки.

* Общий билирубин 4,62 наблюдался у одного пациента, что являлось единичным отклонением от нормы, и что, вероятно, было следствием лабораторной ошибки.

АЛТ, аланиновая аминотрансфераза. Демография указана в отношении пациентов, проходящих терапию с применением П/Р или БОЦ/П/Р со степенью фиброза на исходном уровне согласно шкале Metavir.

БОЦ/П/Р, при условии возможности применения) в ходе каждого исследования, а также степени фиброза с назначением лечения приводятся в Дополнительной таблице 2.

Основные параметры приведены в таблице 1. Пациенты с F4, к которым применялась терапия с применением БОЦ/П/Р, были приблизительно в возрасте 53 лет (по сравнению с пациентами с F0-F2, которым было 50 лет), 62% мужчин, 83% белых, 10% чернокожих, со средним индексом массы тела 29,8 (по сравнению с 28 у пациентов с F0-F2). Приблизительно 51% пациентов с F4, которые принимали БОЦ/П/Р, были заражены ВГС субтипа 1a. У пациентов с F4 среднее количество тромбоцитов составляло 166 x 10⁹/л (по сравнению с приблизительно 250 x 10⁹/л у пациентов с F0-F2), у 44% было среднее количество тромбоцитов <150 x 10⁹/л (по сравнению с 6% пациентов с F0-F2), и у 12% наблюдались уровни сывороточного альбумина <35 г/л (по сравнению с 2% пациентов с F0-F2).

УВО

Мета-анализ был проведен с целью определения УВО согласно обобщенным данным степени фиброза (рис. 1A; дополнительные Рис. S1 и S2). Мета-оценка УВО составила 55% (95%-й доверительный интервал [ДИ]: 43, 66) в сравнении с 17% (95%-ый ДИ: 0,41) для пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р или П/Р соответственно (предварительные результаты были представлены в Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [12]). Среди пациентов, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р, мета-оценки УВО были сопоставимы таковыми у пациентов с F4 (55%) и F3 (54%; 95% ДИ: 45, 64), и были численно ниже, чем УВО у пациентов с F0-F2 (66%; 95% ДИ: 63, 68).

Некоторые факторы, которые определяли достижение УВО у пациентов с F3/F4, были определены при помощи моделей многомерного логистического регресса. Неопределяемый уровень РНК ВГС на 8-й неделе лечения, сниже-

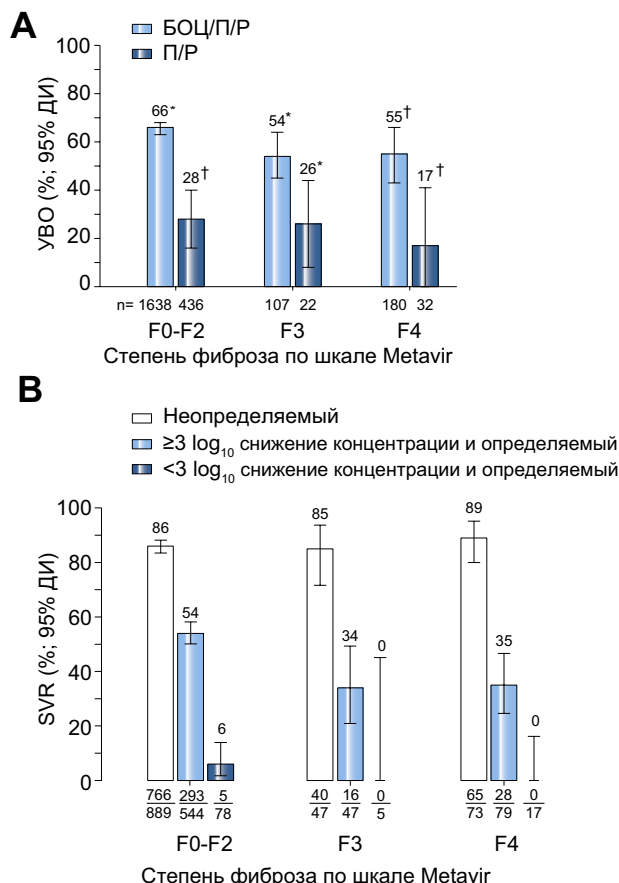


Рисунок 1. УВО согласно степени фиброза по шкале Metavir и вирусологический ответ на 8-й неделе лечения после терапии с применением БОЦ/П/Р или П/Р (А) УВО степени фиброза по шкале Metavir. Общий УВО (n, %, 95%-й доверительный интервал [ДИ]) для пациентов, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р и проходящих терапию с применением П/Р оценивался при помощи мета-аналитического метода. УВО были однородными для пациентов с F0-F2 и F3, которые проходили терапию с применением БОЦ/П/Р, а для пациентов с F3, проходящих терапию с применением П/Р, применялись мета-оценки с так называемыми фиксированными уровнями. УВО были разнородными для пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р, или П/Р, а для пациентов с F0-F2, проходящих терапию с применением П/Р, применялись мета-оценки с так называемым случайным эффектом. В группах БОЦ/П/Р и П/Р оценки степени фиброза отсутствовали у 87 пациентов и 20 пациентов соответственно. *Оценка УВО фиксированного уровня. † Оценка УВО случайного эффекта. (Б) УВО согласно вирусологическому ответу на 8-й неделе лечения и оценка степени фиброза по шкале Metavir. УВО (неопределяемый уровень РНК ВГС [«Цель не выявлена» или «РНК ВГС не выявлена»] в плазме через 24 недели после завершения или прекращения терапии) и 95%-е ДИ даны для пациентов, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р согласно ответу при лечении на 8-й неделе лечения (через 4 недели введения П/Р и через 4 недели терапии с применением БОЦ/П/Р), а также стадия фиброза по шкале Metavir на исходном уровне. Категориями вирусологического ответа на 8-й неделе лечения стал неопределяемый уровень РНК ВГС, определяемый уровень РНК ВГС и снижение концентрации РНК ВГС $\geq 1 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем, и определяемый уровень РНК ВГС и снижение концентрации РНК ВГС $< 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем. Результаты в отношении РНК ВГС на 8-й неделе терапии отсутствовали для 127 пациентов с F0-F2, 8 пациентов с F3 и 61 пациента с F4.

ние концентрации РНК ВГС $\geq 1 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 4-й неделе лечения, низкий исходный уровень вирусной нагрузки ($\leq 800,000$ МЕ/мл), и мужской пол явились значимыми факторами, определяющими УВО у пациентов с F3/F4 (Рис. 3; дополнительная таблица 3). Наиболее значимым фактором для достижения УВО являлся неопределяемый уровень РНК ВГС на 8-й неделе лечения у пациентов с F3 и F4. У пациентов с F0-F2 неопределяемый уровень РНК ВГС на 8-й неделе лечения, снижение концентрации РНК ВГС $\geq 1 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 4-й неделе лечения, белый цвет кожи и ВГС субтипа 1b являлись значимыми прогностическими факторами УВО (Дополнительная таблица 4). Если достижение УВО было проанализировано методом многомерной логистической регрессии исключительно у пациентов с F4, только при неопределяемом уровне РНК ВГС на 8-й неделе лечения (коэффициент неравенства=10,90; значение $p < 0,0001$) и снижение концентрации РНК ВГС $\geq 1 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 4-й неделе лечения (коэффициент неравенства = 2,85; значение $p = 0.0234$) являлись значимыми факторами. Анализ основных факторов и ответы при лечении определил группы пациентов, у которых был невысокий шанс достижения УВО. Ни один из 22 пациентов с F3 или с F4 с выявляемым уровнем РНК ВГС и снижением $< 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 8-й неделе лечения не достиг УВО (0/22; 95% ДИ=0,13) (рис. 1Б). У пациентов с F4 с ВГС субтипа 1a и высокой вирусной нагрузкой УВО составлял 55% (47/85), если у пациента выявлялось снижение концентрации РНК ВГС $\geq 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем или уровень становился неопределяемым на 8-й неделе лечения в сравнении с 0% (0/9), если у пациентов выявлялось снижение концентрации РНК ВГС $< 3 \log_{10}$ и определялись на 8-й неделе лечения независимо от вирусного ответа на 4-й неделе лечения (Дополнительная таблица 5). Ни один из пациентов (0/46) со стадией фиброза F0-F2 со снижением концентрации РНК ВГС меньше чем $3 \log_{10}$ на 8-й неделе лечения, с высокой вирусной нагрузкой ($> 800,000$ /мл) и генотипом 1a не достиг УВО независимо от вирусного ответа на 4-й неделе лечения (Дополнительная таблица 5).

Вирусный ответ при лечении на 4-й неделе лечения (после 4-ой недели введения П/Р, но перед добавлением БОЦ) и 8-й неделе (после 4-х недель применения БОЦ) также повлиял на УВО у пациентов с F4 (таблица 2). Среди 169 пациентов с F4 с результатами на 8 НТ самые высокие УВО наблюдались у 43% (73/169) пациентов, у которых имелся неопределяемый уровень РНК ВГС на 8-й неделе лечения (УВО = 65/73; 89%; рис. 1Б). УВО были выше у 47% (79/169) пациентов с F4, у которых имелся определяемый уровень РНК ВГС и снижение $\geq 1 \log_{10}$ в вирусной нагрузке в сравнении с исходным уровнем на 8-й неделе лечения (УВО = 28/79; 35%) по сравнению с 10% (17/169) пациентов с F4 с определяемым уровнем РНК ВГС и снижением $< 3 \log_{10}$ в вирусной нагрузке в сравнении с исходным уровнем на 8-й неделе лечения (УВО = 0/17; 0% [95% ДИ = 0,16]). Точно так же, более высокий УВО наблюдался у пациентов с F4, у которых было выявлено снижение $\geq 1 \log_{10}$ в вирусной нагрузке в сравнении с исходным уровнем на 4-й неделе лечения (85 / 128; 66%) по

Таблица 2. Нежелательные явления в соответствии со стадией фиброза по шкале Metavir

	n (%)					
	Пегинтерферон/Рибавирин			Боцепревир/Пегинтерферон/ Рибавирин		
	F0-2	F3	F4	F0-2	F3	F4
Нежелательное явление (НЯ)	n = 436	n = 22	n = 32	n = 1638	n = 107	n = 180
НЯ, появившиеся за время лечения	427 (98)	22 (100)	32 (100)	1621 (99)	106 (99)	179 (99)
НЯ, связанные с лечением и появившиеся за время лечения	424 (97)	22 (100)	32 (100)	1618 (99)	106 (99)	178 (99)
Серьезные НЯ	36 (8)	3 (14)	2 (6)	189 (12)	13 (12)	33 (18)
Смертельные случаи	4(1)	0	0	5 (<1)	0	1 (1)
Опасные для жизни НЯ, появившиеся за время лечения	4 (1)	0	0	25 (2)	3 (3)	7 (4)
Изменение дозировки вследствие НЯ	95 (22)	5 (23)	13 (41)	642 (39)	43 (40)	78 (43)
Изменение дозировки вследствие анемии	55 (13)	1 (5)	5 (16)	414 (25)	29 (27)	58 (32)
Прекращение исследования препарата вследствие НЯ	59 (14)	1 (5)	1 (3)	226 (14)	16 (15)	28 (16)
	4(1)	0	0	25(2)	4(4)	2(1)
Специфические клинические НЯ						
Переливание крови	2 (<1)	0	0	38 (2)	8 (7)	13 (7)
Инфекции, появившиеся за время лечения	154 (35)	3 (14)	9 (28)	548 (33)	37 (35)	74 (41)
Специфические лабораторные НЯ						
Гемоглобин	n = 432	n = 22	n = 32	n = 1629	n = 107	n = 178
<10 г/дл	127 (29)	7 (32)	7 (22)	870 (53)	60 (56)	113 (63)
8,5-<10 г/дл	110 (25)	7 (32)	5 (16)	741 (45)	43 (40)	85 (48)
<8,5 г/дл	17(4)	0	2 (6)	129 (8)	17 (16)	27 (15)
Использование эритропоэтина, n (%)	104 (24)	6 (27)	7 (22)	690 (42)	49 (46)	95 (53)
Тромбоциты (x 10 ⁹ /л)	n = 430	n = 21	n = 32	n = 1638	n = 107	n = 178
>100 (уровень 0)	374 (87)	13 (62)	16 (50)	1206 (74)	45 (42)	46 (26)
70-100 (уровень 1)	48 (11)	6 (29)	10 (31)	285 (17)	40 (37)	50 (28)
50-<70 (уровень 2)	3 (1)	2 (10)	2 (6)	99 (6)	14 (13)	45 (25)
25-<50 (уровень 3)	5 (1)	0	4 (13)	37 (2)	6 (6)	35 (20)
<25 (уровень 4)	0	0	0	2 (<1)	2(2)	2(1)
Использование тромбопоэтина, n	0	0	0	0	0	0
Изменение в сравнении с исходным уровнем минимального количества тромбоцитов, сред. (ср.откл.)	-94,8 (54,3)	-68,3 (42,4)	-73,1 (39,6)	-114,3 (56,8)	-92,7 (46,7)	-84,3 (43,0)
Нейтрофилы (x 10 ⁹ /л)	n = 432	n = 22	n = 32	n = 1629	n = 107	n = 178
>1,5 (уровень 0)	96 (22)	7 (32)	8 (25)	235 (14)	7 (7)	19 (11)
1,0-1,5 (уровень 1)	156 (36)	9 (41)	8 (25)	437 (27)	36 (34)	47 (26)
0,75-<1,0 (уровень 2)	103 (24)	3 (14)	7 (22)	419 (26)	29 (27)	46 (26)
0,5-<0,75 (уровень 3)	59 (14)	3 (14)	6 (19)	389 (24)	25 (23)	41 (23)
<0,5 (уровень 4)	18 (4)	0	3 (9)	149 (9)	10 (9)	25 (14)
Использование ГКСФ (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), n (%)	28(6)	1 (5)	4 (13)	176 (11)	11 (10)	19 (11)
Лимфоциты (x 10 ⁹ /л)	N = 432	N = 22	N = 32	N = 1629	N = 107	N = 178
>0.5 (уровень 0)	367 (85)	19 (86)	23 (72)	1236 (76)	85 (79)	125 (70)

>0,2-0,5 (уровень 1)	63 (15)	3 (14)	8 (25)	376 (23)	21 (20)	50 (28)
>0,1-0,2 (уровень 2)	2 (<1)	0	1 (3)	13(1)	1 (1)	3(2)
≤0,1 (уровень 3)	0	0	0	4 (<1)	0	0
Обычные нежелательные явления (≥ 25%)	n = 436	n = 22	n = 32	n = 1638	n = 107	n = 180
Любое нежелательное явление	427 (98)	22 (100)	32 (100)	1621 (99)	106 (99)	179 (99)
Анемия	124 (28)	6 (27)	7 (22)	786 (48)	49 (46)	100 (56)
Утомляемость	253 (58)	10 (45)	17 (53)	965 (59)	60 (56)	102 (57)
Дисгевзия	72 (17)	5 (23)	4 (13)	627 (38)	39 (36)	75 (42)
Тошнота	171 (39)	10 (45)	12 (38)	783 (48)	47 (44)	70 (39)
Головная боль	188 (43)	9 (41)	8 (25)	725 (44)	46 (43)	65 (36)
Диарея	85 (19)	2 (9)	6 (19)	425 (26)	27 (25)	64 (36)
Озноб	114 (26)	3 (14)	9 (28)	482 (29)	35 (33)	54 (30)
Нейтропения	85 (19)	3 (14)	7 (22)	404 (25)	22 (21)	47 (26)
Гипертермия	129 (30)	6 (27)	7 (22)	437 (27)	34 (32)	46 (26)

сравнению с пациентами с F4, у которых было выявлено снижение $<1 \log_{10}$ в вирусной нагрузке в сравнении с исходным уровнем на 4-й неделе лечения (10/48; 21%). При использовании критериев ответа при лечении, темпы УВО были такими же высокими по всей шкале Metavir в отношении пациентов, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р, у которых РНК ВГС была неопределяемой на 8 НТ. Независимо от шкалы Metavir пациенты, проходящие терапию с применением БОЦ/П/Р с определяемым уровнем РНК ВГС на 8-й неделе и снижением концентрации $<3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем, редко достигали УВО (5/100, 5%; Дополнительная таблица 3) в нашей малой выборке. Аналогично, пациенты с F0-F4, проходящие терапию с применением БОЦ/П/Р с РНК ВГС ≥ 1000 МЕ/мл на 8-й неделе, также редко достигали УВО (13/177, 7%; Дополнительная таблица 9).

Дополнительные исследования проводились применительно к ограниченному числу пациентов, которые достигли очень хорошего ответа на 8 НТ с целью оценки эффекта продолжительности лечения. Пациенты с F4, у которых РНК ВГС была неопределяемой на 8-й неделе лечения и которые получали БОЦ/П/Р ≥ 40 недель, достигли уровня УВО 97% (38/39; 95% ДИ = 87, 100) (рис. 2; Дополнительная таблица 6). Примечательно, что, ограниченное число пациентов с F4, у которых РНК ВГС была неопределяемой на 8-й неделе лечения и которые получали БОЦ/П/Р от 28 до <36 недель или от 36 до <40 недель, также достигли высоких показателей УВО 89% (16/18) или 89% (8/9), соответственно (общий УВО = 24/27, 89%; 95% ДИ = 71, 98). Следует отметить, что в силу проведения изучения групп в режиме терапии, проводимой в зависимости от выраженности вирусологического ответа, интервал терапии от 28 до <40 недель включал 21 пациента, не получавших лекарственной терапии (УВО = 19/21; 90%) и 6 пациентов, в отношении которых предыдущая терапия была безуспешной (УВО = 5/6; 83%).

На рис. 4 показан предложенный алгоритм для лечения пациентов с F3 и F4 с применением БОЦ/П/Р. Новое правило остановки на 8 НТ (определяемый уровень РНК ВГС

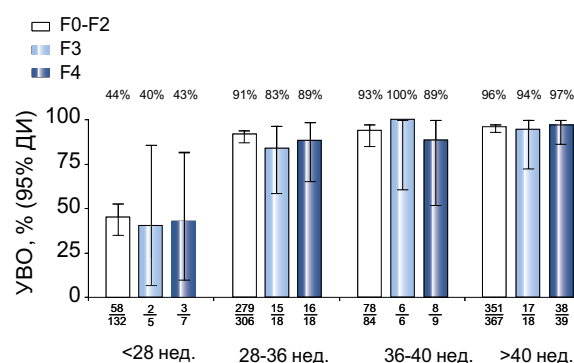


Рисунок 2. УВО в соответствии с продолжительностью лечения у больных, получающих БОЦ/П/Р с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 8-й неделе лечения. УВО (неопределяемый уровень РНК ВГС [«Цель не выявлена» или «РНК ВГС не выявлена»] в плазме спустя 24 недели после завершения или прекращения терапии) и 95% ДИ указаны в отношении пациентов, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 8-й неделе лечения (после 4-х недель введения П/Р и 4-х недель терапии с применением БОЦ/П/Р) в соответствии с продолжительностью получаемого лечения и степенью фиброза по шкале Metavir на исходном уровне. Пациенты, не получавшие лекарственной терапии, и пациенты с неудачным результатом предыдущей терапии были объединены.

и снижение концентрации РНК ВГС $<\log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем) могло бы быть использовано с целью ограничения терапии в отношении таких пациентов, у которых существует невысокий шанс достижения УВО при длительном лечении. Правила остановки на 12 НТ (если РНК ВГС ≥ 100 МЕ/мл) и на 24 НТ (если уровень РНК ВГС определяемый) также предупреждают проведение длительной терапии в отношении пациентов, у которых существует невысокий шанс достижения УВО. Результаты, приведенные на рис. 2, предполагают, что проведение терапии в отношении пациентов с F3/F4, не получавших лекарственной терапии, у которых имелся неопределяемый уровень РНК ВГС на 8 НТ, может быть потенциально остановлено после 28 НТ в случае, если пациенты плохо переносят терапию. У пациентов с F3/F4, у которых наблю-

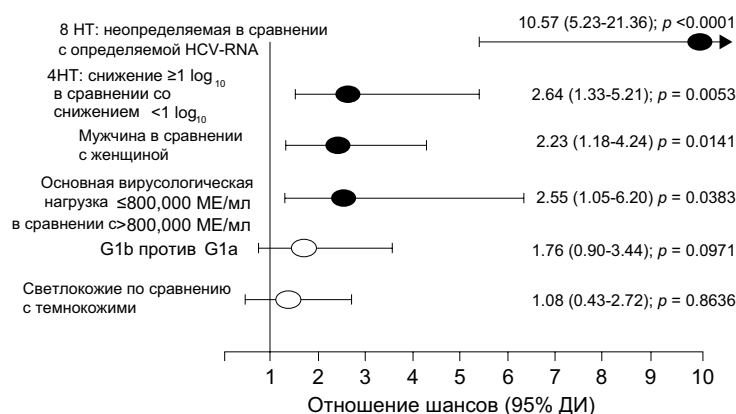


Рисунок 3. Прогностические факторы УВО в соответствии с многомерным логистическим регрессионным анализом у пациентов с F3/F4, принимавших БОЦ/П/Р. Отношения между базовыми факторами и УВО в отношении пациентов, получающих БОЦ/П/Р с базовым уровнем степени фиброза F3 или F4, исследовались с применением многомерного логистического регрессионного анализа, с применением УВО за зависимую переменную и с применением демографических и основных характеристик болезни (например, расы, исходного уровня вирусной нагрузки, пола, генотипа, предыдущей истории лечения) и восприимчивости при лечении на 4 НТ и 8 НТ в качестве независимых переменных с целью определения прогностических параметров УВО в отношении пациентов с различными степенями фиброза. Как только восприимчивость при лечении на 8 НТ отображалась в модели, генотип IL28B [17] больше не являлся прогнозирующим параметром УВО. На рисунке изображен многомерный логистический регрессионный анализ для пациентов с F3 и F4 (отношение шансов; 95% ДИ; значение p), которые были обобщены с целью повышения возможности определения прогностического параметра УВО. Параметры со значением $p < 0,05$: закрашенные овалы; параметры со значением $p > 0,05$: пустые овалы.

дается снижение концентрации $\geq 3 \log_{10}$ при все же определяемом уровне РНК ВГС на 8 НТ, приблизительно половина (62/126; 49%) уровня все же остается определяемой на 12 НТ.

Безопасность и переносимость у пациентов с циррозом печени

Наблюдался один смертельный случай (1%) в группе из 180 пациентов с F4 в сравнении с 0 смертельными случаями у 107 пациентов с F3 и 5 смертельными случаями ($< 1\%$) у 1638 пациентов с F0-F2 в рамках настоящего мета-анализа, которые проходили терапию с применением БОЦ/П/Р (таблица 3). Частота серьезных нежелательных явлений была выше у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (33/180; 18%), по сравнению с пациентами с F0-F2 (13/107; 12%) или с F3 (189/1638; 12%). Доля прекращения вследствие ПЭ была аналогичной у пациентов с F4 (16%), F3 (15%) и F0-F2 (14%). Процент пациентов с гемоглобином < 10 г/дл был выше у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (113/180; 63%), по сравнению с пациентами с F0-F2 (870/1638; 53%) (Дополнительная таблица 7). Базовый уровень гемоглобина являлся наиболее сильным прогностическим фактором анемии во время исследования среди независимых переменных в отношении пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р с предполагаемым отношением шансов, составляющим 0,59 (Дополнительная таблица 10). Аналогично, процент пациентов с уровнем гемоглобина $< 8,5$ г/дл был выше у пациентов с

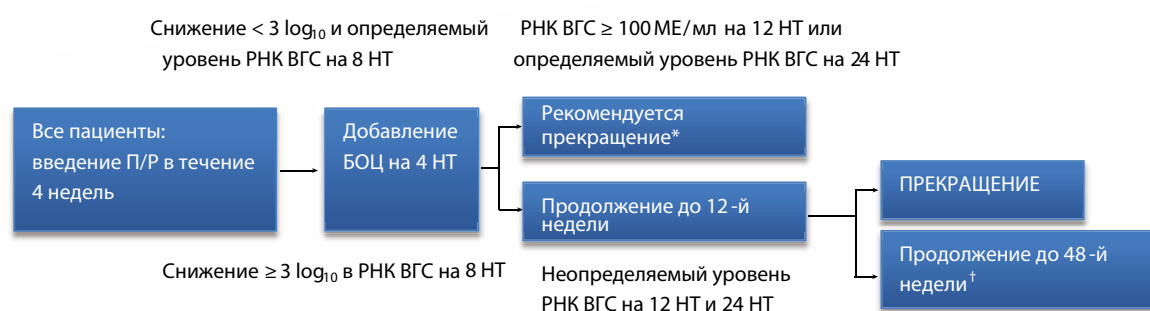


Рисунок 4. Предложенный алгоритм лечения для пациентов с циррозом печени (F4) и пациентов с F3, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р. Возможный алгоритм для лечения пациентов с F4 и F3 был получен вследствие иммунных реакций при лечении на 8, 12, и 24 недели. В силу того, что ни один из пациентов с F3 или F4 (0/22; 95% ДИ = 0, 13) с определяемым уровнем РНК ВГС и снижением $< 3 \log_{10}$ вирусной нагрузки в сравнении с исходным уровнем на 8-й неделе не достиг УВО, следовало рассмотреть прекращение терапии в отношении таких пациентов. В силу этого пациенты с F3 и F4, не получавшие лекарственной терапии, с неопределяемым уровнем РНК на 8-й неделе лечения и похоже достигали УВО с продолжительностями лечения между 28 и 40 неделями в сравнении с ≥ 40 неделями, терапия пациентов с циррозом печени, не получавших лекарственной терапии, могла бы быть прекращена после 28-й недели в том случае, если лекарственные группы плохо переносились. Уровни РНК ВГС должны были контролироваться в течение 4, 8, 12, и 24 недель лечения, в конце лечения, а также во время последующего врачебного наблюдения. Во время лечения рекомендуется применение полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) для контроля уровней РНК ВГС. При методе применяется нижний предел определения количества РНК ВГС, равного или меньше 25 МЕ/мл и предел выявления РНК ВГС приблизительно 10-15 МЕ/мл. Прекращение терапии рекомендуется в отношении всех пациентов с (1) определяемой РНК ВГС и снижением концентрации РНК ВГС $< 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 8 НТ; (2) с уровнями РНК ВГС большими или равными 1000 МЕ на мл на 8 НТ; (3) с уровнями РНК ВГС ≥ 100 МЕ/мл на 12 НТ, или (4) с подтвержденными определяемыми уровнями РНК ВГС на 24 НТ. *Рекомендуется прекращение терапии исходя из невысокого шанса достижения УВО у пациентов с F3 и F4 с определяемым уровнем РНК ВГС и снижением концентрации РНК ВГС $< 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем (УВО=0/22; 0%; 95% ДИ [0, 13]). †Рекомендуется прекращение терапии в отношении пациентов, не получавших ранее терапию, после 28 НТ в случае определяемой РНК ВГС от 8 НТ до 24 НТ.

Таблица 3. Пять пациентов с потенциальной печеночной декомпенсацией или сепсисом

Идентификационный номер пациента (исследование)	Исходные данные	Случай	Схема лечения (недели лечения)	Результат
Пациенты с циррозом печени				
016301 (PROVIDE)	Мужчина, 64 года; F4. История болезни включает асцит; Тромбоциты 108 х 109/л Альбумин 3,7 г/дл	Декомпенсированный цирроз печени с асцитом и энцефалопатией (спутанность сознания)	БОЦ/П/Р (6 НЛ)	Прекращенное лечение; случай разрешен
012072 (RESPOND-2)	Женщина, 51 год; F4 Тромбоциты 170 х 109/л Альбумин 3,5 г/дл	Кровотечение из расширенных вен пищевода и портальная гипертензия	П/Р (2 НТ)	Прекращенное лечение; случай разрешен
000603 (исследование PEG2a)	Мужчина, 48 лет; F4 Диабетик, наркоман, принимающий наркотики внутривенно Тромбоциты 135 X109/л Альбумин 3,8 г/дл	Полиорганная недостаточность с высоким уровнем билирубина 17,4 мг/дл Стафилококковая пневмония, приведшая к полиорганной недостаточности	БОЦ/П/Р (12 НТ)	Смерть вследствие полиорганной недостаточности
Пациенты без цирроза печени				
000005 (исследование PEG2a)	Мужчина, 52 года; F2 Тромбоциты 280 х 109/л Альбумин 4,2 г/дл	Возможный уросепсис (Отрицательная кровь и культура в моче)	П/Р (3 НТ)	Прекращенное лечение; случай разрешен
001868 (SPRINT-2)	Мужчина, 58 лет; F2 Тромбоциты 192 х 109/л Альбумин 3,5 г/дл	Асцит (Госпитализирован с серьезным эпифарингосом и нейтропенией; развившаяся ОПН (острая почечная недостаточность). Лечение прекращено. Асцит и водянка замечены 12 дней спустя)	Спустя 12 дней после прекращения приема БОЦ/П/Р (12 НТ)	Лечение прекращено в силу появления другого ПЭ; случай с асцитом разрешен

F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (27/180; 15%) по сравнению с пациентами с F0-F2 (129/1638; 8%). Кинетика уменьшения уровней гемоглобина была аналогичной у пациентов с F4, F3 и F0-F2, проходящих терапию с применением БОЦ+PR (Дополнительный рис. 4). Вмешательство с целью лечения анемии применялось более часто при циррозе печени. Величина изменения доз по причине анемии составляла 32% у пациентов с F4, 27% у пациентов с F3 и 25% у пациентов с F0-F2, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р. Величина переливаний была выше у пациентов с F4 (13/180; 7%) и у пациентов с F3 (8/107; 7%), проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р по сравнению с пациентами с F0-F2 (38/1638; 2%). Частота использования эритропоэтина была выше у пациентов с F4 (53%) по сравнению с пациентами с F0-F2, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (42%), и частота использования эритропоэтина у пациентов с F3 составляла 46%. Уменьшение при лечении уровня тромбоцитов (уровень 4) был выше у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (25/178; 14%) по сравнению с пациентами с F0-F2 (149/1629; 9%) или с пациентами с F3 (10 / 107; 9%),

потенциально отражая более низкие основные уровни тромбоцитов.

Частота обычных нежелательных явлений (частота \geq 25% у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р) со стадией фиброза согласно шкале Metavir дана в таблице 2. Частота случаев анемии была выше у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (100/180; 56%), по сравнению с пациентами с F3 (49/107; 46%) и пациентами с F0-F2 (786/1638; 48%), проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р. Частота случаев диареи была выше у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р (64/180; 36%), по сравнению с пациентами с F3 (27/107; 25%) и пациентами с F0-F2 (425/1638; 26%), проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р.

Пять пациентов с потенциальной печеночной декомпенсацией или сепсисом были исследованы Дж. Вирлингом и С. Бруно, применявших на свой страх и риск схему лечения и шкалу Metavir (таблица 3). У трех пациентов наблюдался F4, а у двоих F2 на исходном уровне. У трех пациентов с F4 наблюдались случаи декомпенсированного цирроза печени с асцитом и энцефалопатией (спутан-

*Нежелательные явления \geq 25% в отношении пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р; перечислены в убывающем порядке в отношении пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р.

Нежелательные явления, специфические клинические нежелательные явления, специфические лабораторные нежелательные явления и обычные нежелательные явления даны в отношении пациентов, проходящих терапию с применением П/Р или БОЦ/П/Р согласно степени фиброза по шкале Metavir. Результаты в отношении гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов или лимфоцитов отсутствовали для некоторых пациентов.

ностью сознания) на 6 НТ (БОЦ/П/Р), кровотечение из расширенных вен пищевода и портальная гипертензия на 2 НТ (П/Р) или полиорганная недостаточность с высоким уровнем билирубина 17,4 мг/дл на 12 НТ (БОЦ/П/Р). У двух пациентов с F2 наблюдались случаи возможного уросепсиса на 3 НТ (П/Р) или асцита спустя 12 дней после прекращения приема БОЦ/П/Р (12НТ). Все случаи декомпенсированного цирроза печени были разрешены за исключением пациента с полиорганной недостаточностью, который умер. Кроме того, наблюдались два пациента с F4 со злокачественной гепатомой (один пациент принимающий П/Р и один пациент принимающий БОЦ/П/Р; «Более подробная информация о двух пациентах с F4 с гепатоцеллюлярной карциномой» предоставлена в дополнительном материале при необходимости получения дополнительной информации о таких 2-х пациентах). После того как был произведен обобщенный анализ результатов смертельного случая, печеночной декомпенсации и тяжелых случаев инфекционных болезней (степени 3 или 4 или необходимая госпитализация) в отношении группы лиц с циррозом печени с применением логистического регресса (13 субъектов с имеющимся случаем, 167 субъектов без имеющегося случая), не было выявлено никакой связи между составным высшим пределом и базовым уровнем альбумина и базовыми уровнями тромбоцитов. Однако такой результат должен рассматриваться с осторожностью в силу малого количества случаев (13) в такой группе лиц с циррозом печени.

Обсуждение

В ходе 2-х регистрационных исследований УВО у 79 пациентов (F4) с циррозом печени, ВГС генотипа 1, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р, колебались от 31% до 77% в сравнении с 64-67% у пациентов с отсутствием цирроза печени [2]. Достижение УВО снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы, разложения печени и общей летальности у больных с циррозом печени [13,14]. При таких объединенных регистрационных исследованиях серьезные ПЭ произошли в отношении 16% пациентов с циррозом печени в лечебной группе, содержавшей БОЦ, в сравнении с 11% пациентов без цирроза печени. На основании результатов 2 регистрационных исследований 48 недель терапии (4-недельное введение П/Р и 44 недели приема БОЦ/П/Р) рекомендовались для всех пациентов с циррозом печени (F4) независимо от основных переменных или восприимчивости при лечении. С целью лучшего определения риска и пользы терапии с применением БОЦ/П/Р в отношении пациентов с F4 с компенсированным циррозом печени, мы проанализировали результаты 5 клинических испытаний всех групп с применением БОЦ/П/Р в отношении пациентов с ВГС генотипа 1.

Ранее было известно, что достижение УВО было более вероятным у больных с прогрессирующим фиброзом/циррозом печени, у которых наблюдалось снижение РНК ВГС $\geq 1,0 \log_{10}$ на 4-й неделе (прекращение введения П/Р), и у пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 8-й неделе терапии [2]. Настоящим мы демонстрируем, что половина всех пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р, может достигнуть УВО (УВО с применением мета-анализа = 55%). Кроме того, УВО был особенно

высок (89%) у пациентов с F4, у которых РНК ВГС была неопределяемой на 8-й неделе лечения; таких пациентов насчитывается 43% от всех пациентов с циррозом печени, проходящих терапию. Более того, пациенты с F3 и F4 с неопределяемой вирусной нагрузкой на 8-й неделе лечения достигали УВО с продолжительностью лечения от 28 до 40 недель (33/38; 87%; 95% ДИ = 72, 96) в сравнении ≥ 40 неделями (23/25; 92%; 95% ДИ = 74, 99). Результаты с более короткой продолжительностью лечения у пациентов с F4 главным образом получены от пациентов, не получавших ранее лекарственной терапии, у которых курс лечения в зависимости от выраженности вирусологического ответа позволял применение 28 недель терапии в отношении реагирующих пациентов. Таким образом, более короткая продолжительность лечения (28-40 недель) может рассматриваться для лечения пациентов, не получавших ранее лекарственной терапии, с F4 с неопределяемым уровнем РНК ВГС от 8 до 24 недель в том случае, если пациенты плохо переносят терапию. Прогностические факторы УВО у пациентов с F3 и F4 включали в себя мужской пол, низкий исходный уровень вирусной нагрузки и вирусные ответы при лечении в течение 4 и 8 недель. Такие факторы могут способствовать клиницистам определению структуры больных, а также ранних вирусологических ответов, связанных с более высокой степенью УВО. С другой стороны, частота появления СНЯ, случаев переливания крови, анемии и тромбоцитопении (степень 4) была выше у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р, в сравнении с пациентами с F0-F2. Ввиду этого, наши результаты демонстрируют как потенциальные выгоды, так и риски лечения пациентов с F4.

Потенциальный алгоритм лечения пациентов с F4 и F3 может быть получен на основании вирусных ответов при лечении в течение 8, 12, и 24 недели (рис. 4). В силу того, что ни один пациент с F3 или F4 (0/22; 95% ДИ = 0,13) с определяемым уровнем РНК ВГС и снижением вирусной нагрузки $< 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем на 8-й неделе не достиг УВО, рекомендуется прекращение терапии в отношении таких пациентов. Аналогичное правило прекращения в случае, если РНК ВГС ≥ 1000 МЕ/мл на 8-й неделе, также рекомендуется, поскольку УВО составлял 0% (0/31) у таких пациентов с F3 или F4. Федеральное управление США по контролю качества продуктов питания, напитков и лекарственных препаратов (U.S. FDA) одобрило пересмотр Инструкции по медицинскому применению препарата в отношении VICTRELIS® (боцепревир) касательно добавления правила остановки терапии с применением БОЦ/П/Р в отношении всех пациентов в том случае, если уровни РНК ВГС больше или равно 1000 МЕ на мл на 8 НТ. Аналогичное правило было принято Комитетом по медицинским продуктам, предназначенным для человека (CHMP), для включения в Европейскую сводную характеристику препарата, которое в настоящий момент ожидает одобрения Европейской комиссии. На основании верхних пределов 95%-го доверительного интервала возможно, что до 13% пациентов с F3 или F4 со снижением вирусной нагрузки $< 3 \log_{10}$ в сравнении с исходным уровнем могли бы достигнуть УВО. В силу того, что лечение пациентов с F3 и F4, не получавших ранее лекарственной терапии, с неопределяемой вирусной нагрузкой на 8-й неделе лечения

достигали УВО с продолжительностью лечения от 28 до 40 недель в сравнении с ≥ 40 неделями, терапия пациентов с циррозом печени, не получавших ранее лекарственной терапии, могла бы быть прекращена после 28 недель в случае, если режим плохо переносится. Правила прекращения также будут существенны в случае тройной терапии, основанной на интерфероне, с применением симепревира, фалдапревира и софосбувира в отношении инфекции ВГС генотипа 1, в частности в отношении пациентов с циррозом печени [15].

Существовало несколько различий между обследуемой группой больных в ходе настоящих 5 клинических исследований с применением БОЦ/П/Р и обследуемой группой больных в рамках французской ознакомительной программы (ANRS CO20-CUPIC) [3]. Наиболее существенным было то, что 40% из 190 пациентов, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р в рамках CUPIC, должны были быть исключены из основных клинических испытаний с применением БОЦ в силу критериев исключения в протоколах исследования. Приблизительно 44% пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р в ходе настоящих 5 клинических исследований, имели неудачный опыт терапии в сравнении с 97% пациентов, проходящих лечение в рамках CUPIC (Дополнительная таблица 8). Пациенты с F4, проходящие терапию с применением БОЦ/П/Р в ходе настоящих 5 клинических исследований, были моложе (53 года по сравнению с 57 годами), мужской пол встречался реже (62% пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р в ходе настоящих 5 клинических исследований, по сравнению с 68% пациентов, проходящих лечение в рамках программы CUPIC), а также имели более высокую частоту инфицирования ВГС генотипа 1a (51% по сравнению с 35%) и более высокий индекс массы тела (29,8 по сравнению с 26,0) по сравнению с пациентами, проходящими лечение в рамках программы CUPIC. Более того, среднее базовое количество тромбоцитов составляло приблизительно $166,000/\text{mm}^3$, область значений = $49,000-393,000/\text{mm}^3$ у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р в ходе настоящих 5 клинических исследований, по сравнению с приблизительно $144,000/\text{mm}^3$ (область значений = $34,000-346,000/\text{mm}^3$) у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р в рамках CUPIC. Средний уровень сывороточного альбумина составлял 38,8 г/л у пациентов с F4, проходящих терапию с применением БОЦ/П/Р в ходе настоящих 5 клинических исследований, по сравнению с приблизительно 40 г/л у пациентов, проходящих лечение в рамках CUPIC. Ввиду этого, настоящий мета-анализ и CUPIC в отношении исследования цирроза печени, обусловленного вирусным гепатитом С, являются комплементарными и расширяют наше знание о циррозе печени. Одним из ограничений мета-анализа являлось то, что 5 клинических исследований с применением БОЦ/П/Р зарегистрировали стабильный, хорошо компенсированный цирроз печени (в силу требования в отношении тромбоцитов быть в количестве $> 100,000/\text{mm}^3$), что может отличаться от пациентов с циррозом печени в клинической практике, которым необходимо пройти терапию. Другим ограничением нашего мета-анализа являлось то, что это был ретроспективный анализ, таким образом, подгруппы не являются истинно рандомизированными сравнениями; неопознанные пере-

менные могли бы объяснить некоторые очевидные различия в безопасности и эффективности между пациентами с циррозом печени и пациентами с отсутствием цирроза печени. В заключение необходимо отметить, что существует в целом благоприятное преимущество: отношение рисков для БОЦ/П/Р в отношении хорошо компенсированных циррозов печени. Основные параметры и параметры при лечении могут использоваться с целью оценки вероятности достижения УВО. Ответ при лечении на 8 НТ является особенно информативным для определения пациентов с высокой вероятностью ответа и, с другой стороны, может стать самым ранним моментом времени, когда терапия в отношении пациентов может быть прекращена в силу очень невысокой вероятности достижения ответа. Переносимость БОЦ/П/Р у пациентов с циррозом печени контролируема, однако повышенное внимание должно быть уделено пациентам с циррозом печени касательно лечения анемии. Данные CUPIC являются важными, поскольку они повышают опыт применения БОЦ/П/Р у пациентов с циррозом печени, и в частности, определяют пациентов, которые, вероятно, смогут плохо переносить терапию, и для которых было бы предпочтительней получение терапии с применением режимов без использования интерферона [16].

Финансовая поддержка

Исследование спонсировалось и финансировалось корпорацией Мерк и Ко (Merck & Co., Inc.), Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США.

Конфликт интересов

Авторы предоставляют следующие сведения:

Дж. Вирлинг получил субсидии на проведение исследования, плату за консультации или гонорар и покрытие дорожных расходов в отношении деловых встреч, связанных с проведением исследования или для иных целей от компании Мерк (Merck); плату за консультации от Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Гилеад (Gilead), Вертекс (Vertex) и Рош (Roche); заключение эксперта для Федерального управления США по контролю качества продуктов питания, напитков и лекарственных препаратов (FDA) и Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC); субсидии/ожидаемые субсидии от Эксаленз (Excalenz), Гиперион (Hyperion), Осира (Ocera), Икариа (Ikaria), Интерсепт (Intercept), Мочида (Mochida), Сандайз (Sundise), Абботт (Abbott), Конатус (Conatus), Гилеад (Gilead), Глоубелмьюн (Globelimmune), Гиперион (Hyperion), Инденикс-Новартис (Indenix-Novartis), Новартис (Novartis), Фармасет (Pharmasset), Пфайзер (Pfizer), Рош (Roche), Вертекс (Vertex), Зимогенетикс (Zymogenetics), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb) и Джонсон и Джонсон (Johnson and Johnson); оплата за лекции СМЕ (повышение медицинской квалификации), включая оплату за услуги в бюро лекционного обслуживания Фондом хронического заболевания печени; патенты (запланированные, ожидаемые или выданные) для РНК ВГС-зондов и лабораторных мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом; авторский гонорар за Иммунологические исследования печени 2-е Издание, Гершвин, Вирлинг и Маннс, редакция; покрытие дорожных расходов/расходов, связанных с проживанием/проведением деловых встреч Национальным

институтом здравоохранения США (NIH), Национальным институтом диабета, болезней пищеварительной системы и почек (NIDDK); является секретарем-казначеем Журнала по заболеваниям пищеварительной системы (Digestive Diseases Week), а также членом Центров клинических исследований Америки.

Доктор Цойцем сообщает о получении платы за консультации от Мерк (Merck) во время поведения исследования; платы за консультации от Аббви (Abbvie), Ачилион (Achillion), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim), Гилеад (Gilead), Айденникс (Idenix), Янссен (Janssen), Новартис (Novartis), Президио (Presidio), Рош (Roche), Сантарис (Santaris) и Вертекс (Vertex) вне рамок представленной работы.

Ф. Пурдэд получил плату за консультации от Аббви (Abbvie), Ачилион Фармацевтикалз (Achillion Pharmaceuticals), Анадис Фармацевтикалз (Anadys Pharmaceuticals), Биолекс Терапевтикс (Bioplex Therapeutics), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Генентех (Genentech), Гилеад Сайенсиз (Gilead Sciences), ГлаксоСмитКлин (GlaxoSmithKline), Глоубелмьюн (Globelimmune), Мерк (Merck) (Merck), Сантарис Фармацевтикалз (Santaris Pharmaceuticals), Тиботек/Янссен (Tibotec/Janssen), Тераванс (Theravance) и Вертекс (Vertex); имеет субсидии/ожидает субсидии от Аббви (Abbvie), Ачилион Фармацевтикалз (Achillion Pharmaceuticals), Анадис Фармацевтикалз (Anadys Pharmaceuticals), Биолекс Терапевтикс (Bioplex Therapeutics), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Генентех (Genentech), Гилеад Сайенсиз (Gilead Sciences), ГлаксоСмитКлин (GlaxoSmithKline), Глоубелмьюн (Globelimmune), Айденникс Фармацевтикалз (Idenix Pharmaceuticals), Идера Фармацевтикалз (Idera Pharmaceuticals), Интерсепт Фармацевтикалз (Intercept Pharmaceuticals), Янссен (Janssen), Медарекс (Medarex), Медроник (Medtronic), Мерк (Merck), Новартис (Novartis), Сантарис Фармацевтикалз (Santaris Pharmaceuticals), Синексис Фармацевтикалз (Scynexis Pharmaceuticals), Вертекс Фармацевтикалз (Vertex Pharmaceuticals), ЗимоГенетикс (ZymoGenetics); также получил гонорары за проведение образовательных занятий и лекций от Гилеад (Gilead), Кадмон (Kadmon), Мерк (Merck), Оникс/Байер (Onyx/Bayer), Саликс (Salix) и Вертекс (Vertex).

Ж.-П. Брновики получил плату за членство от Мерк (Merck), Рош (Roche), Гилеад (Gilead), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Янссен (Janssen) и Байер (Bayer); плату за консультации от Мерк (Merck), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim) и Новартис (Novartis); оплату за лекции, включая оплату за услуги в бюро лекционного обслуживания для Мерк (Merck), Рош (Roche), Байер (Bayer) и Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb) и покрытие дорожных расходов/расходов, связанных с проживанием/проведением деловых встреч, не связанных с деятельностью, указанной Рош (Roche).

Доктор Маннс получил финансовую компенсацию за проведение консультаций и/или лекций от Рош (Roche), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Гилеад (Gilead), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim), Но-

вартис (Novartis), Мерк (Merck), Янссен (Janssen), Айденникс (Idenix) и ГлаксоСмитКлин (GlaxoSmithKline), а также субсидии на проведение исследований от Рош (Roche), Гилеад (Gilead), Новартис (Novartis), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Мерк (Merck) и Янссен (Janssen).

Б. Бейкон получил плату за консультации от Гилеад (Gilead), Кадмон Фармацевтикалз (Kadmon Pharmaceuticals), Валеант (Valeant), Вертекс (Vertex) и Проекта по изучению генома человека; имеет гранты и ожидает субсидии от Рош (Roche), Гилеад (Gilead), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Кадмон Фармацевтикалз (Kadmon Pharmaceuticals), Валеант (Valeant), Вертекс (Vertex), Проекта по изучению генома человека, Уайет (Wyeth) и лаборатории Ромарк (Romark); оплату за лекции, включая оплату за услуги в бюро лекционного обслуживания для Кадмон Фармацевтикалз (Kadmon Pharmaceuticals), Гилеад (Gilead) и Мерк (Merck); также занят на Советах по контролю за данными и безопасностью для Новартис (Novartis), ИСИС (ISIS), Вертекс (Vertex) и Гилеад (Gilead).

Доктор Эстебан получил финансовую компенсацию от Мерк (Merck), Янссен (Janssen), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Аббви (Abbvie) и Новартис (Novartis) вне рамок представленной работы.

С. Флам получил субсидии от Мерк (Merck), Вертекс (Vertex), Гилеад (Gilead), Новартис (Novartis), Анадис (Anadys), Ачилион (Achillion), Тиботек (Tibotec) и Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb); плату за консультации от Вертекс (Vertex), Гилеад (Gilead), Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim) и Новартис (Novartis); а также оплату за лекции, включая оплату за услуги в бюро лекционного обслуживания от Мерк (Merck) и Вертекс (Vertex).

П. Куо получил субсидии на проведение исследований, плату за консультации или гонорар и покрытие дорожных расходов в отношении деловых встреч, связанных с проведением исследования или для иных целей от Мерк (Merck); плату за консультации от Абботт (Abbott), Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb), Гилеад (Gilead), Вертекс (Vertex) и Новартис (Novartis); а также оплату за лекции, включая оплату за услуги в бюро лекционного обслуживания от Мерк (Merck), Вертекс (Vertex) и Генетек (Genentech).

Доктор Бруно сообщает о получении гонорара для консультативного совета и бюро лекционного обслуживания от Мерк (Merck) во время поведения исследования; также о получении гонорара для бюро лекционного обслуживания от Рош (Roche) и Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb) вне рамок представленной работы.

Л. Педикоун, В. Денг, Ф. Дутко, М. Динубайл, К. Коери, Ф. Хелмонд, и Дж. Валь являются настоящими или бывшими сотрудниками корпорации Мерк энд Ко (Merck & Co., Inc.), Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси и являются держателями акций и/или имеют право купить акции по льготной цене.

Потенциальный конфликт интересов

Мнения, выраженные в настоящем отчете, представляют собой общее мнение авторов и не обязательно отра-

жают официальную позицию компании Мерк (Merck) или других учреждений, перечисленных при упоминании имен авторов. Соответствующие авторы имели полный доступ ко всем данным и берут на себя полную ответственность за достоверность анализа данных и статистического исследования.

Вклад авторов

Все соавторы имели полный доступ ко всем необходимым данным по требованию. Предконечная версия документа была согласована со спонсором. Каждый соавтор одобрил окончательную версию оригинального документа. Соответствующие авторы имели полный доступ ко всем данным и берут на себя полную ответственность за достоверность анализа данных и статистического исследования. Мнения, выраженные в настоящем отчете, представляют собой общее мнение авторов и не обязательно

отражают официальную позицию компании Мерк (Merck) или аффилированных университетов авторов.

Благодарность

Мы выражаем признательность всем пациентам, медицинским работникам и исследователям, вовлеченным в проведение настоящего исследования. Мы выражаем особую благодарность доктору Скотту Вуоколо из компании Мерк (Merck) за консультацию и поддержку. Мы по достоинству оценили профессиональную помощь, оказанную Викторией Энвемаду и Карин Дэвис из компании Мерк (Merck), в подготовке настоящего документа.

Дополнительная информация

Дополнительную информацию, имеющую отношение к настоящей статье, можно найти в онлайн-версии по адресу <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.022>. ■

Справочный материал

- [1] М. Бурлиер, А. Вендт, Х. Фонтейн, К. Хезоуд, С. Пол, Ж.П. Броновики. Оптимизация терапии пациентов с циррозом печени, инфицированных ВГС с генотипом 1. Журнал «Liver International» 2013;33:46-55.
- [2] С. Бруно, Д.М. Вирлинг, Р. Эстебан, Л.М. Ниберг, Х. Танно, З. Гудман, и др. Эффективность и безопасность применения боцепревира плюс пегинтерферона-рибавирина в отношении пациентов, инфицированных ВГС с генотипом 1 и прогрессирующим фиброзом/циррозом печени. «Гепатология» («Hepatology») 2013; 58:479-487.
- [3] К. Хезоуд, Х. Фонтейн, К. Доривал, Д. Ларри, Ф. Зоулим, В. Канва, и др. Тройная терапия пациентов с циррозом печени, обусловленным ВГС, проходящих экспериментальную терапию в многоцентровых группах в рамках французской ознакомительной программы (ANRS CO20-CUPIC) NCT01514890. «Гепатология» («Hepatology») 2013; 59:434-441.
- [4] Х. Фонтейн, К. Хезоуд, К. Доривал, Д. Ларри, Ф. Зоулим, В. де Лединген, и др. Темпы УВО12 и безопасность применения тройной терапии с применением телепревира или боцепревира применительно к 221 нереагирующему пациенту с циррозом печени, проходящих терапию в рамках французской ознакомительной программы (ANRS CO20-CUPIC). «Гепатология» («Hepatology») 2013; 58:с.27.
- [5] Б. Бейкон, С. Гордон, Е. Ловитц, П. Марчеллин, Д. Вирлинг, Ш. Цойцем, и др. Использование боцепревира применительно к ранее лечимой инфекции хронического ВГС генотипа 1. Медицинский журнал Новой Англии («The New England Journal of Medicine») 2011; 364:1207-1217.
- [6] Ф. Пурдэд, Б. Бейкон, С. Бруно, М. Манн, М. Сулковски, И. Джэйкобсон, и др. Использование боцепревира применительно к ранее нелечимой инфекции хронического ВГС генотипа 1. Медицинский журнал Новой Англии («The New England Journal of Medicine») 2011; 364:1195-1206.
- [7] Д. Вирлинг, М. Дэвис, С. Флам, С. Гордон, Е. Ловитц, Е. Йошида, и др. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) в предшествующей неудачной терапии с применением пегинтерферона/рибавирина (П/Р) после повторной терапии с применением боцепревира (БОЦ) +ПР: Промежуточные результаты исследования Provide. Журнал «Гастроэнтерология» («Gastroenterology») 2012; 142, [Приложение 1-с. 931]
- [8] С.Л. Фламин, Е. Ловитц, И. Джэйкобсон, М. Бурлиер, К. Хезоуд, Д. М. Вирлинг, и др. Эффективность применения боцепревира с пегинтерфероном альфа-2а-рибавирином является эффективным применительно к ранее лечимой инфекции хронического ВГС генотипа 1. «Клиническая гастроэнтерология и гепатология» («Clinical Gastroenterology and Hepatology») 2013; 11:81-87.
- [9] Е. Ловитц, Ш. Цойцем, Л. Ниберг, Д. Нельсон, Л. Россаро, Л. Баларт, и др. Применение боцепревира (БОЦ) в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b/рибавирином (П/РБВ) при лечении пациентов с компенсированным циррозом печени с хроническим ВГС генотипа 1, не получавших ранее терапии: устойчивый вирусологический ответ (УВО) и промежуточный анализ безопасности на основе исследования лечения анемии. «Гепатология» («Hepatology») 2012; 56:216 А.
- [10] Г. Гарсия-Цао, С. Фридман, Дж. Айрдэйл, М. Пинзани. В настоящее время существует много (стадий) в то время как прежде рассматривалась одна: в поисках патофизиологической классификации цирроза печени. «Гепатология» («Hepatology») 2010; 51:1445-1449.
- [11] А.А. Квамар, Н.Д. Грейс, Р.Дж. Грозманн, Г. Гарсия-Цао, Дж. Бош, А.К. Берроуз, и др. Количество тромбоцитов не является прогностическим фактором наличия или развития гастроэзофагеального варикоза при циррозе печени. «Гепатология» («Hepatology») 2008; 47:153-159.
- [12] Дж. Вирлинг, Ш. Цойцем, Ф. Пурдэд, Ж. Броновики, М. Маннс, Б. Бейкон, и др. Безопасность и эффективность комбинированной терапии с применением боцепревира/пегинтерферона/рибавирина (БОЦ/П/Р) в отношении пациентов с компенсированным циррозом печени, обусловленного хроническим ВГС генотипа 1: метаанализ 3 этапов пяти клинических исследований. «Гепатология» («Hepatology») 2013; 58:с.576-с.577.
- [13] С. Алеман, Н. Рабин, О. Вейланд, Л. Дэвидсдоттир, М. Хеденстима, Н. Роуз и др. Риск злокачественная гепатома сохраняется в течение долгого времени после устойчивого вирусологического ответ у больных с циррозом печени, обусловленным

- гепатитом С. «Клинические стадии инфекционного заболевания» («Clin Infect Dis») 2013; 57:230-236.
- [14] А.Дж. Ван дер Меер, Б.Дж. Вельдт, Дж.Дж. Фельд, Х. Ведемейер, Дж.Ф. Дуфо, Ф. Ламмерт и др. Связь между устойчивым вирусологическим ответом и общей летальностью среди пациентов с хроническим гепатитом С и прогрессирующим фиброзом печени. еженедельный международный медицинский журнал, издаваемый Американской медицинской ассоциацией («JAMA») 2012; 308:2584-2593.
- [15] Т. Ассела, П. Марчеллин. Второй этап тройной терапии на основе интерферона для лечения инфекции ВГС генотипа 1: симепревир, фалдапревир и софосбувир. Журнал «Liver International» 2014;34:60-68.
- [16] Т.Дж. Лян, М.Г. Гани. Современные и будущие методы лечения инфекции вируса гепатита. Медицинский журнал Новой Англии («The New England Journal of Medicine») 2013; 368:1907-1917.
- [17] Е. Эстрабод, М. Видод, П. Марчеллин, Т. Ассела. Геномика и инфекция ВГС: прогрессирование фиброза и эффект лечения. «Гепатология» («Hepatology») 2012;57:1110-1125.

Настоящий труд относится к области здравоохранения и предлагается корпорацией Мерк Шарп и Доум Италия (MSD Italia srl.). Настоящая публикация отражает мнения и анализ авторов и не обязательно отражает позицию корпорации Мерк Шарп и Доум Италия (MSD Italia srl.). Каждый упомянутый лекарственный препарат должен применяться в соответствии с краткой характеристикой лекарственного препарата, предоставленной фирмой-производителем.

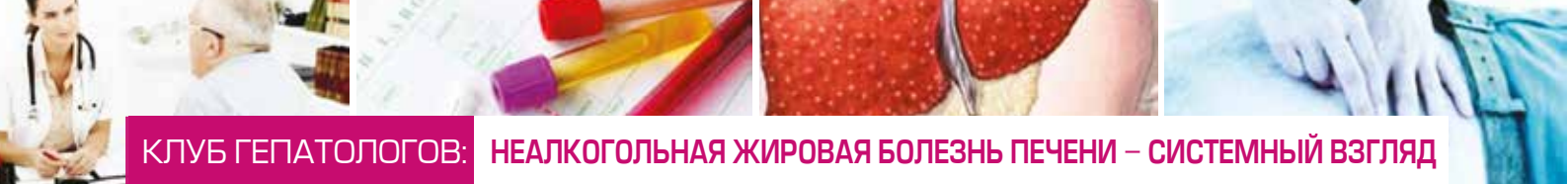
ELSEVIER

Группа Edra LSWR, АО
Милан, 20141, ул. Спадолини, 7
Тел. +39-(0) 2-881841 - Факс +39-(0) 2-88184302
<http://www.edra3.it>

Elsevier не берет на себя никакой ответственности за тот или иной вред и/или ущерб, причиненный лицам или имуществу в отношении ответственности за качество выпускаемой продукции, небрежности или иным образом или за использование или применение тех или иных методов, продукции, инструкций или идей, содержащихся в материале настоящего документа. В силу быстрого развития наук, в частности, медицинских наук, следует проводить независимую проверку диагнозов и дозировок препарата. Несмотря на то, что весь рекламный материал считается соответствующим нравственным (медицинским) нормам, заключение, предоставленное в настоящей публикации, не является гарантией или подтверждением качества или ценности такой продукции или гарантией заявлений, сделанных ее производителем.

Любое копирование и/или любое общее или частичное использование с применением тех или иных средств загруженной статьи строго запрещено, если только не является явно подтвержденным.

Настоящая статья переведена и размещена компанией Elsevier при содействии корпорации Мерк Шарп и Доум Италия (MSD Italia srl.) в области образования.



Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение



Черкашина Е.А.¹, Петренко Л.В.², Евстигнеева А.Ю.¹

¹ Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

² ГУЗ ЦК МСЧ, г. Ульяновск

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием, объединяющим клинико-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным и метаболическим синдромом, что повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. В обзоре изложены основные механизмы развития НАЖБП, клинические проявления, диагностика и лечение заболевания.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя. Имеет три формы, отражающие стадии патологического процесса. Неалкогольный стеатоз (НАС) – избыточное накопление жира с развитием дистрофии гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – воспалительная инфильтрация с очагами некроза ткани печени. Неалкогольный цирроз – нарушение архитектоники вследствие некроза и образования узлов регенерации соединительной ткани.

В настоящее время заболеваемость НАЖБП достигает эпидемических размеров. 20–30% взрослого населения западных стран страдает этой патологией [29, 32]. Установлен неуклонный рост заболеваемости [5]. По данным большинства авторов, НАЖБП чаще страдают женщины [40], другие авторы считают,

что заболеваемость НАСГ увеличивается с возрастом у мужчин. Частота встречаемости у детей – 3% в общей популяции и 53% среди детей, страдающих ожирением.

Данная проблема чрезвычайно актуальна и для России. Каждый третий пациент терапевта нуждается в лечении как метаболического синдрома (МС), так и НАЖБП [13].

В России, по данным скрининговой программы, проведенной в 2007 г. и охватившей 30 754 чел., НАЖБП выявлена у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели стеатоз, 16,8% – стеатогепатит и 2,9% – цирроз печени [23]. Согласно литературным данным, до 80% случаев криптогенных циррозов являются исходом НАЖБП. Распространенность дислипидемии среди пациентов с НАЖБП достигает 75%, и эти показатели в 2 раза выше, чем в популяции [21].

В 1884 г. Frerichs описал изменения в печени у больных «сахарной болезнью». Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые сфор-

мулировал Ludwig с соавт. в 1980 г. при изучении характера изменений печени у больных с ожирением и сахарным диабетом (СД) 2 типа, у которых в анамнезе не было указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах. M. Thaler установил возможность развития цирроза вследствие жировой болезни печени.

В 2003 г. на I Всемирном конгрессе по инсулинорезистентности (ИР) в Лос-Анджелесе было принято, что НАЖБП, наряду с ожирением, СД 2 типа, дислипидемией, артериальной гипертензией, является составляющим компонентом метаболического синдрома.

Печени отводится важная роль в метаболизме липидов. Находясь на пути транспорта потока пищевых компонентов – жирных кислот, приносимых из тонкой кишки по воротной вене, печень регулирует их поступление в системную циркуляцию. В печени здорового человека присутствует 0,8–1,5% от ее массы липидов различных типов, преимущественно триглицериды, холесте-



рин, фосфолипиды. При чрезмерном накоплении липидов развивается жировая болезнь печени.

Причины развития НАЖБП разнообразны, и чаще имеется их сочетание [12]. Наиболее распространены факторы приобретенного характера: повышенное питание, нарушения кишечного пищеварения и всасывания, длительное парентеральное питание, метаболические расстройства типа сахарного диабета, подагры, инфекции, хирургические вмешательства, воздействия лекарственных препаратов. В результате происходит повреждение митохондрий, нарушаются процессы окисления жирных кислот. Особенности питания современного человека с дефицитом пищевых волокон, резкое снижение веса также являются факторами развития НАЖБП.

Бессимптомное течение заболевания, трудности его диагностики, отсутствие единой концепции лечения НАЖБП – актуальные проблемы, требующие изучения и заслуживающие внимания специалистов [20]. НАЖБП является составляющей МС [22], который представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления (АД) и функции эндотелия сосудов. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и, как следствие, неалкогольного гепатита, который при МС выявляется в 37,5% случаев [21].

У пациентов с СД 2 типа и ожирением НАЖБП встречается от 70 до 100% случаев, у данной группы больных стеатогепатит встречается в 50% случаев, а у каждого шестого в сочетании с СД 2 типа выявлен цирроз печени [5]. В основе этих процессов лежит ИР – снижение чувствительности тканей к инсулину. В развитии ИР имеют значение особенности образа жизни: избыточное питание, снижение физической активности, а также генетическая предрасположенность – нарушение рецепторных механизмов передачи сигнала инсулина, нарушения регуляции процесса окисления жирных

кислот, транспорта триглицеридов из гепатоцитов.

В результате снижения чувствительности клеток-мишеней к действию инсулина нарушается усвоение глюкозы инсулинзависимыми тканями (печенью, мышцами, жировой тканью), компенсаторно увеличивается секреция инсулина β -клетками, уровень глюкозы в сыворотке длительное время остается нормальным. Гиперинсулинемия (ГИ) является наиболее ранним и постоянным маркером ИР. Обладая мощным липотропным действием, ГИ способствует увеличению массы тела вследствие накопления жировой ткани преимущественно в области верхней половины туловища и в брюшной полости (сальнике и брыжейке).

Основные этиологические факторы НАЖБП:

- употребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров;
- низкая физическая активность;
- гормональные нарушения;
- первичная и вторичная инсулинорезистентность;
- ожирение.

Жировая ткань является своеобразным эндокринным органом. Высокая плотность кортикостероидных и андрогенных рецепторов и низкая плотность рецепторов к инсулину создает особые условия ее функционирования. Высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая чувствительность к антилиполитическому действию инсулина приводят к гормональным нарушениям у пациентов с ожирением и способствует ИР. В жировой висцеральной ткани происходят метаболические процессы, она имеет обширную сеть капилляров, сообщается с портальной системой. Жиры сальника легко липолизуются и приводят к выбросу свободных жирных кислот в портальную вену. Избыток свободных жирных кислот перемещается в гепатоциты, образуются триглицериды, липопротеины низкой плотности, это способствует гиперлипидемии. Часть свободных жирных кислот вовлекается в глюконеогенез

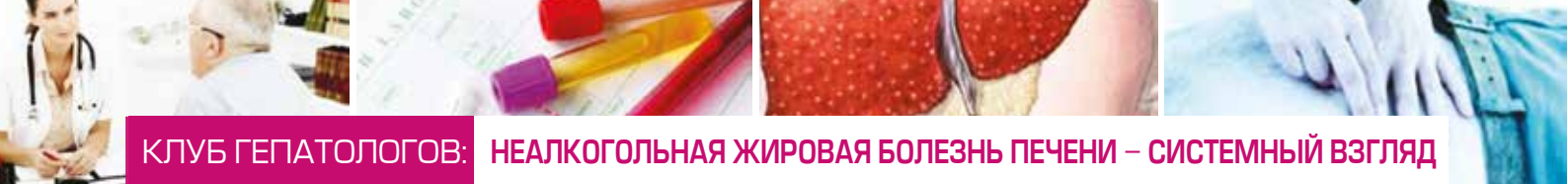
и приводит к избыточной секреции печенью глюкозы в кровоток. Повышенный захват жирных кислот гепатоцитами в сочетании с повышенным образованием подавляет поглощение инсулина печенью, что усиливает ИР, которая в свою очередь поддерживает гиперинсулинемию, увеличивает липолиз с высвобождением свободных жирных кислот, стимулируя печеночный липогенез – формируется жировая дистрофия гепатоцитов.

Гормоном, регулирующим гомеостаз жирных кислот, является лептин, который секретируется преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, является продуктом экспрессии гена ожирения, участвует в регуляции энергетического обмена, массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, фиброгенеза, воспаление, иммунные реакции. По данным ряда авторов, гиперлептинемия участвует в развитии и прогрессировании НАЖБП.

При ожирении уровень лептина повышен, но в условиях лептинорезистентности, характерной для ожирения, не происходит усиления компенсаторного окисления жирных кислот, в ответ на их избыточное поступление в ткани, увеличивается образование триглицеридов, активируется перекисное окисление липидов. Накопление метаболитов свободных жирных кислот (СЖК) приводит к развитию липотоксичности, метаболическим нарушениям.

Лептин обладает профиброгенным действием: способствует усилению выработки проколлагена I типа, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов купферовскими клетками, макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода.

В развитии ИР важная роль отводится адипонектину – гормону жировой ткани, обладающему антиатерогенным действием, уменьшающему продукцию свободных жирных кислот жировой тканью, стимулирующему гликогенообразование, предотвращающему апоптоз



гепатоцитов за счет снижения уровня фактора некроза опухоли (ФНО). У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [28, 38, 39]. Низкий уровень адипонектина рассматривается как один из предикторов развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

При НАЖБП снижен уровень грелина – гормона, секретирующегося в желудке и 12-перстной кишке, являющегося стимулятором аппетита. Обнаружены генные мутации, связанные с предрасположенностью к ИР и НАЖБП.

Причины перегрузки жирными кислотами: избыточное поступление СЖК после приема пищи (гидролиз пищевых триглицеридов вследствие активного липолиза в жировой ткани), снижение активности бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах при инсулинорезистентности, нарушение экспорта липопротеидов очень низкой плотности из гепатоцитов при нарушении синтеза апопротеинов.

Уровень жирных кислот при НАЖБП повышен и коррелирует с тяжестью. Перенос жирных кислот в гепатоциты осуществляется путем пассивной диффузии, а также специфическими транспортерами внутри клеток. СЖК переносятся белками-транспортерами, при НАЖБП активность мембранных транспортеров повышена [27].

В гепатоцитах СЖК подвергаются эстерифицированию с образованием метаболически нейтральных триглицеридов – буферный механизм предохранения клетки от перегрузки жирными кислотами. При избыточном поступлении в гепатоциты СЖК проявляют цитотоксическое действие (это происходит через эндоплазматический ретикулум), повышаются уровни продуктов перекисного окисления липидов, активные формы кислорода повреждают ферменты дыхательной цепи митохондрий. Нарушение целостности митохондрий и утечка цитохрома в цитоплазму запускают

каскад программированной гибели клеток. В зависимости от энергетического статуса клетки дисфункция митохондрий может привести к гибели клетки по механизму апоптоза или некроза [27].

По данным литературы [31], в крови и ткани печени больных НАЖБП наблюдается существенное повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов. Окислительный стресс провоцирует активацию клеток иммунной системы и аутоагрессию к собственным белкам.

Определенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит имеет наличие избыточного бактериального роста в кишечнике. Максимальная выраженность роста бактерий отмечена при НАСГ с трансформацией в цирроз [15].

Свободные радикалы запускают секрецию цитокинов, включая ФНО, интерлейкин-6, интерлейкин-8. Гибель гепатоцитов опосредована цитотоксическими эффектами ФНО. Повышение образования ФНО в жировой ткани связано с уменьшением синтеза адипонектина при ожирении.

Продукты перекисного окисления липидов и воспалительные субстанции стимулируют звездчатые клетки и синтез коллагена. При этом велика роль трансформирующего фактора роста, усиливающего синтез проколлагена клетками Ито. Образуются металлопротеиназы, ингибиторы расщепления коллагена.

Существует модель патогенеза НАЖБП – теория двух толчков. При нарастании ожирения на фоне ИР увеличивается поступление в печень СЖК, развивается дисбаланс между усиленным синтезом триглицеридов в печени и снижением их поступления в кровь – первый толчок, результат – стеатоз, печень становится более чувствительной к агрессивным факторам. В процессе реакций окисления СЖК образуются реактивные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, провоспалительные цитокины – оксидативный стресс – второй толчок. Хроническое персистирующее воспаление, приводящее к апоптозу и

некрозу гепатоцитов, трансформирует стеатоз в стеатогепатит с последующим развитием фиброза печеночной ткани. Фиброз выявляется у 20–37% пациентов с НАЖБП. В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β , инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

В патогенезе НАЖБП могут принимать участие гены, отвечающие за метаболизм глюкозы, липидов, воспаление и развитие фиброза [37].

Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза. В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает 1 место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение.

При НАЖБП повышен риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [36]. Кроме того, выявлена взаимосвязь между выраженностью стеатоза печени и ИР миокарда. У пациентов с СД 2 типа накопление жира в печени, содержание которого было измерено с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, в наибольшей степени было связано с инсулинстимулированным захватом глюкозы миокардиоцитами по сравнению с другими показателями, такими как масса висцеральной жировой ткани или общий уровень захвата глюкозы в организме.

Таким образом, генез НАЖБП является многофакторным процессом [3]. НАЖБП может быть как отдельной нозологической единицей, так и компонентом других заболеваний, ассоциированных с ИР [17]. Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, определяющие их прогрессирование, они



могут сочетаться, потенцировать развитие друг друга.

Главная особенность форм НАЖБП – это частое отсутствие симптомов: болезнь выявляется случайно, на основании лабораторных или инструментальных тестов, проводимых пациентам с метаболическим синдромом. Симптомы НАСГ неспецифичны и отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести. Астеновегетативный синдром является характерным признаком и обнаруживается у большей части пациентов с НАСГ; реже отмечается не связанный с чем-либо дискомфорт в правом верхнем квадранте живота в виде тяжести кратковременного или длительного характера – дискинетический синдром. Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспептический синдром наряду с развитием желтухи и симптомов портальной гипертензии свидетельствует о трансформации НАСГ в цирроз [16].

При физикальном обследовании у 50–75% больных с НАЖБП обнаруживают гепатомегалию [5]. Диагностический поиск проводится при наличии следующих признаков:

- бессимптомное повышение уровней аминотрансфераз;
- необъяснимое существование постоянной гепатомегалии;
- гепатомегалия при радиологическом исследовании;
- исключение всех других причин, приводящих к гепатомегалии.

Редко у пациентов с НАСГ отмечаются такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема. Признаки НАЖБП выявляются у 10–15% людей без клинических проявлений МС.

Важным моментом в диагностическом поиске НАЖБП является сбор анамнеза с оценкой факторов риска. Исключить необходимо алкогольное поражение печени, что возможно на основании изучения анамнеза, проведения специальных тестов. Критерием является количество употребляемого алкоголя в сутки: для женщин – менее 10 г, мужчин – менее 20 г алкоголя в сут.

Диагноз хронических вирусных гепатитов В и С исключается при изучении маркеров вирусного поражения печени. Исследование ферритина, насыщение железом трансферрина позволяют дифференцировать наследственный гемохроматоз, а уровень церрулоплазмина, наличие кольца Кайзера-Флейшнера – болезнь Вильсона. Диагностика аутоиммунных заболеваний печени проводится по клиническим симптомам и уровню антител – антинуклеарных, антимитохондриальных.

Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза, которые были установлены при проведении статистической обработки результатов большого количества наблюдений:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- ИМТ более 28 кг/м²;
- увеличение активности АЛТ в два раза и более;
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- СД 2 типа;
- индекс ИР (НОМА-Ш) более 5.

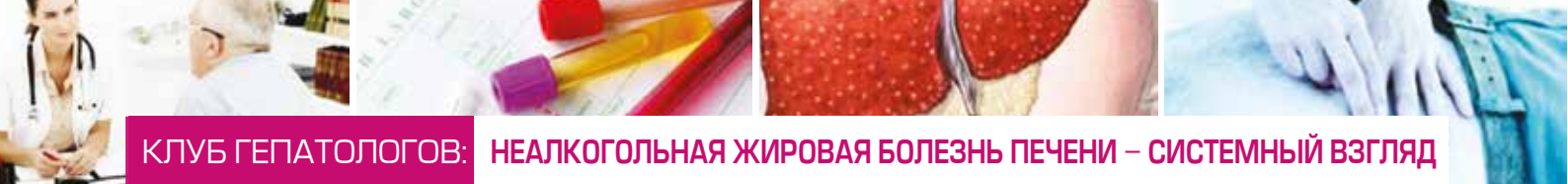
Выявление более двух критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени. Необходимо отметить возможность обратного развития НАС, НАСГ на фоне постепенного снижения массы тела. Быстрая потеря массы способствует прогрессированию одной стадии в другую.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики НАЖБП: повышение активности АЛТ и АСТ аминотрансфераз не более чем в 4–5 раз, индекс АСТ/АЛТ – не более 1, чаще повышена активность АЛТ; повышение активности щелочной фосфатазы и ГГТП обычно не более чем до 2 норм, встречается в 40–60% случаев; гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия; гипергликемия (НТГ или СД 2 типа) – повышение уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л, изменение глюкозотолерантного теста, повышение С-пептида; гипоальбуминемия; повышение уровня билирубина (в пределах 30–35 ммоль/л); тромбоци-

топения, увеличение протромбинового времени.

У 10–25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, значение которых неясно. Основным дифференциальным отличием жирового гепатоза (ЖГ) от НАСГ, доступным в клинической практике, может быть выраженность биохимического синдрома цитолиза. При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитолиз описывается у 50–90% больных НАСГ. Чаще активность АЛТ выше, нежели АСТ, но иногда, особенно у больных с трансформацией в цирроз печени, активность АСТ преобладает. По данным некоторых исследований, величина АЛТ, наряду с другими метаболическими факторами, является показателем ИР, что предполагает возможность использования этого показателя в качестве дополнительного маркера у пациентов с ИР. Низкий уровень АЛТ в сыворотке крови в сочетании с высоким ИМТ может свидетельствовать о вероятном наличии тяжелого фиброза при НАСГ. Маркером НАЖБП может являться содержание в сыворотке крови фрагментов белка – филамента цитокератина-18 (СК18-Asp396), образующихся при его расщеплении активированными каспазами из гепатоцитов при апоптозе. Повышение уровней фрагментов цитокератина-18 является специфичным для стеатогепатита и позволяет дифференцировать его от стеатоза. Специфичность и чувствительность данного метода составляют 99,9 и 85,7% соответственно [33].

В последние годы для диагностики НАЖБП используются фибротесты, позволяющие оценить степень выраженности повреждения печени. Чувствительность и специфичность фибротестов составляют 70–90%. Однако в связи с отсутствием в настоящее время достоверных данных по сопоставлению тестов с кликоморфологическими изменениями в печени у пациентов с НАЖБП при пункционной биопсии фибротесты не являются основным методом диагностики НАЖБП. Так как основные печеночные тесты, исполь-



зюемые в клинической практике, не специфичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями (повреждение, воспаление, фиброз), биопсия печени является «золотым стандартом» в диагностике, определении стадии развития, эффективности терапевтического воздействия при НАЖБП.

Показаниями для биопсии являются: возраст старше 45 лет и хронический цитоллиз неустановленной этиологии; сочетание хронического цитоллиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями МС, независимо от возраста. Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень аминотрансфераз в норме. Морфологическое исследование позволяет определить степень активности НАСГ и стадию фиброза.

На основе существующей классификации была разработана и предложена Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS), представляющая комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая такие критерии, как стеатоз (0–3), лобулярное воспаление (0–2) и баллонную дис-

трофию гепатоцитов (0–2). Сумма баллов менее 3 позволяет исключить НАСГ, а более 5 свидетельствует о наличии стеатогепатита. Такая шкала также незаменима для оценки динамики НАЖБП.

Brunт предложил классифицировать стеатогепатиты по морфологическим признакам. Степень поражения печени определяется по выраженности некроза и воспалительного процесса (табл. 1), стадия – по интенсивности развития фиброза (табл. 2).

При отсутствии у пациента клинической симптоматики, выявлении отклонений функциональных печеночных тестов и при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени УЗИ может служить объективным методом для распознавания стеатоза печени, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития НАСГ, а также позволяет следить за динамикой заболевания.

Выделяют 4 основных ультразвуковых признака стеатоза печени:

- дистальное затухание эхосигнала;
- диффузная гиперэхогенность

паренхимы печени («яркая печень»);

- увеличение эхогенности печени по сравнению с почками;
- нечеткость сосудистого рисунка.

Однако иногда изменения на УЗИ бывает трудно отличить от фиброза и даже цирроза печени. В ряде случаев выявить жировую инфильтрацию печени позволяют компьютерная и магнитно-резонансная томография. Основным КТ-симптомом жировой инфильтрации печени является снижение денситометрического показателя паренхимы. Преимуществами современного МР-исследования являются высокая тканевая контрастность, возможность получить целостное изображение органа в любой проекции.

К настоящему времени в перечне заболеваний МКБ-10 отсутствует единый код, отражающий полноту диагноза НАЖБП. Целесообразно использовать один из нижеприведенных кодов: К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 73.9 – хронический гепатит неуточненный; К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифици-

Таблица 1. Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1 (мягкий НАСГ)	Крупнокапельный (≤33–66%)	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) и мононуклеарами, портальное – отсутствует или минимальное
2 (умеренный НАСГ)	Крупно- и мелкокапельный (>33–66%)	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПМЯЛ и мононуклеарами*, портальное – отсутствует или мягкое, умеренное
3 (тяжелый НАСГ)	Крупно- и мелкокапельный (>66%), 3-я зона или панацинарно	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация ПМЯЛ и мононуклеарами**, портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

Примечание. * – может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перичеллюлярным фиброзом;

** – максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинуоидальным фиброзом.

Таблица 2. Стадии фиброза печени при НАСГ

1-я стадия	Перисинуоидальный/перичеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2-я стадия	1-я стадия + очаговый или распространенный перипортальный фиброз
3-я стадия	Мостовидный фиброз, очаговый или распространенный
4-я стадия	Цирроз печени



рованная в других рубриках; К 74.6 – неуточненный цирроз печени.

Нами исследованы эпидемиология и клинико-лабораторные особенности НАЖБП у больных СД, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ ЦК МСЧ. Оказалось, что среди поступающих в течение месяца в эндокринологический стационар 73–86% – больные с СД, причем у 87% – СД 2 типа, при этом избыточная масса тела и ожирение выявлены у 82% обследованных.

Пациенты были разделены на 3 группы. 1 группа – больные СД 1 типа (35 чел.: 15 мужчин, 20 женщин), средний возраст – 24 ± 3 года, давность заболевания – 8 ± 2 года. 2 группа – больные СД 2 типа с ожирением (32 чел.: 12 мужчин, 20 женщин), средний возраст – 56 ± 4 года, давность заболевания – 10 ± 4 года. 3 группа – больные СД 2 типа с избыточной массой тела (35 чел.: 15 мужчин, 20 женщин), средний возраст – $60,0 \pm 5,6$ года, давность анамнеза заболевания – 10 ± 2 года. Клиническое обследование больных содержало изучение образа жизни, наличия сопутствующей патологии, наследственной отягощенности по СД, патологии печени, исключение алкогольного поражения печени. Лабораторная диагностика исключала поражение печени вирусной этиологии.

Ведущими были 3 синдрома, представленные на рис. 1. Пациенты 1 группы в основном предъявляли жалобы на слабость, дискомфорт в правом подреберье наблюдался лишь в 12% случаев, отсутствовал болевой синдром. Во 2 группе дискомфорт и тяжесть в правом подреберье выявлена в 88% случаев, боли в правом подреберье – в 12%. В 3 группе дискомфорт выявлен в 56% случаев, боли в правом подреберье – в 15%.

Отягощенная наследственность по сахарному диабету отмечена у 32% больных 1 группы, 56% больных 2 группы и в 58% случаев в 3 группе. Артериальная гипертензия выявлена у 86% пациентов 2 группы и 92% больных 3 группы, т.е. при СД 2 типа и наличии избыточной массы тела и ожирении.

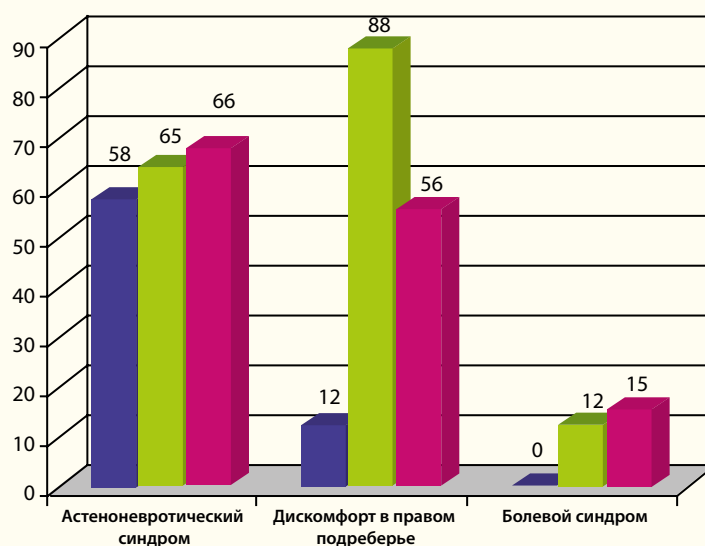


Рисунок 1. Клинические проявления НАЖБП у больных сахарным диабетом

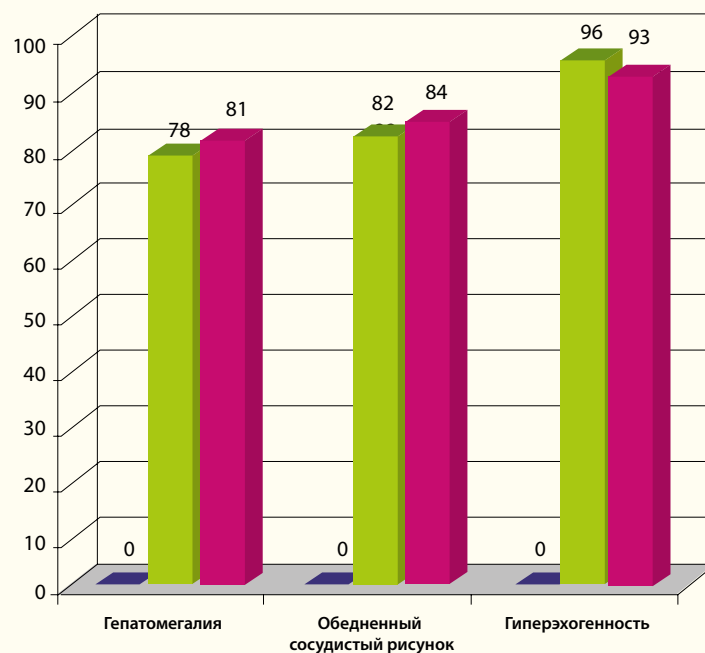
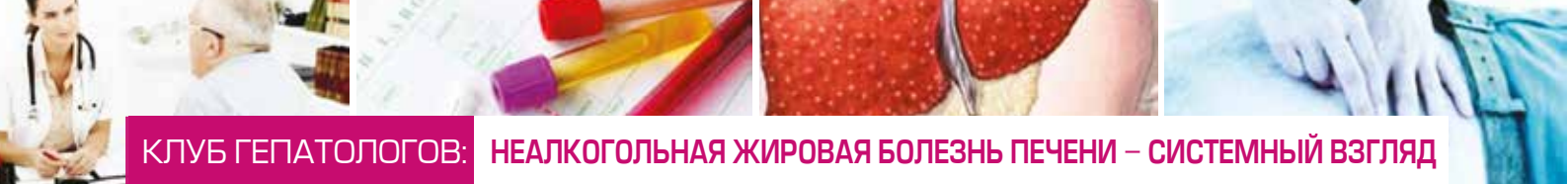


Рисунок 2. УЗИ-симптомы НАЖБП у больных сахарным диабетом 2, 3 групп, %

Контроль биохимических показателей сыворотки крови с помощью общепринятых методик позволил выявить отсутствие отклонения от нормы показателей трансаминаз (АЛТ и АСТ), билирубина, холестерина, триглицеридов в 1 группе больных, т.е. при СД 1 типа. В отличие от 2 группы, где уровень АЛТ в 42% случаев составил 3 нормы, у 45% больных – 2 нормы, АСТ в 15% случаев – 2 нормы; в 3 группе в 39% случаев АЛТ увеличено до 3,5 норм, АСТ в 14% – до 2 норм.

Содержание общего холестерина в среднем составило $7,4 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 1,5$ ммоль/л, уровень триглицеридов – $1,9 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно во 2 и 3 группах наблюдаемых больных.

По данным УЗИ органов брюшной полости (рис. 2), увеличение печени, чаще обеих долей, выявлено у 78% пациентов 2 группы и 81% – 3 группы, ожирение сосудистого рисунка печени отмечено в 82% случаев во 2 группе и 84% – в 3 группе, повышение эхогенности печеночной ткани – в 96% случаев во 2 группе и



93% – в 3 группе больных.

Таким образом, наши наблюдения выявили, что среди больных эндокринологического отделения превалирующим является диагноз СД 2 типа на фоне ожирения и избыточной массы тела у лиц женского пола с давностью анамнеза более 10 лет, часто с отягощенной наследственностью и артериальной гипертензией. Согласно данным литературы, наличие сочетания СД 2 типа с ожирением увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 2 раза, особенно у мужчин. Кроме того, женский пол, СД 2 типа, отягощенная наследственность, ожирение, возраст более 50 лет – это факторы риска прогрессирования и трансформации жирового гепатоза в НАСГ. Высокие показатели цитолиза свидетельствуют об этой трансформации. Полиморбидность у пациентов с СД требует комплексного подхода к диагностике и лечению, несмотря на отсутствие стандартов лечения НАЖБП у этой группы больных. Лечение должно быть направлено в т.ч. на предупреждение прогрессирования НАЖБП от стеатоза в цирроз печени.

Современное лечение НАЖБП имеет цель устранить или ослабить воздействие основных факторов ее развития [7, 21].

У большинства пациентов НАЖБП характеризуется длительным, стабильным бессимптомным течением. По современным представлениям, специальная фармакотерапия показана только больным с прогрессирующим течением этого заболевания или высоким риском его прогрессии. Ожирение, СД 2 типа, гиперлипидемия – основные состояния, связанные с развитием НАСГ. При отсутствии лечения и диетической коррекции в 12–14% случаев жировой гепатоз трансформируется в НАСГ, в 5–10% – в цирроз печени.

Пациентам с избыточной массой тела необходимо соблюдать диету с калорийностью суточного рациона до 1500–1700 ккал, со снижением насыщенных жиров в пище и повышением пищевых волокон, растительной клетчатки. При этом

сочетание диетических рекомендаций с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин. в день дает больший эффект, чем только соблюдение диеты. Многочисленные данные о влиянии снижения массы тела на состояние печени весьма противоречивы. Показано, что быстрая потеря массы тела закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза. Эффективным и безопасным признано уменьшение массы тела не более чем на 1,6 кг в нед., которое достигается при энергетической ценности пищи 25 кал/кг/сут. и выполнении физических упражнений. Немаловажную роль играет исключение употребления продуктов «быстрого питания» [6].

Бариатрические операции – бандажирование, желудочное шунтирование, установление внутрижелудочного баллона – используются редко.

НАЖБП тесно ассоциируется с дислипидемией, поэтому показано назначение статинов – препаратов, снижающих печеночный синтез и секрецию липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов, общего холестерина, повышающих уровень липидов высокой плотности. Большинство авторов признают, что отклонение уровня печеночных трансаминаз – нечастый эпизод лечения статинами.

Официальной классификации гепатопротективных препаратов нет. Наиболее близко подошли к систематизации и решению этого вопроса С.В. Оковитый и соавт. [24]. Гепатопротективные препараты должны обеспечить антиоксидативную защиту гепатоцитов, сосудов и стромы печени, репарацию и улучшение всех функций, тормозить фибротические изменения в печени [10]. Препараты урсodeзоксихолевой кислоты, особенно в сочетании со статинами, подавляют всасывание холестерина в кишечнике, снижают синтез в гепатоцитах, являются средствами, воздействующими на патогенез НАЖБП. Они также способствуют снижению выраженности воспалительной инфильтрации, подавляют апоптоз, замедляют

фиброгенез в печени, уменьшают продукцию аутоантител. Цитопротективный эффект препаратов показан при стеатозе и наличии факторов риска трансформации в НАСГ, особенно в сочетании с дислипидемией [22]. Адеметионин (гептрал) представляет собой S-аденозил-L-метионин, имеющий основное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация и детоксикация желчных кислот, аминопропилирование) [2]. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) представляют высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержат преимущественно фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Гепатотропное действие достигается встраиванием молекул ЭФЛ в поврежденные мембранные структуры печеночных клеток, ингибированием процессов ПОЛ, включением в состав апопротеинов, осуществляющих транспорт триглицеридов в составе липидов очень низкой плотности из гепатоцита [1]. В настоящее время представлены эссенциале-Н, резалют ПРО, эссливер и ливолин. Эссенциале-Н характеризуется наиболее высоким содержанием активного компонента ПФХ: 93% в ампульной форме и 70% в капсулах [14, 22, 25]. Препарат фосфоглив, имеющий в своем составе фосфолипиды и натрия глицирризинат, оказывает мембраностабилизирующее, гепатопротективное действие. Гепатопротектор метадоксил способствует снижению жировой инфильтрации печени, выраженности фиброза, нормализует липидный спектр крови, снижает показатели цитолиза и холестаза, активирует процессы окисления свободных жирных кислот в митохондриях гепатоцитов [18]. Препарат липоевой кислоты (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и кетокислот, оказывают липотропное действие, кроме того, выявлена их антиоксидативная активность [24].



Препарат гепагардактив состоит из ЭФЛ (222 мг), L-карнитина (93 мг) и витамина Е (1,23 мг). L-карнитин приводит к уменьшению липидов, повышению мобилизации жирных кислот из жировой ткани, снижению веса. Эслидин, по данным ряда авторов [1], способствует улучшению как жирового, так и углеводного обмена веществ в организме. Резалют – фосфолипидный препарат нового поколения – показан пациентам с НАЖБП в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИР для уменьшения негативного влияния статинов. Ремаксол – препарат, имеющий свойства полиионного раствора, в состав которого введены метионин, рибоксин, никотинамид и янтарная кислота; под его влиянием увеличивается эндогенный S-аденозил-L-метионина в печени [18].

У больных НАЖБП нарушения биоциноза выявлены в 70–90% случаев. Максимально выраженный рост бактерий отмечен при НАСГ и циррозе [6, 15]. Связывание и снижение реабсорбции в подвздошной кишке желчных кислот приводит к

снижению холестерина и уменьшению его внутриклеточного содержания под воздействием препарата мукофальк (псиллиум). Снижение уровня глюкозы, ИР является положительным фактором при назначении этого препарата [9]. Одним из средств коррекции эндотоксемии с пребиотическим действием является лактулоза (дюфалак) [5].

Накоплен большой опыт применения бигуанидов при НАЖБП в сочетании с СД [8]. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза триглицеридов из жирных кислот и митохондриального перекисного окисления. Кроме того, бигуаниды подавляют экспрессию ФНО-α в печени и индуцирование этим цитокином стеатоза. Исследования показали, что назначение инсулинсенситайзеров больным с НАСГ, в частности метформина в дозе 1500 мг/сут. в течение 12 мес., позволило снизить степень ИР у 86,6% пациентов, активность

аминотрансфераз – у 80% пациентов, нормализовать АД, снизить и корригировать дислипидемию – у 46,6% [4]. Описан центральный аноректический эффект метформина, который способствует снижению потребности в пище и уменьшению массы тела.

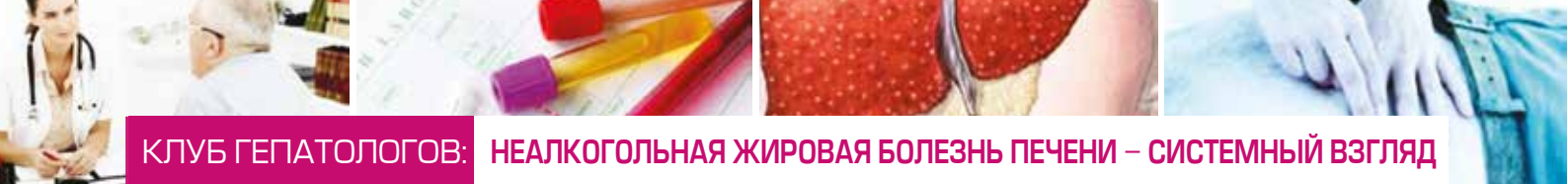
Использование группы глитазонов позволило путем подавления синтеза СЖК в печени, повышения активности транспорта глюкозы снизить триглицеридемию и СЖК в крови. Тиазолидиндионы (глитазоны) селективно улучшают чувствительность к инсулину, стимулируя активность клеточного транспорта глюкозы, улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями. Глитазоны второго поколения – пiogлитазон – способствуют перераспределению жировой ткани за счет центрального ожирения [4].

Сложность верификации диагноза, поиск достоверных и высокоинформативных маркеров заболевания и новых неинвазивных методов диагностики делает необходимым проведение дальнейших исследований. ■

Список литературы

1. Балуква Е.В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Балуква, Ю.П. Успенский // Русский медицинский журнал. URL: http://www.rmj.ru/articles_7995.htm.
2. Барановский А.Ю. Применение S-аденозилметионина (гептрала) в терапии НАСГ / А.Ю. Барановский, К. Райхельсон, Н.В. Марченко // Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2010. №1. С. 1–8.
3. Богомолов П.О. Многофакторный генез жировой болезни печени / П.О. Богомолов, А.О. Буеверов // Гепатологический форум. 2006. №3. С. 4–10.
4. Богомолов П.О. НАЖБП: стеатоз и НАСГ / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. №3. С. 20–27.
5. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. 2003. №10. С. 31–39.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО Изд. дом «М-Вести». 2005. С. 536.
7. Буеверов А.О. Патогенетическое лечение НАСГ: обоснование, эффективность, безопасность / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, М.В. Маевская // Тер. архив. 2007. Т. 7, №8. С. 68.
8. Бутрова С.А. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / С.А. Бутрова, А.Ю. Елисеева, А.В. Ильин // Ожирение и метаболизм. 2008. №2(15). С. 17–21.
9. Возможность применения синбиотиков у пациентов с ХЗП / В.Г. Радченко [и др.]. СПб., 2010. С. 25.
10. Голофеевский В. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения НАЖБП у больных СД / В. Голофеевский // Врач. 2012. №7. С. 8–11.
11. Драпкина О.М. Влияние инсулинорезистентности на развитие НАЖБП и артериальной гипертензии у пациентов с ожирением / О.М. Драпкина, И. Попова, В.Т. Ивашкин // Врач. 2012. №8. С. 19–22.
12. Драпкина О.М. НАЖБП. Современный взгляд на проблему / О.В. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Лечащий врач. 2010. Т. 5, №5. С. 57–61.
13. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. 2010. №2. URL: <http://www.m-vesti.ru/rmv/rmv210.htm11>.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в «Ульяновском медико-биологическом журнале», №1, 2014, стр. 35–46.



Современные аспекты применения «Эссенциале форте Н» при неалкогольном стеатогепатите: настоящее и будущее



Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Хронические заболевания печени (ХЗП) являются актуальной проблемой гастроэнтерологии. К факторам риска развития этих заболеваний относят: неправильный образ жизни, вредные привычки (злоупотребление алкоголем, психотропными и наркотическими веществами), бесконтрольный прием медикаментов, которые оставляют «метаболический след» в печени, дефицит питания, нарушения иммунных механизмов, вирусные инфекции, генетические нарушения, токсические ксенобиотики и др.

Все факторы риска ХЗП, независимо от вызываемых ими поражений печени (вирусный, лекарственный, аутоиммунный гепатиты; микст-гепатиты; гепатоз; фиброз и цирроз; а также сочетанные алкогольно-вирусные поражения; оверлеп-синдром и др.), приводят к нарушениям структурно-функциональной целостности мембран печеночных клеток, матрицу которых составляют фосфолипиды (ФЛ).

Печень на 80% состоит из мембран, целостность которых определяют ее дезинтоксикационный потенциал, метаболические, синтетические, регенераторные возможности.

Воздействуя непосредственно на цитоплазматические и митохондриальные мембраны гепатоцитов, вирусы, алкоголь, лекарства и другие повреждающие печень агенты нарушают внутриклеточный метаболизм и структуру (с разрывами в мембране), вызывая гибель клетки.

- ФЛ выполняют в организме человека многочисленные функции,

основными из которых являются:

- структурная (клеточные мембраны на 2/3 состоят из фосфолипидов);
- стимуляция активности ферментных систем;
- участие в молекулярном транспорте;
- деление и дифференцировка клеток.

В норме функция клеточных и субклеточных мембран зависит от целостности их фосфолипидных структур. С возрастом удельный вес молекул ФЛ в мембранах уменьшается, холестерина молекул – повышается, что отражает процессы старения клеточных мембран.

В целях обеспечения анатомической целостности мембран клеток печени и их органелл для проведения мембранной и метаболической терапии при различных хронических поражениях печени (вирусной, алкогольной, токсической, радиационной, паразитарной этиологии) патогенетически обоснованным является назначение оригинального препара-

та эссенциальных фосфолипидов – «Эссенциале® форте Н».

Активным действующим веществом «Эссенциале форте Н» является высокоочищенная фракция фосфатидилхолина, представленная восемью молекулами с преобладанием молекулы 1,2-дифосфатидилхолина с присоединенной линолевой кислотой в 1-й позиции, что отличает оригинальный препарат «Эссенциале форте Н» от других фосфолипидов. Содержание этой молекулы в организме человека ничтожно мало, однако она имеет важное значение для обеспечения активности и текучести мембран, уменьшения плотности и нормализации проницаемости фосфолипидных структур, что обеспечивает терапевтическое преимущество препарата «Эссенциале форте Н».

Полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав оригинального препарата «Эссенциале форте Н», защищают эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) от действия фосфолипазы A_2 в двенадцатиперст-



ной кишке, которая в норме расщепляет лецитин, поступающий с пищей, до холина. После абсорбции ЭФЛ встраиваются преимущественно в липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и переносятся в печень, где накапливаются в эндотелиальных клетках синусоидов и гепатоцитов, выполняют заместительную функцию, активируя синтез эндогенных фосфолипидов.

Высокая терапевтическая эффективность «Эссенциале форте Н» проявляется:

- повышением активности, пластичности и текучести мембран;
- активизацией расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и мембранных белков-рецепторов;
- повышением чувствительности клетки к гормональным и негормональным стимулам;
- универсальной цитопротекцией за счет встраивания молекул ЭФЛ в мембраны и заполнения щелей в них;
- ингибированием процессов ПОЛ (устранение оксидативного стресса при различных поражениях печени);
- снижением чувствительности мембран к повреждающему действию лимфоцитов;
- торможением синтеза провоспалительных цитокинов;
- уменьшением апоптоза гепатоцитов и торможением фиброгенеза;
- образованием липопротеидных комплексов, транспортирующих в крови холестерин;
- содержанием метильных радикалов – СН₃, необходимых для осуществления биосинтетических процессов в организме.

Наиболее активно биосинтез ФЛ происходит в печени, затем – в стенке кишечника, семенных железах, яичниках, молочных железах и других тканях, значительная часть ФЛ поступает в организм с пищей.

С позиций доказательной медицины проведено 217 клинических исследований (46 простых слепых и 19 двойных слепых) с применением препарата «Эссенциале форте Н» и участием 13 435 больных хроническими гепатитами (в том числе вирусными гепатитами В и С), с фиброзом, цир-

розом печени, жировой инфильтрацией печени, первичным раком печени, печеночной комой, печеночной интоксикацией различного генеза, в т.ч. лекарственной).

Результаты клинического исследования с участием больных острым вирусным гепатитом В показали, что у группы пациентов, получавших в течение 180 сут. «Эссенциале форте Н», уже в течение 30 сут. после начала лечения была отмечена статистически достоверная элиминация поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) по сравнению с группой плацебо. Включение препарата «Эссенциале форте Н» в комплекс лечения больных ОВГВ способствует более выраженной позитивной динамике течения заболевания, ускорению элиминации вируса из организма больного.

В 32 крупных клинических центрах Германии, Австрии, Польши, Чехии проведено два мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, в которых доказана эффективность применения «Эссенциале форте Н» в схемах лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Сочетанное применение α-ИФН и «Эссенциале форте Н» уже на 16-й неделе лечения способствовало достоверному снижению АЛТ и улучшению состояния у 71,4% пациентов (среди больных, получавших только α-ИФН и плацебо, улучшились результаты лечения в 54,9% случаев). Отмечалась хорошая переносимость «Эссенциале форте Н». Частота рецидива у больных, получавших α-ИФН и «Эссенциале форте Н», составила 65,9%; в группе, получавшей α-ИФН и плацебо, – 85,2%.

Применение «Эссенциале форте Н» при хронических вирусных гепатитах В и С позволяет повысить эффективность лечения, особенно при хроническом вирусном гепатите С, снизить вероятность возникновения рецидива заболевания после окончания курса лечения.

Применение в течение 6 мес. «Эссенциале форте Н» у больных циррозом печени в стадию компенсации, проводимое в Чехии, сопровождалось достоверным улучшением

биохимических показателей (общий белок, тимоловая проба, АЛТ, АСТ), повышением содержания альбуминов в крови, что расценивалось как благоприятный прогностический фактор для долгосрочной выживаемости пациентов.

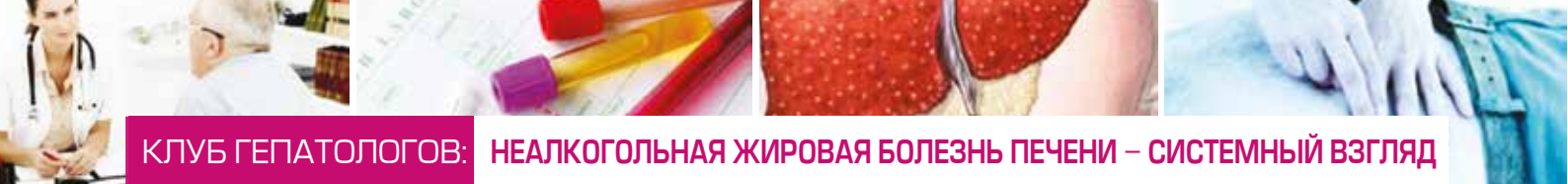
В Чехии, Индии, Китае, Эквадоре, Японии, Германии, Италии и других странах проведено 10 клинических исследований по изучению эффективности «Эссенциале форте Н» при печеночной коме.

В исследовании, проведенном в Китае, «Эссенциале форте Н» назначали в течение 40 сут. пациентам с печеночной комой, развившейся как осложнение фульминантного гепатита. Показатель выживаемости после 90 сут. наблюдения составил 64,7% в группе пациентов, получавших «Эссенциале форте Н», в контрольной группе – только 36,4%. При печеночной коме, развившейся на фоне прогрессирования хронического гепатита, к 90 суткам выживаемость пациентов, получавших «Эссенциале форте Н», составила 87,5% (50,5% в группе контроля).

Ряд исследований посвящен изучению эффективности «Эссенциале форте Н» при токсическом поражении печени вследствие приема туберкулостатических препаратов. Включение препарата в базисную терапию способствовало значительному клиническому улучшению общего состояния и снижению уровней АЛТ, АСТ по сравнению с группой плацебо.

Опубликованы результаты клинического исследования, проведенного в Польше (2002), где «Эссенциале форте Н» включали в схему лечения детей, больных острым лейкозом, в целях уменьшения гепатотоксического воздействия химиотерапии. У детей, получавших «Эссенциале форте Н», нормализовали показатель АЛТ уже на 5-е сутки лечения (в контрольной группе – только на 22-е). Токсическое поражение печени у пациентов, получавших «Эссенциале форте Н», выявлено только в 40% случаев, в контрольной группе – у 73%.

Изучение эффективности «Эссенциале форте Н» у пациентов, больных первичным раком печени, показало, что его назначение во вре-



мя артериальной хемоземболизации печеночной артерии приводило к статистически достоверному снижению уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина. В то время как в группе пациентов, получавших плацебо, наблюдалась отрицательная динамика данных показателей.

Особый интерес представляет использование препарата «Эссенциале форте Н» при жировой инфильтрации печени алкогольного и неалкогольного генеза.

Анализ клинической эффективности «Эссенциале форте Н» при жировой инфильтрации печени различного генеза основан на данных мультицентровых исследований, проведенных в 2004–2006 гг. в Китае, Японии, США, Великобритании и других странах, а также на информации баз данных MEDLINE и Cochrane. Результаты этого анализа свидетельствуют о высокой эффективности «Эссенциале форте Н» при жировой инфильтрации печени неалкогольного и алкогольного генеза независимо от географического региона.

Словацкие исследователи представили результаты исследования с участием пациентов с жировой инфильтрацией печени вследствие сочетанного влияния фенола, креазола и алкоголя. Через 3 мес. применения «Эссенциале форте Н» у пациентов отмечены уменьшение размеров печени, снижение степени жировой инфильтрации гепатоцитов.

Применение «Эссенциале форте Н» при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) позволяет достичь высокой клинической эффективности и положительных гистологических изменений структуры печени. Такая эффективность объясняется некоторыми особенностями его механизма действия при жировой инфильтрации печени:

- контролирует выраженность метаболического синдрома – нормализует липидный и углеводный обмен;
- уменьшает степень жировой инфильтрации печени благодаря восстановлению структурной целостности мембран;
- уменьшает выраженность воспаления в печеночных дольках и перипортальных зонах;

- подавляет трансформацию жиронакапливающих клеток (липоцитов) в фибробласты;
- снижает абсорбцию холестерина в кишечнике и повышает его экскрецию с желчью, приводит к уменьшению уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови;
- повышает активность ферментов, катализирующих расщепление жиров, вызывая снижение аккумуляции жира в печени;
- снижает активность ферментов, потенцирующих синтез холестерина, вследствие чего снижается накопление холестерина в печени;
- уменьшает проявления оксидативного стресса путем подавления образования свободных радикалов через ферментную систему цитохрома CYP2E1 (антиоксидантное действие);
- улучшает функцию митохондрий (они на 30% состоят из фосфолипидов) и микросом благодаря мембранотропным эффектам препарата, то есть восстанавливает мембранозависимые ферментные системы (мембраносвязанная цитохромоксидаза) и рецепторы;
- подавляет синтез коллагена фибробластами вследствие стимуляции коллагеназы и тормозит фиброгенез в печени.

Механизм позитивного терапевтического влияния «Эссенциале форте Н» при жировой инфильтрации печени не полностью изучен.

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата «Эссенциале форте Н» при НАСГ.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 36 больных (12 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 32 до 63 лет с диагнозом НАСГ умеренной активности. Все они находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении. Диагноз НАСГ верифицирован с помощью клинико-биохимических, инструментальных, серологических методов исследования.

Помимо общеклинических исследований, определяли индекс массы тела (ИМТ), анализировали особенности питания, содержание в крови глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ), активность трансаминаз (АСТ, АЛТ). Проводили УЗИ в динамике.

Критерии включения больных в исследование:

- наличие избыточной массы тела и/или ожирения (ИМТ >30 кг/м²);
- отсутствие алкогольного анамнеза;
- отсутствие вирусных маркеров в сыворотке крови (HBV, HCV, HDV);
- отсутствие аутоиммунного гепатита и оверлеп-синдромов;
- отсутствие признаков формирующегося фиброза и/или цирроза печени.

Всем больным на фоне диеты №5 с уменьшенным содержанием животных жиров и обогащенной липотропными веществами назначали препарат «Эссенциале Н» по 10 мл внутривенно на аутокрови больного 1 раз в 1 сут. 14 сут., затем «Эссенциале форте Н» по 2 капсулы 3 раза в 1 сут. на протяжении 3 мес. на амбулаторном этапе.

Результаты и их обсуждение

Основные причины НБСГ у больных, принимавших участие в исследовании, представлены в таблице.

Итак, наиболее часто наблюдались избыточная масса тела, кишечный дисбактериоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия. Эти причины тесно взаимосвязаны и обусловлены длительным нерациональным высокоэнергетическим рафинированным питанием с повышенным содержанием углеводов и жиров. При недостаточности в рационе липотропных веществ в печени накапливаются нейтральные жиры и уменьшаются запасы гликогена: гепатоциты увеличиваются, оболочки их разрываются, формируются жировые кисты. При прогрессировании процесса начинает разрастаться соединительная



ткань, которая постепенно замещает отложения жира в печени, и развивается диффузный фиброз, который приводит к тяжелым функциональным нарушениям (рисунок).

Выявленный у 83,3% пациентов кишечный дисбактериоз является важным фактором развития НАСГ, так как уменьшение количества полезной сахаролитической флоры в кишечнике и повышение протеолитической ведет к стимуляции синтеза холестерина и триглицеридов, способствуя развитию жировой инфильтрации печени. Нарушения микробного состава толстой кишки вызывают эндотоксемию, которая инициирует развитие воспаления при НАСГ. При этом в печени повышается продукция провоспалительных цитокинов (TNF- α), интерлейкинов (ИЛ-1).

При поступлении в стационар у 7 (19,4%) больных НАСГ отмечалось бессимптомное течение, у 32 (88,8%) – астено-вегетативный синдром, у 27 (75%) – синдром абдоминального дискомфорта, у 29 (80,5%) – диспептический синдром, у 28 (77,7%) – гепатомегалия.

ИМТ, равный $(31,4 \pm 1,2)$ кг/м², отмечался у 27 (75%) пациентов ($P < 0,05$), у 4 больных ИМТ он составил $(33,8 \pm 0,3)$ кг/м² ($P < 0,01$), что соответствовало II степени ожирения.

СтеатоТест, входящий в систему тестов ФиброМАКС и примененный для определения биохимических критериев НАСГ, выявил: повышение индикаторных ферментов цитолитического синдрома – АЛТ была повышена у 24 (66,6%) пациентов в 1,9 раза ($P < 0,05$), АСТ – у 21 (58,3%) пациента в 1,6 раза ($P < 0,05$); соотношение АСТ/АЛТ было меньше 1 – $(0,85 \pm 0,8)$. Гиперхолестеринемия наблюдали у 69,4% ($P < 0,05$), гиперлипидемию – у 80,5% ($P < 0,05$), гипертриглицеридемию – у 52,7%, то есть в 2,5 раза ($P < 0,05$), гипофосфолипидемию – у 44,4% ($P < 0,05$), гипербилирубинемия – у 38,8% ($P < 0,01$). ГТТП была повышена в 2,1 раза у 41,6% ($P < 0,05$), гипергликемия отмечалась у 36,1% пациентов ($P < 0,01$).

Выраженное повышение уровней триглицеридов и липидов патогномично при НАСГ, который относится к заболеваниям с нарушенным

Таблица. Основные причины НАСГ у обследуемых больных

Причина	Количество больных (n=36)
Избыточная масса тела	31 (86,1%)
Сахарный диабет 2 типа	24 (66,6%)
Рафинированное питание	22 (61,1%)
Кишечный дисбактериоз	30 (83,3%)
Гиперлипидемия	29 (80,5%)
Гиперхолестеринемия	25 (69,4)
Длительный прием медикаментов (глюкокортикоидов, эстрогенов)	6 (16,6%)
Длительное парентеральное питание	3 (8,3%)

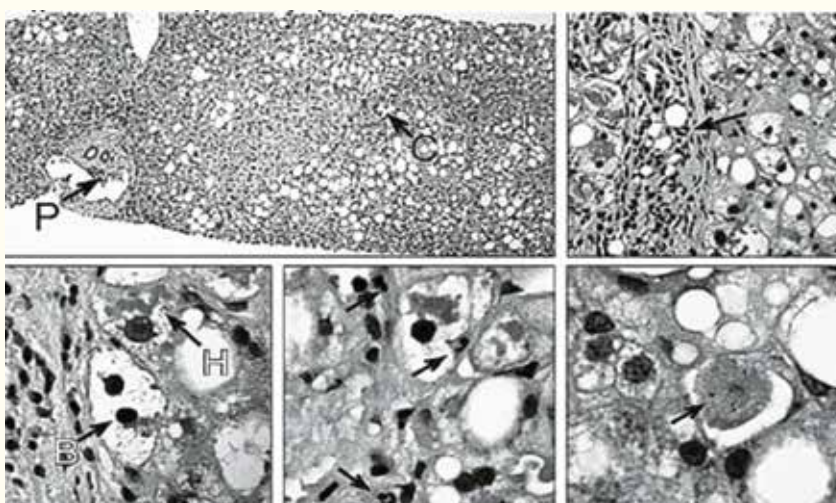


Рисунок. Структурные изменения гепатоцитов при НАСГ

обменом веществ, в первую очередь липидов. Триглицериды являются важным маркером стеатоза печени. К избыточному накоплению триглицеридов в печеночных клетках может приводить угнетение образования липопротеидов, фосфолипидов – основных транспортных форм триглицеридов, которые способствуют их выведению из печени.

При УЗИ печени у 32 (88,8%) больных НАСГ выявлены умеренная гепатомегалия, повышение эхогенности печеночной ткани («яркая печень»), признаки жировой инфильтрации.

При изучении показателей ПОЛ и АОЗ отмечали достоверное повышение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижение неферментного звена АОЗ.

Продукты ПОЛ вызывают нарушения целостности мембран гепатоцитов, стимулируют коллагенообразование, угнетают активность Na⁺/

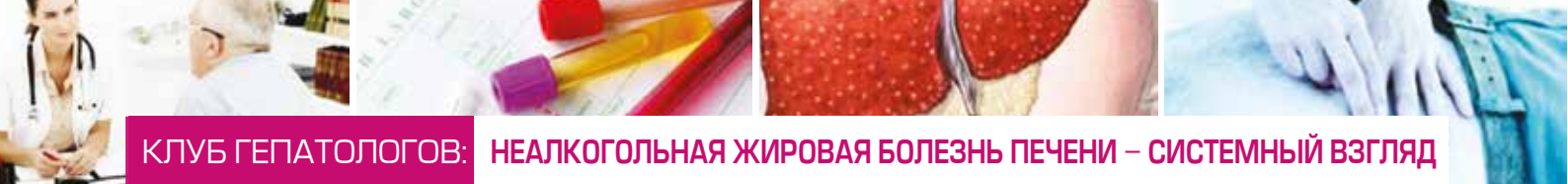
Ka⁺-АТФ-азы, угнетают гликолиз, вызывают разобщение процессов окислительного фосфорилирования.

Снижение уровня жирорастворимых витаминов и их предшественников при НАСГ подтверждают нарушения неферментного звена АОЗ и невозможность его сдерживать прогрессирование оксидантного стресса.

При лечении больных НАСГ препаратом «Эссенциале форте Н» отмечается достоверная положительная терапевтическая динамика, что проявляется исчезновением и/или уменьшением астено-невротического синдрома, дискомфорта в правом подреберье у 88,8% больных, то есть повышается качество жизни.

Диспептический синдром, проявляющийся в основном тошнотой, вздутием живота, не определялся у 24 больных из 29 (82,7%), у 5 пациентов отмечались незначительные его проявления.

ИМТ достоверно уменьшился



у 20 больных из 25 до лечения и составил $(27,2 \pm 1,1)$ кг/м² ($P < 0,05$). Из 4 больных с ожирением II степени под влиянием препарата «Эссенциале форте Н» степень ожирения сохранялась у 1 (25%) пациента.

У всех больных НСАГ под влиянием «Эссенциале форте Н» отмечалась выраженная достоверная динамика в уменьшении или восстановлении биохимических синдромов цитолиза, холестаза. Нормализовался липидный и углеводный обмен: уровни триглицеридов сыворотки крови снизились в 2,1 раза ($P < 0,05$), гиперхолестеринемия уменьшилась у 52,7% пациентов из 69,4% до лечения ($P < 0,05$), содержание фосфолипидов увеличилось в 1,6 раза ($P < 0,05$).

Под влиянием «Эссенциале форте Н» уменьшилась печень у 22 больных из 27 ($P < 0,05$). По данным ультразвукового исследования, она нормализовалась у 13 больных, уменьшилась у 18 больных. Нормальная эхогенность печени определялась у 11 больных, уменьшение жировой инфильтрации печени отмечалось у 20 (55,5%) из 32 ($P < 0,05$).

Выраженная антиоксидантная направленность «Эссенциале форте Н» проявилась в устранении оксидативного стресса у больных НАСГ: под влиянием лечения достоверно снизились первичные и вторичные значе-

ния ПОЛ и повысилось неферментное звено АОЗ – концентрации жирорастворимых витаминов ($P < 0,05$).

Обширная доказательная база относительно применения оригинального препарата «Эссенциале форте Н» в клинической практике свидетельствует, что он является препаратом с доказанной эффективностью при различных поражениях печени, в том числе и при ее жировой инфильтрации различного генеза.

«Эссенциале форте Н» нормализует структурно-функциональную целостность клеточных мембран гепатоцитов и восстанавливает метаболизм клетки, в частности липидный, углеводный и холестеринновый обмен при жировой инфильтрации печени у больных НАСГ.

Эссенциальные фосфолипиды играют универсальную роль в организме человека, являются исходным компонентом всех клеточных мембран и внутриклеточных органелл. Их универсальный цитопротекторный эффект позволяет назначать «Эссенциале форте Н» не только при патологии печени в качестве гепатопротекторного средства, но и при другой патологии: повреждении поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка (гастрите), кишечника (энтерите), сахарном диабете, ИБС, атеросклерозе, желчнокамен-

ной болезни, токсикозах беременных, ожирении, псориазе и др.

В литературе есть данные об использовании «Эссенциале форте Н» при заболеваниях нервной системы, так как ЭФЛ не только составляют основу мембран нервных клеток, но и участвуют в проведении нервного импульса, являются основными компонентами оболочек нервных стволов (синдром миелита, формирующий оболочки нервных стволов); при нарушениях свертывания крови (ЭФЛ участвуют в процессах свертывания крови); описторхозе (ЭФЛ обеспечивают «медикаментозное прикрытие» печени при лечении антипротозойными препаратами), аллергии, снижении иммунитета.

Оригинальная лекарственная форма «Эссенциале форте Н» – твердая капсула – позволяет сохранить свойства эссенциальных фосфолипидов. Она легко растворяется и не прилипает к стенкам кишечника, имеет нейтральный вкус, защищает ЭФЛ от воздействия внешних агентов и позволяет продлить срок хранения препарата до 3 лет.

«Эссенциале форте Н» является оригинальным перспективным препаратом с доказанным широким терапевтическим спектром действия. Лечебные возможности препарата продолжают изучать. ■

Список литературы

1. Гундерманн К.И. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2002. №2. С. 3–8.
2. Звягинцева Т.Д. Роль эссенциальных фосфолипидов в комплексном лечении больных с нарушением функции печени // Новости медицины и фармации. 2006. №3. С. 6.
3. Звягинцева Т.Д. Эффективное лечение хронических диффузных заболеваний печени // Здоров'я України. 2007. №11–12. С. 50–51.
4. Звягинцева Т.Д. Перспективы лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатита // Рац. фармакотер. 2007. №2. С. 1–3.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии // Здоров'я України. 2004. №2. С. 81–82.
6. Майкова Т.В., Зигало Е.В. Вплив есенціальних фосфоліпідів на розвиток оксидативного стресу та дезадаптаційні реакції організму у хворих на стеатоз печінки // Здоров'я України. 2007. №7/1. С. 22–23.
7. Самарин Д.В. Возможности использования эссенциальных фосфолипидов в лечении пациентов с вирусными гепатитами // Therapia. 2008. №5. С. 54–56.
8. Современные аспекты применения Эссенциале при лечении острых и хронических заболеваний печени // Здоров'я України. 2008. №9. С. 21.
9. Харченко Н.В., Анохина С.В. Сучасні підходи до дієтотерапії хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету // Здоров'я України. 2007. №7/1. С. 16–17.
10. Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии: эффективность с точки зрения доказательной медицины // Новости медицины и фармации. 2008. №8. С. 6.
11. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2002. N122. P 1649–1657.
12. Clemmesen J.O., Hoy C.E., Jeppesen P.B., Ott P. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease // J. Hepatol. 2000. N32(3). P. 481–487.
13. Metabolic liver diseases. In: Thomas Malh and John O'Grady. Fast Facts: Liver Disorders. Health Press Limited, Abingdon, 2006. P. 49–60.

Впервые опубликовано в журнале «Сучасна гастроентерологія», №4(42), 2008, стр. 61–65.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»*



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Итомед®: рациональное лечение дискинезий желудочно-кишечного тракта



Щербинина М.Б.

ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», г. Днепрпетровск

Дискинезии (нарушения моторики) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто выступают ведущим патогенетическим фактором, сопровождая развитие многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний [1, 2]. Так, первичное нарушение моторики ЖКТ имеет место при различных дискинезиях пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазм, кардиоспазм), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД) и дискинезии двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей и сфинктера Одди, синдроме раздраженного кишечника (СРК). Прогрессирование дискинезии любого отдела пищеварительной системы неизбежно приводит к изменению секреции, переваривания, всасывания, состояния микрофлоры (дисбиоз), активности иммунной системы и др.

Регуляция моторики ЖКТ является многоуровневой. Состояние ЦНС, общий психоэмоциональный фон человека оказывают влияние на вегетативную нервную систему, изменяя активность гладкой мускулатуры и желез слизистой оболочки пищеварительной системы. Гуморальная регуляция осуществляется как на системном уровне, так и за счет выработки разнообразных интестинальных гормонов, взаимодействующих с автономной нервной системой ЖКТ. Местная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию в гладкой мускулатуре клеток – водителей ритма. В гладких миоцитах кишечника содержатся различные рецепторы: холинергические, дофаминовые, опиатные, 5-НТ4-рецепторы и др. Помимо этого, регуляцию моторики осуществляют несколько медиа-

торов (простагландины, кинины, оксид азота, гистамин и др.). Такой совокупностью влияний достигается согласованность работы различных отделов ЖКТ, что превращает его в единый «пищеварительный конвейер». В то же время поражение одного отдела ЖКТ вследствие разрушений этих взаимосвязей приводит к вовлечению в процесс и других.

Поиск средств, нормализующих моторную деятельность пищеварительного тракта, постоянно привлекает внимание врачей. В настоящее время средства, воздействующие на моторную активность ЖКТ и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетики. Одним из современных препаратов этой группы является Итомед® («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика).

Активное действующее вещество Итомеда представлено итотрида гидрохлоридом, обладающим комбинированным механизмом действия. Препарат проявляет свойства антагониста периферических D2-допаминовых рецепторов и блокатора ацетилхолинэстеразы. Блокирование D2-рецепторов способствует увеличению активности аденилатциклазы и уровня цАМФ в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с повышением двигательной активности этих отделов. Одновременно препарат активирует освобождение и обеспечивает увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгируя его влияние, что, в свою очередь, сопровождается повышением перистальтической активности тонкого и толстого кишечника. Кроме того, благодаря взаимодействию с



D2-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны Итомед® оказывает противорвотный эффект.

Итомед® быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Его относительная биодоступность составляет 60%, что обусловлено метаболическими изменениями при первом прохождении через печень под действием флавинзависимой монооксигеназы. Пища не оказывает влияния на биодоступность препарата.

К существенным достоинствам Итомеда относят минимальную способность проникать через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, поэтому у него отсутствуют центральные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты. Немаловажным является также то, что метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при сочетании с другими лекарственными средствами, метаболизм которых связан с ферментами системы цитохрома P450.

Итомед® назначается внутрь до еды по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в день. Средняя суточная доза составляет 150 мг. Рекомендованный курс лечения 2–3 недели. У пожилых пациентов дозу снижают. Если препарат не был принят вовремя, то в дальнейшем его следует принимать через равные промежутки времени.

Итоприда гидрохлорид появился в арсенале врачей в 1995 г. На сегодняшний день накоплен достаточно большой позитивный опыт его применения при широком диапазоне заболеваний, указанных выше. Рассмотрим наиболее интересные практические результаты его применения.

Необходимость прокинетиков в лечении ГЭРБ базируется на представлении, что заболевание является результатом повреждения функциональной и структурной целостности нижнего пищеводного сфинктера

(НПС) как антирефлюксного барьера. Кислотосупрессивная терапия позволяет снизить агрессивность рефлюксата, но не устраняет первопричину болезни – нарушение двигательной функции пищеварительного тракта. В связи с этим в лечении ГЭРБ был предпринят ряд попыток использования лекарственных средств, влияющих на моторику ЖКТ [3, 4]. Однако все они оказались неудачными. Так, наиболее эффективный препарат из группы прокинетиков цизаприд ушел с фармацевтического рынка из-за аритмогенного побочного действия. Хорошо известны прокинетика метоклопрамид и домперидон – специфические антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (центральные дофаминолитики). Они ингибируют хеморецепторы триггерной зоны ствола мозга, уменьшают чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатические нервы оказывают влияние на тонус и моторику пищеварительного тракта. Метоклопрамид частично блокирует серотониновые (5-НТ3) рецепторы. Домперидон влияет на дофаминовые рецепторы в триггерной зоне головного мозга, но оказывает преимущественно периферическое действие.

Однако, хотя последними исследованиями подтверждено положительное влияние метоклопрамида на тонус НПС, применение препарата при ГЭРБ ограничено значительным количеством побочных эффектов, возрастающим при длительной терапии, таких как выраженные экстрапирамидные нарушения, сонливость, заторможенность и др. [5]. Что касается домперидона, было показано, что он практически не действует на зону НПС [6], поэтому ведение ГЭРБ с его помощью нецелесо-

образно. Сходные результаты были получены и по частичному агонисту 5-НТ4-рецепторов тегасероду [7]. Авторы публикации пришли к выводу, что тегасерод не оказывает влияния на моторику пищевода и параметры гастроэзофагеального рефлюкса. Рассматривая сложившуюся ситуацию, J. De Caestecker назвал прокинетиками лекарствами, не исполнившими при ГЭРБ своих обещаний [6]. Однако исследования, проведенные с итопридом, позволяют вернуться к вопросу применения прокинетиков при ГЭРБ.

В пилотном проспективном рандомизированном открытом исследовании показано влияние итоприда на заброс желудочного содержимого у пациентов со средней степенью тяжести ГЭРБ [8]. Под наблюдением находились 26 пациентов с ГЭРБ, подтвержденной 24-часовой рН-метрией. Длительность исследования составила 30 дней. Сравнивалась эффективность итоприда в дозах 150 мг (1-я группа, 13 пациентов) в сутки и 300 мг (2-я группа, 13 пациентов) в сутки. По результатам показателей 24-часовой рН-метрии до и после лечения, оценки клинических симптомов у пациентов, получавших точную дозировку 300 мг/сутки, было достоверно меньше время с рН в пищеводе менее 4 (в процентах и в абсолютном выражении), был ниже индекс De Meester. Серьезных побочных эффектов по оценке биохимических показателей крови и уровня пролактина не отмечалось в обеих группах пациентов. Таким образом, терапия итопридом в суточной дозировке 300 мг эффективна в снижении патологических рефлюксов у пациентов с ГЭРБ и имеет потенциал эффективности при лечении этого заболевания.

У 30–40% населения в странах Западной Европы и России выявляется диспепсия. Считают, что на ФД приходится большая часть случаев (60–67%) из этого коли-

чества. ФД выявляется у каждого третьего пациента на приеме у гастроэнтеролога [9]. Эффективность итоприда у пациентов с ФД изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [10]. Сравнивалась эффективность итоприда в дозах 50 мг (1-я группа, 135 пациентов), 100 мг (2-я группа, 135 пациентов), 200 мг (3-я группа, 135 пациентов) 3 раза в сутки или плацебо (4-я группа, 142 пациента). Через 8 недель исчезновение симптомов или выраженное улучшение отметили 41% участников в группе плацебо и 57, 59 и 64% пациентов в группе итоприда соответственно дозам 150, 300 и 600 мг в сутки ($p < 0,05$ для всех по сравнению с контролем). Анализ конечной точки исследования – купирование симптомов боли и чувства переполнения – выявил, что пациенты, получавшие итоприд, ответили лучше, чем группа плацебо (73% по сравнению с 63%, $p = 0,04$). Сделан вывод, что терапия итопридом значительно улучшает симптоматику при ФД.

Хороший клинический эффект был достигнут с помощью итоприда при хроническом гастрите с рефлюкс-эзофагитом [11]. 30 пациентам с хроническим гастритом, у которых, кроме того, отмечались клинические (изжога) и эндоскопические (эзофагит стадии А-С по Лос-анджелесской классификации) признаки ГЭРБ, назначили итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 8 недель. На фоне лечения уменьшение изжоги было отмечено у 56% больных, чувство тяжести в эпигастрии уменьшилось у 80,0% больных, у 66,7% улучшился аппетит, у 100% исчезло (уменьшилось) вздутие живота и у 66,7% уменьшились боли в верхней половине живота, улучшение эндоскопической картины отмечалось у 34,6% пациентов (у больных, имевших стадии эзофагита А и В). Побочных яв-

ний (клинических и биохимических), имеющих отношение к итоприду, выявлено не было.

Позитивное действие итоприда наблюдали в открытом проспективном исследовании при диабетическом гастропарезе у пациентов с инсулинонезависимым сахарным диабетом, с признаками диабетической нейропатии [12]. 12 пациентам с признаками диабетической полинейропатии без органических изменений в верхних отделах пищеварительной трубки (по данным ФГДС) был назначен итоприда гидрохлорид (50 мг 3 раза в день) в течение 2 недель. Частота нормальных электрогастрографических волн (3-сrm) значительно увеличилась, что коррелировало со значительным увеличением эвакуации радиоконтрастных меток (SITZMARKS™) из желудка.

Возможность корректировать с помощью итоприда моторику толстого кишечника подтвердили результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования *in vitro* и *in vivo* [13]. В процессе изучения влияния итоприда гидрохлорида на моторику тонкого и толстого кишечника в сравнении с цизапридом и мотилаксом на животных (морских свинок гвинейской породы, крысах и собаках) было выявлено, что итоприда гидрохлорид оказывает стимулирующее влияние на пропульсивную и сегментарную активность гладкой мускулатуры толстого кишечника, при этом цизаприд и мотилакс такого эффекта не проявили. В связи с этим сделан вывод, что применение итоприда является перспективным в лечении хронических запоров.

Ряд исследований поднимали вопросы сравнительной эффективности и безопасности итоприда. Так, рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности ито-

прида гидрохлорида и мотилакса при лечении ФД [14]. 30 пациентов с ФД получали итоприд (50 мг 3 раза в день), 30 пациентов – мотилакс (5 мг 3 раза в день). После 2-недельного курса лечения 17 (57%) пациентов из группы итоприда и 9 (30%) ($p < 0,05$) из группы мотилакса оценили терапевтический эффект как очень хороший. Количество пациентов, оценивших терапевтический эффект как плохой, было 0 и 3 ($p < 0,05$) соответственно. Врачи отметили очень хороший эффект в группе итоприда у 24 (80%) пациентов, мотилакса – у 15 (50%) пациентов. Ни у одного пациента, принимавшего итоприд, клинический эффект не был охарактеризован врачом как плохой, в то время как в группе мотилакса этот показатель достиг 10%. В группе итоприда 93% пациентов оценили общую клиническую эффективность как очень хорошую и хорошую, в группе мотилакса этот показатель составил 63%. Нежелательных явлений в группе итоприда ни у одного пациента выявлено не было. У 5 больных (16%), принимавших мотилакс, на фоне терапии развились нежелательные явления, двое из пациентов выбыли из исследования в связи с развившимися нежелательными явлениями (у одного – диарея; у второго – диарея, боли в животе, слабость, сухость во рту, головокружение). Общая переносимость итоприда была охарактеризована врачами как отличная у 23 пациентов (76%), мотилакса – у 8 пациентов (26%) ($p < 0,05$), как плохая – у 0 и 6 (20%) пациентов соответственно.

По итогам итоприд обладает лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с мотилаксом.

Еще в 2 работах была подтверждена безопасность итоприда [15, 16], а также превосходство по сравнению с



метоклопрамидом в купировании симптомов неязвенной диспепсии [17]. Ввиду этого итоприд является препаратом выбора при лечении неязвенной диспепсии.

За период широкого клинического использования итоприд зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида явились диарея (0,7% случаев), боли в

животе (0,3%), головная боль (0,3%). Проведенные постмаркетинговые исследования подтвердили безопасность итоприда гидрохлорида [17]. Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн. пациентов не выявили ни одного случая удлинения интервала QT. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Таким образом, Итомед® выгодно отличается от других

прокинетики тем, что действие препарата реализуется на всем протяжении пищеварительного канала. Итомед® обладает комбинированным механизмом действия, что позволяет повысить результативность терапии нарушений моторики ЖКТ при хорошей переносимости и высокой безопасности лечения. Имея достаточно широкий диапазон назначения, Итомед® открывает новые перспективы в лечении дискинезий ЖКТ. ■

Список литературы

1. Ковалева Н.А., Ковтуненко С.Б., Суханова Т.К., Пасечников В.Д. Состояние моторики пищевода у больных с хроническим кашлем // Южно-Российский медицинский журнал. 2004. №3. С. 36–39.
2. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и патологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. №2. С. 33–39.
3. Бабак О.Я., Можина Т.П. Прокинетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці // Сучасна гастроентерологія. 2008. №5. С. 4–11.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей /В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. 1046 с.
5. Ink S.M., Lange R.C., McCallum R.W. Effect of metopramide normal and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux patients // Dig. Dis. Sci. 1983. №28. P. 1057–1061.
6. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. №14. P. 5–7.
7. Tutuian R., Mainie I., Allan R. et al. Effects of a 5-HT₄ receptor agonist on oesophageal function and gastro-oesophageal reflux: studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. №24. P. 155–62.
8. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with moderate GERD: A pilot study // World Journal of Gastroenterology. 2005. Vol. 11(27). P. 4210–4214.
9. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective// World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12(17). P. 2661–2666.
10. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia // New England Journal of Medicine. February 2006. Vol. 23, Issue 354. P. 832–840.
11. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // Clinical Medicine. 1999. Vol. 15. P. 1803–1808.
12. Masayuki N., Yasuhisa K., Toshiya O. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis // Kiso to Rinsho. 1997. Vol. 31. P. 2785–2791.
13. Saito T., Mizutani F. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 306(2). P. 787–793.
14. Amarapurkar D.N., Rane R. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of itopride hydrochloride and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // Journal of the Indian Medical Association. December 2004. Vol. 102(12). P. 735–737. RU-ITM-1185
15. Sawant R., Das H.S., Desai N., Kalokhe S., Patil S. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride Hydrochloride and Domperidone in Patients with Non-ulcer dyspepsia // The American journal of gastroenterology. Journal of The Association of Physicians of India. August 2004. Vol. 52. P. 626–628.
16. Kamath S., Vinod K., Verghese J., Bhatia Sh. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of itopride and Metopramide in Patients with Non Ulcer Dyspepsia // JAMA-India. August 2003. Vol. 2, №8. P. 95–98.
17. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // Gastroenterology Today. 2004. Vol. 8. R. 1–8.

Впервые опубликовано в журнале «Поликлиника», №4, 2012, стр. 1–4.

Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему



Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, г. Москва

Хронический гастрит – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются наличием воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка, ее прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой. Гастриты могут иметь разнообразные клинические проявления или протекать бессимптомно [1]. Следовательно, хронический гастрит – понятие, прежде всего, морфологическое. Воспаление при хроническом гастрите ограничено слизистой оболочкой желудка (СОЖ). Итогом хронического воспаления является уменьшение массы функционально активной железистой ткани, то есть развитие атрофического гастрита.

В основу действующей в настоящее время модифицированной сиднейской системы классификации хронического гастрита (Хьюстонский пересмотр 1994 г.) положен принцип сочетания в диагнозе этиологических, топографических и гистологических характеристик [2].

Наиболее частой причиной хронического гастрита является инфекция *Helicobacter pylori* (HP), что связано с высокой распространенностью этого микроорганизма в популяции. Так, в ходе проведенного в 2006 г. эпидемиологического исследования с использованием дыхательного уреазного теста с меченой C¹³ мочевиной было показано, что распространенность HP в Москве составляет 60,7% [3]. Помимо ассоциированного с HP, выделяют аутоиммунный гастрит, острый медикаментозный, идиопатический и особые формы – гранулематозный (в том числе болезнь Крона, саркоидоз, туберкулез), эозинофильный, лимфоцитарный и реактивные гастриты.

Топография хронического гастрита находит отражение в его

клинических особенностях, позволяет предвидеть последствия заболевания, а также тесно взаимосвязана с этиологическим фактором. Известно, что HP локализуется в антральном отделе желудка, где существуют оптимальные условия для его обитания. Хронический антральный гастрит протекает с гиперсекрецией соляной кислоты, обусловленной нарушением HP регуляции кислотообразования через механизм обратной связи. При этом многократно повышается риск развития дуоденальной язвы. При фундальном гастрите с атрофией слизистой оболочки наблюдается низкая секреция кислоты и повышенный риск возникновения язвы желудка и дистального рака желудка [4].

Углубленный интерес к изучению атрофического гастрита обусловлен интересами клиники, поскольку известна связь атрофии с повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Вместе с тем обсуждается возможность обратного развития атрофии при эффек-

тивном лечении инфекции HP. При этом наибольшее значение получил ответ на вопрос, какие особенности атрофического гастрита можно связать с перспективой малигнизации, а какие могут свидетельствовать о возможности его обратного развития.

Наиболее часто атрофический гастрит развивается как следствие естественного течения длительно существующего хронического активного гастрита, вызванного HP. Так, в ходе 10-летнего проспективного исследования больных хроническим активным гастритом, ассоциированным с HP, атрофия была выявлена у 6% больных через 2 года, у 22% через 4 года, у 34% через 6 лет и у 43% через 10 лет наблюдения, при этом в группе контроля (*H. pylori*-негативные пациенты) атрофия не развивалась [5]. Частота атрофического гастрита увеличивается с возрастом. Показано, что более чем у 80% лиц старше 60 лет в биоптате слизистой оболочки желудка обнаруживается атрофический гастрит различной степени выраженности.

Атрофический гастрит рассматривается в качестве первой ступени каскада изменений слизистой желудка, приводящей к раку (каскад Корреа) [6]. Риск его развития повышается по мере нарастания тяжести атрофического гастрита, причем эта вероятность прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [7], в особенности, при наличии метаплазии [8]. В целом, длительное течение гастрита, вызванного *НР*, повышает риск рака желудка в 6 раз [9]. Напротив, эрадикация *НР* улучшает показатели клеточного обновления, отношение апоптоза к пролиферации эпителиоцитов, обеспечивает возможность обратного развития атрофии и торможения прогрессии кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка [10]. При этом по данным Маастрихтского консенсуса – 3 (2005), наилучшие результаты канцеропревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *НР* проводилась до появления первых признаков атрофии СОЖ. Это объясняется тем фактом, что эрадикация *НР* предотвращает распространение атрофического гастрита и способствует регрессии атрофии [11].

С учетом высокой клинической значимости процессов атрофии в СОЖ международная группа экспертов-патологоанатомов в 2002 г. предложила новую морфологическую классификацию атрофического гастрита [12]. Традиционно основным морфологическим критерием атрофического гастрита является наличие атрофии слизистой оболочки, которая характеризуется уменьшением количества нормальных желез [13]. В ее основе лежит нарушение синхронности фаз клеточного обновления – пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия желудка. В новой классификации определение атрофии было уточнено. Под атрофией предложено понимать уменьшение количества желез, свойственных данной зоне слизистой оболочки желудка. Из этого следует, что наличие в биоптате слизистой оболочки тела желудка кишечной или пилори-

ческой метаплазии является критерием атрофии. Кроме того, введено понятие неопределенной (или неподтвержденной) атрофии, которая названа временной категорией. Дело в том, что уменьшение количества желез в гистологическом срезе может возникнуть в результате того, что выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка раздвигает железы, и в поле зрения их становится меньше [14]. В такой ситуации, при уменьшении воспалительной инфильтрации после лечения, железы могут сблизиться, в поле зрения их становится больше – значит, атрофии нет и не было. Если их по-прежнему мало – можно диагностировать атрофию, а до проведения терапии использовать дефиницию неопределенной атрофии.

В основу более ранних классификаций была положена раздельная оценка атрофических изменений в антральном и фундальном отделах желудка, что затрудняло понимание общего состояния СОЖ. Это послужило предпосылкой для разработки нового интегративного подхода к классификации хронического гастрита с оценкой степени и стадии гастрита [15]. Под степенью гастрита понималась выраженность воспаления (суммарной воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией – выраженность атрофии. Система определения стадий гастрита получила название *OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment* [16]. В этой системе применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей – стадии и степени хронического гастрита.

Под степенью хронического гастрита понимается общая выраженность воспаления: полуколичественно суммарно оценивается лимфо-плазмочитарная и нейтрофильная инфильтрация в биоптатах слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка. Оценка производится в баллах по известной визуально-аналоговой шкале: 0 – ин-

фильтрация отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая. Итоговый балл (G0–G3) представляет собой сумму баллов нейтрофильной и моноцитарной инфильтрации (теоретически от 0 до 6), и, будучи предоставленным в таблицу отдельно для антрального отдела и тела желудка, указывает на степень хронического гастрита. Степень 0 – означает отсутствие инфильтрации во всех биоптатах, степень 4 – резко выраженную инфильтрацию во всех биоптатах (табл. 1).

Под стадией хронического гастрита понимают выраженность нарушения структуры СОЖ с уменьшением объема функционально активной ткани желудочных желез. Полуколичественно суммарно в баллах по визуально-аналоговой шкале оценивается замещение желудочных желез соединительной тканью, а также замещение пилорических желез антрального отдела на железы кишечного типа и замещение главных желез в фундальном отделе на железы пилорического или кишечного типа (атрофия и метаплазия). Итоговый балл (S0–S3), предоставленный в таблицу отдельно для антрального отдела и слизистой оболочки тела желудка, указывает на стадию хронического гастрита. Стадия 0 – означает отсутствие гистологической картины атрофии и метаплазии, стадия 4 – является отражением гистологической картины атрофии желудочных желез и кишечной метаплазии во всех биоптатах из антрального отдела и тела желудка (табл. 2).

Прикладное значение предложенной системы очень велико, поскольку она дает в руки врача инструмент для оценки эффективности лечения и прогноза течения заболевания. При этом степень воспалительных изменений отражает риск развития атрофии. Стадия атрофии позволяет оценить риск развития рака желудка, который определяется выраженностью и распространенностью атрофии.

С момента открытия *НР* перед учеными и врачами встала задача лечения болезней, ассоциированных с этим микроорганизмом. Согласно международным и отечественным

Таблица 1. Степень хронического гастрита (полуколичественная оценка инфильтрации собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофилами)

		Слизистая оболочка тела желудка			
		Нет воспаления (G0)	Слабое воспаление (G1)	Умеренное воспаление (G2)	Тяжелое воспаление (G3)
Антральный отдел	Нет воспаления (G0)	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
	Слабое воспаление (G1)	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
	Умеренное воспаление (G2)	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
	Тяжелое воспаление (G3)	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV
Риск развития атрофического гастрита		низкий	средний	высокий	очень высокий

Таблица 2. Стадии атрофии (полуколичественная оценка утраты функционально активной железистой ткани – замещение соединительной тканью или железами кишечного или другого, не свойственного для данного отдела, типа)

		Слизистая оболочка тела желудка			
		Нет атрофии (S0)	Слабая атрофия (S1)	Умеренная атрофия (S2)	Тяжелая атрофия (S3)
Антральный отдел	Нет воспаления (G0)	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
	Слабое воспаление (G1)	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
	Умеренное воспаление (G2)	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
	Тяжелое воспаление (G3)	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV
Риск развития рака желудка		низкий	средний	высокий	очень высокий

Таблица 3.

Общие сведения о больных						
Схема терапии						
	1 – МПП, амоксициллин, Кларитромицин		2 – МПП, амоксициллин, кларитромицин, ВТД		3 – монотерапия ВТД	
	n	%	n	%	N	%
Всего больных	30	100	30	100	30	100
мужчин	12	40	14	46,7	13	43,3
женщин	18	60	16	53,3	17	56,7
Ср. возраст (м)	44,5±17,4		46,3±12,9		42,4±10,6	
Ср. возраст (ж)	45,3±16,2		46,9±15,8		50,1±12,7	

рекомендациям, эффективность схем эрадикации должна быть не менее 80%. Однако в последнее время эффективность традиционно используемых схем терапии значительно снизилась. Это связывают с двумя основными факторами – формированием резистентности

НР к антибиотикам и недостаточной комплаентностью больных (несоблюдение дозировок, режима и длительности приема препаратов) [17]. В настоящее время существует несколько схем эрадикации НР. Наиболее известна комбинация ингибитора протонной помпы (ИПП)

и двух антибиотиков – кларитромицина, амоксициллина или метронидазола (тройная терапия). К амоксициллину резистентность НР практически не развивается. Напротив, снижение чувствительности НР к метронидазолу и кларитромицину стало глобальной проблемой, ле-

жащей в основе роста неэффективности лечения [18]. Использование кларитромицина допускается в тех регионах, где первичная резистентность к нему не превышает 15–20%, метронидазола – 40%. При этом резистентность к кларитромицину колеблется от 10,6 до 25% в Северной Америке, и от 1,7 до 23,4% в Европе [19, 20]. У детей в Японии резистентность к кларитромицину составляет 36,1%, к амоксициллину – 0%, к метронидазолу – 14,8% [21]. При этом первичная резистентность *НР* к кларитромицину в Японии с 1996 по 2004 г. выросла примерно на 30%, но затем рост прекратился [22]. В Китае, напротив, резистентность к метронидазолу выше (42,1%), чем к кларитромицину (18%) [23].

По данным российской группы по изучению *НР*, в России еще в 1998 г. резистентность *НР* к метронидазолу составляла 30%, к 2000 г. она достигла 56,6%, в 2005 г. составляла 54,8%. Поэтому тройная терапия с метронидазолом не упоминается в последних отечественных рекомендациях [1] и не должна применяться. Доля штаммов *НР* резистентных к кларитромицину в России также возрастает. Если в 1999 г. их было 7,6%, то уже в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня, составив 16,6%, в 2005 г. увеличилась до 19,3% [24]. В Санкт-Петербурге установлено, что доля первичной кларитромицин-резистентности у больных язвенной болезнью составляет 40% (95% ДИ; 32,1–47,9%) [25]. В регионах с резистентностью к кларитромицину выше 20%, его использование в тройной терапии целесообразно только после определения чувствительности *НР* к кларитромицину бактериологическим методом или методом ПЦР [1].

Для преодоления проблемы снижения эффективности эрадикационной терапии предложено несколько путей. Один из них – увеличение продолжительности тройной терапии с 7 до 14 дней. Такая тактика обосновывается данными мета-анализов клинических исследований, которые демонстрируют прирост эффективности терапии на 7–9% [26]. В США рекомендуется 10-дневный курс лечения [27]. Помимо того

что увеличение продолжительности лечения снижает его рентабельность, было показано, что эффективность даже 14-дневной тройной терапии снизилась до 60–70% за счет увеличения резистентности штаммов *НР* к метронидазолу и кларитромицину [28]. Следовательно, мы находимся или приближаемся к ситуации, когда тройная терапия становится неэффективной. Вот почему Маастрихт-3 рекомендует квадротерапию, включающую ИПП, тетрациклин, метронидазол и препарат висмута, ранее относившуюся к терапии «второй линии», в качестве основной схемы лечения. Эффективность квадротерапии при 14-дневном курсе лечения достигает 95% [29]. Исследуются клинические преимущества добавления висмута к препаратам тройной терапии. Так, оказалось, что добавление висмута трикалия дицитрата (ВТД) к препаратам тройной терапии (омепразол, амоксициллин и кларитромицин) обеспечивает эрадикацию в 80% при 7-дневном лечении и в 93,7% при 14-дневном, причем хороший эффект такая схема давала и при наличии кларитромицин-резистентности – 84,6% при 14-дневном лечении против 36,3% при 7-дневном [23]. Такой эффект висмута объясняется тем, что он снижает вязкость слизи, ограничивает продукцию токсинов *НР*, препятствует колонизации и адгезии *НР* на эпителии желудка, повреждает мембрану бактерии [30]. Висмут обеспечивает преодоление резистентности *НР* к антибиотикам, улучшая тем самым эффективность эрадикации [31, 32]. Безопасность использования препаратов висмута была показана как отечественными исследованиями, так и данными мета-анализа, подтвердившего отсутствие значимых побочных эффектов у 4763 больных [33].

Нами был проведен анализ эффективности лечения 90 больных хроническим гастритом, ассоциированным с *НР*. Тридцать больных первой группы получали тройную терапию (ИПП, кларитромицин, амоксициллин); 30 больных второй группы наряду с указанными препаратами получали ВТД (Де-Нол); 30 больным третьей группы была

назначена монотерапия ВТД. Ее составили больные с аллергией на антибиотики и отказавшиеся от приема 3- и 4-компонентной схем эрадикации. Продолжительность лечения больных в первой и второй группах составила 10 дней, в третьей группе – 28 дней. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 3). Оценивалась эффективность эрадикации, а также динамика морфологических изменений СОЖ с использованием классификации, основанной на системе OLGA.

До лечения не было достоверных различий между группами по степени и стадии гастрита. Преобладали больные со слабым воспалением (G1), что соответствует низкому и среднему риску развития атрофии СОЖ (рис. 1); с отсутствием атрофии или слабо выраженными атрофическими изменениями СОЖ, что отражало низкий и средний риск развития рака желудка (рис. 2).

Эффективность эрадикации в первой группе составила 73,3%. Во второй группе добавление к тройной схеме ВТД обеспечило эффективность терапии на уровне 93,3% (повышение абсолютной пользы лечения на 20%). Монотерапия ВТД привела к эрадикации *НР* у трети (33,3%) больных. Положительная динамика воспаления СОЖ наблюдалась у 19 (63,3%) больных, получавших тройную терапию, у 21 (70%) больного на фоне четырехкомпонентной терапии и у всех 30 (100%) больных, получавших монотерапию ВТД (рис. 3).

Анализ динамики атрофии на фоне лечения (рис. 4) показал, что у подавляющего большинства больных во всех группах морфологическая картина не претерпела существенных изменений. Тем не менее, у 5 (16,6%) больных третьей группы наблюдалось уменьшение степени атрофии СОЖ. С учетом данных о выраженном противовоспалительном эффекте висмута, наиболее вероятной причиной положительной динамики атрофии у этих больных является сближение желез, исходно раздвинутых воспалительной инфильтрацией. Это подтверждает целесообразность использования понятия «неподтвержденной атро-

фии» до проведения лечения.

Значимых побочных эффектов лечения отмечено не было, за исключением диареи у 2 больных первой группы, не потребовавшей прекращения лечения. У больных, получавших ВТД (2 и 3 группы) диарея не наблюдалась. Следовательно, висмут повышает не только эффективность антибактериальной терапии, но и ее переносимость.

Таким образом, добавление ВТД (четырёхкомпонентная терапия) повышает эффективности эрадикации на 20% по сравнению с тройной терапией (93,3% против 73,3%). Монотерапия Де-Нолом продолжительностью 28 дней обеспечивает эрадикацию *HP* у 33,3% больных и уменьшение степени воспаления СОЖ у всех пациентов хроническим

гастритом, ассоциированным с *HP*. На основании полученных данных монотерапия ВТД может быть рекомендована больным хроническим гастритом в ситуациях, когда полноценная антихеликобактерная терапия невозможна.

Особой проблемой, привлекавшей внимание исследователей в последние годы, является течение хронического гастрита, ассоциированного с *HP*, после эрадикации. Было показано, что специфическое хроническое воспаление СОЖ не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года сохраняется у 40–60% больных [34, 35, 36].

При обследовании 181 больного М.А. Ливзан и соавт. показали, что через 1 год после эрадикации восста-

новление структуры СОЖ наблюдалось лишь у 24 (13,2%) пролеченных; частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов был выявлен у 106 (58,6%) больных. В то же время, у 51 больного (28,2%) было зафиксировано сохранение выраженности воспалительных изменений [37]. Авторы отметили, что течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия СОЖ, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект – хозяин». Они наблюдали рецидивирование клинической симптоматики в течение 12 мес. от достижения эрадикации у 54,3% больных. Было

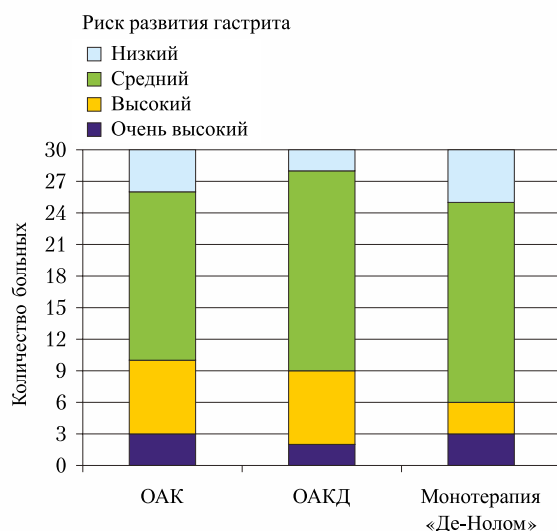


Рисунок 1. Риск развития атрофического гастрита (до лечения)

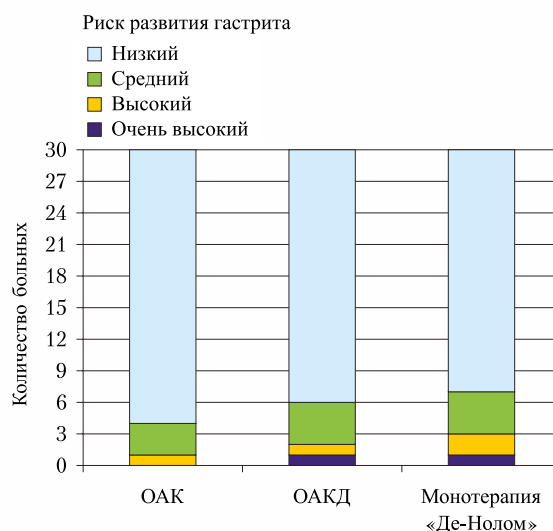


Рисунок 2. Риск развития рака желудка (до лечения)

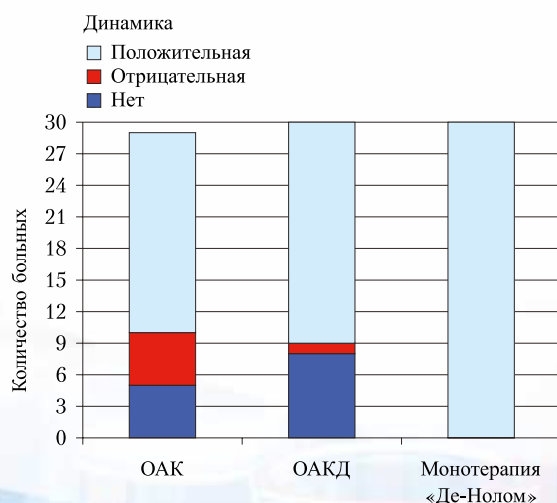


Рисунок 3. Динамика степени воспаления СО желудка

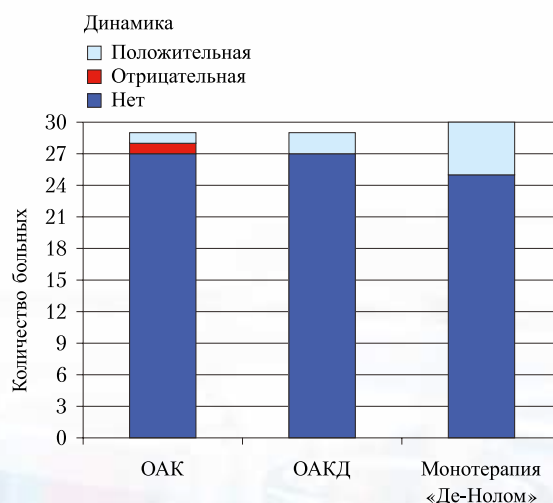


Рисунок 4. Динамика степени атрофии СО желудка

Де-Нол®

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ



- Обладает бактерицидной активностью к *Helicobacter pylori*
- Оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Де-Нол®

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ

Показания к применению.

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, в том числе ассоциированная с *Helicobacter pylori*;
- хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Helicobacter pylori*;
- синдром раздраженного кишечника, преимущественно с симптомами диареи;
- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Способ применения и дозы.

Внутрь.

Взрослым и детям старше 12-ти лет препарат назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 мин до приема пищи и на ночь или по 2 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до приема пищи.

Детям от 6 до 12 лет с массой тела менее 40 кг препарат назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки, с массой тела более 40 кг - по 1 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до еды. Таблетки необходимо запивать небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения 4-8 недель. В течение следующих 8 недель не следует применять препараты, содержащие висмут.

Для эрадикации *H. pylori* целесообразно применение Де-Нол®-а с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингибиторами протонной помпы, так называемая квадротерапия.

Побочное действие.

Тошнота, рвота. Диарея или запоры.

Аллергические реакции.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации, детский возраст до 6 лет.

Особые указания.

Препарат не следует применять более 8 недель. При применении Де-Нол®-а возможно окрашивание стула в темный цвет. Не рекомендуется во время терапии прием алкоголя.

Условия отпуска из аптек.

Без рецепта.

РК-ЛС-5-№010006 от 15.03.2012г.

Разрешение №4150 от 25.06.2013г. до 15.03.2017г.

показано, что риск рецидива определяется персистенцией воспалительного инфильтрата, поскольку он принимает участие в регуляции уровня кислотной продукции: непосредственный контакт мононуклеаров с G-клетками способен стимулировать секрецию гастрина [32].

Эти данные согласуются с полученными нами результатами, свидетельствующими, что сама по себе эрадикационная терапия не во всех случаях обеспечивает уменьшение выраженности воспаления СОЖ. В то же время, монотерапия ВТД, элиминируя инфекцию лишь в трети случаев, оказывает противовоспалительный эффект у всех больных. Поэтому одним из вариантов решения проблемы постхеликобактерного гастрита может быть курсовое лечение препаратами висмута после завершения приема эрадикационной терапии.

В качестве одного из вариантов лечения обострения хронического гастрита ошибочно рассматривается назначение монотерапии ИПП, поскольку при этом довольно быстро купируется клиническая симптоматика, обусловленная гиперпродукцией соляной кислоты. Недопустимость такого подхода связана с тем, что при лечении ИПП повышается рН в теле желудка и создаются условия для распространения *НР* из антрального отдела в тело и развития там активного воспаления [38]. Так, двухнедельный курс омепразола в стандартной дозе без антибиотиков при *НР*-ассоциированном гастрите привел к уменьшению выраженности воспаления в антральном отделе

желудка вдвое, но в теле желудка воспаление увеличилось в 4 раза, однако через 8 недель после прекращения приема ИПП все показатели вернулись на исходный уровень [39]. По другим данным, *НР*-ассоциированное воспаление в теле желудка даже после короткого курса ИПП может персистировать более 2 лет [40].

В случае длительного приема ИПП происходит ускорение естественного течения *НР*-ассоциированного гастрита. Это было продемонстрировано при 5-летнем наблюдении 179 больных ГЭРБ. При сопоставлении больных, перенесших фундопликацию (первая группа) и непрерывно получавших ИПП (вторая группа), у последних было отмечено развитие атрофии у 18 из 59 больных инфицированных *НР* ($p < 0,001$) и у 2 из 46 неинфицированных *НР* ($p = 0,62$). Напротив, в первой группе среди инфицированных и неинфицированных *НР*, нарастания активности воспаления и атрофии слизистой фундального отдела не наблюдалось [41]. Следовательно, не сами по себе ИПП вызывают атрофический гастрит, они ускоряют естественное течение *НР*-ассоциированного гастрита, то есть речь идет о лекарственном патоморфозе заболевания.

Поскольку подавление кислотопродукции при наличии *НР*-ассоциированного гастрита может ускорить процесс потери специализированных желез, привести к атрофическому гастриту, и, возможно, раку желудка, отечественные и международные соглашения реко-

мендуют проведение диагностики и эрадикации *НР* больным, у которых предполагается длительная терапия ИПП [1, 11]. Исследования показали, что такая тактика предотвращает развитие атрофии СОЖ. Так, в проспективном исследовании E. Kuipers 231 больных ГЭРБ, исходно инфицированных *НР*, в течение 12 месяцев и более получали омепразол 20 мг в сутки.

Перед проведением лечения у 111 больных была проведена эрадикация *НР* (успешная у 90 пациентов), у 120 больных она не проводилась. При успешной эрадикации *НР* через год лечения отмечалось уменьшение выраженности гастрита как в антральном отделе, так и в теле желудка, а также регресс атрофии в теле желудка. Тогда как во второй группе при персистенции инфекции *НР* выявлено достоверное нарастание активности гастрита тела желудка [42]. Последние исследования свидетельствуют, что эрадикация *НР* предотвращает развитие кишечной метаплазии у больных, длительно получающих ИПП [43].

Таким образом, диагностика хронического гастрита базируется на данных морфологического исследования, которое позволяет не только выявить заболевание, но и дает ключ к оценке его прогноза и эффективности лечения. Включение препаратов висмута в схему терапии хронического гастрита, ассоциированного с *НР*, не только повышает эффективность эрадикации инфекции, но и способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса. ■

Список литературы

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 5:113–118.
2. Genta R.M., Dixon M.F. /The Sydney system revised. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90: 1039–41.
3. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л., Хомерики С.Г., Машарова А.А., Бордин Д.С., Касьяненко В.И., Дубцова Е.А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 2:3–7.
4. Ahmed N., Sechi L.A. /*Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005; 4:1.
5. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 Suppl 2:198–203
6. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19 Suppl 1: S37–43
7. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N., et al. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis. Nippon Rinsho 1993; 51(12):3231–3235
8. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC Sci Publ 2004; 157:301–310.
9. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control

- studies nested with prospective cohorts. Gut 2001; 49:347–53.
10. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. и соавт. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа. Клин. Мед. 2007; 85 (10):48–51
 11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56:772–781.
 12. Rugge M., Correa P., Dixon M.F. et al. /Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16:1249–1259.
 13. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998, с. 77.
 14. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классификация хронического гастрита. М., 2009, 14 С.
 15. Rugge M., Genta R.M. /Staging and grading of chronic gastritis. Human Pathology. 2005; 36:228–233.
 16. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. // Dig. Liver Dis. 2008. – Vol. 40(8). – P. 650–658
 17. Vakil N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Disord 2009; 9: E78–83.
 18. Agudo S., Perez-Perez G., Alarcon T., Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. J Clin Microbiol. 2010; 48 (10):3703–7.
 19. Elitsur Y., Lawrence Z., Rüssmann H., Koletzko S. Primary clarithromycin resistance to Helicobacter pylori and therapy failure in children: the experience in West Virginia. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2006; 42:327–328.
 20. Koletzko S., Richy F., Bontems P. et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. Gut 2006; 55:1711–1716.
 21. Kato S., Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in children during the past 9 years. Pediatr Int. 2010; 52 (2):187–90.
 22. Horiki N., Omata F., Uemura M. et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among Helicobacter pylori isolates from 1996 through 2008 in Japan. Helicobacter 2009; 14:86–90.
 23. Sun Q., Liang X., Zheng Q., Liu W., Xiao S., Gu W., Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2010; 15 (3):233–8.
 24. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства Helicobacter pylori. Альманах клинической медицины 2006; том XIV: 39–46.
 25. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и соавт. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 5:73–76.
 26. Calvet X., Garcia N., Lopez T., Gisbert J.P., Gene E., Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 603–609.
 27. Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808–1825.
 28. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains over a 15 year period in Italy. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 783–785.
 29. Dore M.P., Graham D.Y., Mele R., et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2002; 97: 857–860.
 30. Rodgers C., van Zanten S.V. A meta-analysis of the success rate of Helicobacter pylori therapy in Canada. Can J Gastroenterol 2007; 21 (5):295–300.
 31. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (6):1983–8.
 32. Marko D., Calvet X., Ducons J., Guardiola J., Tito L., Bory F. GRESCA (Group for Eradication Studies from Catalonia and Aragón). Comparison of two management strategies for Helicobacter pylori treatment: Clinical study and cost-effectiveness analysis. Helicobacter 2005; 10 (1):22–32.
 33. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M., et al. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2008; 48: 7361–7370.
 34. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медиа-практика-М, 2003.
 35. Кононов А.В. Helicobacter pylori и воспаление: иллюзия решенных проблем. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. 2003; 3 (прил. 19): 39–45.
 36. Moayyedi P., Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. Gut 2002; 50 (suppl. 4): iv10–12.
 37. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. Consilium Medicum 2008; 8:15–20
 38. Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17 (2):193–200
 39. Solcia E., Fiocca R., Villani L., et al. Effects of permanent eradication or transient clearance of Helicobacter pylori on histology of gastric mucosa using omeprazole with or without antibiotics. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 215:105–10.
 40. Hackelsberger A., Miehlke S., Lehn N., et al. Helicobacter pylori eradication vs. Short term acid suppression; long term consequences for gastric body mucosa. Gastroenterology 1996; 110: A127.
 41. Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C., et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med. 1996; 334:1018–22.
 42. Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C., et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut. 2004; 1:12–20.
 43. Yang H.B., Sheu B.S., Wang S.T., Cheng H.C., Chang W.L., Chen W.Y. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. Am J Gastroenterol. 2009; 7:1642–9

Впервые опубликовано в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», №5/2012 г., стр. 99–106.

Эзофагоспазм: нужна ли психодиагностика?



Фирсова Л.Д., Пичугина И.М.
Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ),
ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

Среди нейромышечных заболеваний пищевода чаще всего встречается эзофагоспазм – дисфункция пищевода в виде эпизодических нарушений перистальтики и спастических сокращений его стенки [заболевание кодируется по МКБ–10 в рубрике «Дискинезия пищевода» – К 22.4] [4, 8]. На долю эзофагоспазма приходится, по данным разных авторов, от 3 до 20% заболеваний пищевода [7, 10, 11]. Лечение эзофагоспазма включает препараты спазмо- и холинолитической направленности [4, 6]. Вопросы применения психофармакологических препаратов и, главное, их дифференцированного назначения остаются открытыми [6, 12]. Во многом это обусловлено отсутствием качественной психодиагностики [1], предшествующей лечению больных с эзофагоспазмом, несмотря на абсолютное признание роли психовегетативных нарушений в развитии данного заболевания [9].

Цель: оценить практическую значимость психодиагностического обследования больных с эзофагоспазмом.

Дизайн: наблюдательное исследование.

Материалы и методы

Обследовано 64 больных с диагнозом «эзофагоспазм», подтвержденным данными манометрии пищевода. Обследование больных проводилось во время их госпитализации в отделение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ. Психодиагностическое обследование включало вопросник для выявления вегетативных изменений [3] и сокращенную методику обследования личности (СМОЛ) [5]. Из общего количества исключены больные с недостоверными значениями по оценочным шкалам СМОЛ, вследствие чего со-

ставление по отдельным параметрам исследования проводилось на группе из 60 больных.

Результаты исследования

Клинические проявления заболевания

Изучение клинической картины заболевания показало следующее: 32 больных (53,3%) жаловались на загрудинную боль, 27 (45%) отмечали ощущение дискомфорта за грудиной («ком», «распирание», «давление»), не достигающее по интенсивности до уровня боли; 33 больных (55%) предъявляли жалобу на затруднение при прохождении пищи по пищеводу. Следует отметить, что примерно у половины больных (53,3%) отмечалось сочетание жалоб в разных комбинациях. Отличительной чертой являлось непостоянство симптомов и степени их выраженности. Частота

появления симптомов варьировала в широких пределах: от неоднократного появления в течение одного приема пищи до 1–3 эпизодов в месяц и реже. Связь симптомов с отрицательными эмоциями отмечали 42 больных из 60 (70,0%).

Оценка деятельности вегетативной нервной системы

Метод анкетирования остается одним из ведущих для диагностики вегетативной дисфункции. Анкета состоит из 14 вопросов, ее заполнение занимает 3–5 мин. На подсчет результата с учетом балльной оценки признаков требуется не более 1 мин. Простота применения и доказанная практическая ценность являются одними из достоинств данной методики [3].

При оценке результата суммарный показатель больше 15 баллов

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

свидетельствует о наличии вегетативной дисфункции. В исследуемой группе вегетативные изменения выявлены у большинства больных (46 из 60), что составило 76,7%. Степень выраженности (умеренная и высокая) отмечена примерно с одинаковой частотой (рис. 1).

Чаще всего больные предъявляли жалобы на нарушение сна (41 из 60; 68,3%), ощущение сердцебиения (39 из 60; 65,0%) или покраснение лица (31 из 60; 51,7%) при волнении, быструю утомляемость (34 из 60; 56,7%).

Приобретенный опыт свидетельствует о том, что если при трактовке результата анкетирования больному представляется информация о том, что вегетативные нарушения являются коррелятами тревоги, больные более осознанно относятся к продолжению психодиагностического тестирования.

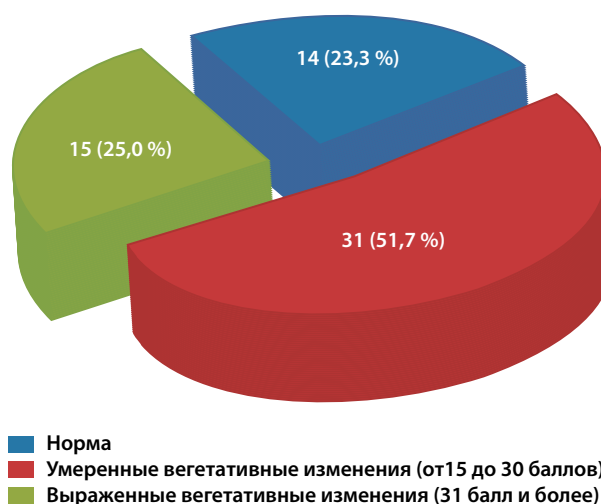


Рисунок 1. Частота вегетативных нарушений у больных с эзофагоспазмом (по данным опросника А.М. Вейна)

Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений [А.М. Вейн, 1983]

Вопрос	Да	Нет	Баллы
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: а) покраснению лица? б) побледнению лица?	Да Да	Нет Нет	3 3
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	3 4
3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	5 5
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «Да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении»	Да	Нет	4
5. Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	Нет	7
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (нужное подчеркните)	Да	Нет	7
7. Характерно ли для Вас нарушение функции ЖКТ: склонность к запорам, поносам, вздутиям живота, боли?	Да	Нет	6
8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять)? Если «Да», то уточните условия: душное помещение, длительность пребывания в вертикальном положении (нужное подчеркните)	Да	Нет	7
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «Да», уточните: диффузные или только в половине головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркните)	Да	Нет	7
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	Нет	5
11. Отмечаете ли Вы нарушение сна? В случае ответа «Да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	Да	Нет	5

Результат обследования эмоциональной сферы

СМОЛ, примененная для оценки состояния эмоциональной сферы больных, является упрощенным вариантом широко известной методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) [2].

Для оценки степени выраженности нарушений Ф.Б. Березиным было предложено опираться на следующие факторы:

- профиль, не превышающий 65 Т-баллов и не имеющий выраженных пиков по отношению к среднему уровню графика. Такой вариант профиля соответствует отсутствию нарушений психической адаптации (в нашем исследовании 1-я группа – 16 больных);
- профиль, превышающий 65 Т-баллов, но не достигающий 80 Т-баллов, или профиль, не превышающий 65 Т-баллов, но имеющий выраженные пики по отношению к среднему уровню графика (рис. 2). Подобные изменения характерны для больных с преходящими, нерезко выраженными невротическими и психопатическими расстройствами (2-я группа – 37 больных);
- профиль, превышающий уровень 80 Т-баллов по одной или нескольким шкалам (рис. 3). С учетом клинических проявлений заболевания в этих случаях речь, как правило, идет об очерченных невротических или психопатологических синдромах (3-я группа – 7 больных).

Таким образом, невротические расстройства той или иной степени выраженности отмечены у большинства больных (73,3%), и только у 26,7% не было признаков нарушенной психи-

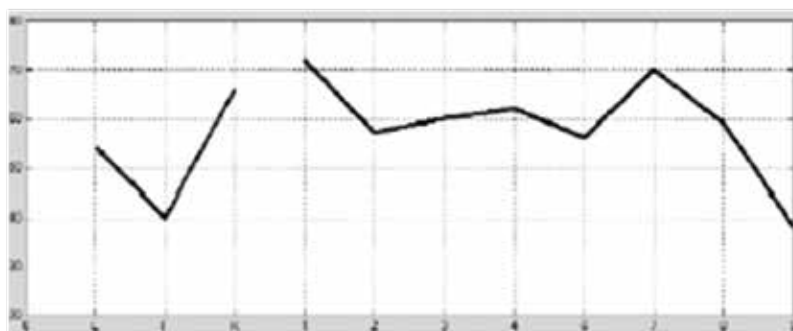


Рисунок 2. СМОЛ: профиль, соответствующий нерезко выраженному невротическому расстройству

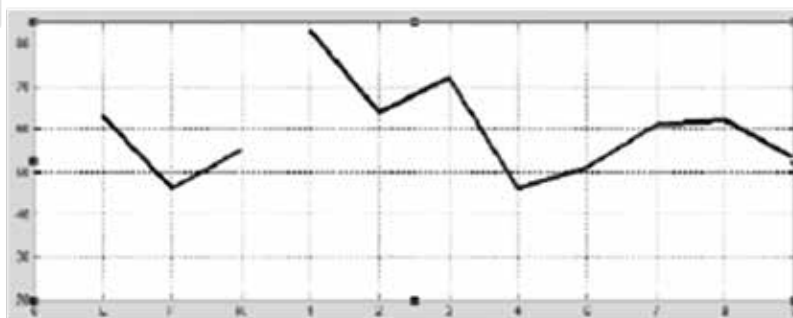


Рисунок 3. СМОЛ: профиль, соответствующий ипохондрическому расстройству с демонстративностью поведения

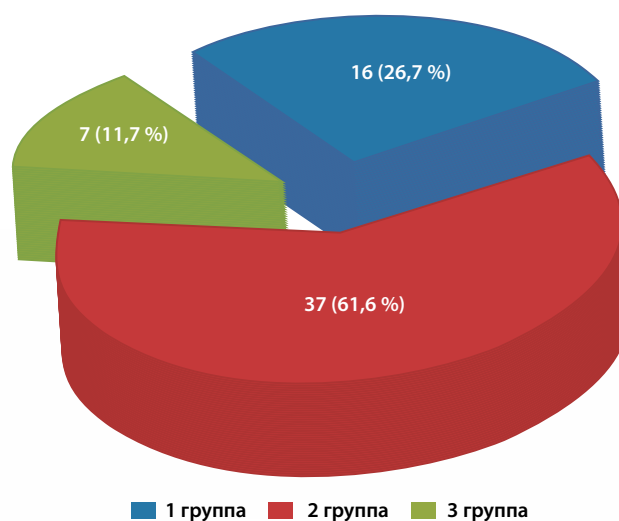


Рисунок 4. Состояние эмоциональной сферы больных по данным СМОЛ

Таблица 1. Частота вегетативных и эмоциональных нарушений у больных с эзофагоспазмом

Вегетативные нарушения	Нарушение психической адаптации			Всего (n=60)
	Нет	Есть		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Есть	10 (16,7%)	29 (48,3%)	7 (11,7%)	46 (76,7%)
Нет	6 (10%)	8 (13,3%)	0	14 (23,3%)
Всего	16 (26,7%)	37 (61,7%)	7 (11,7%)	60 (100%)

ческой адаптации (рис. 4). Сопоставление частоты вегетативных нарушений и состояния психической адаптации представлено в таблице 1.

Только у 6 больных (10,0%) показатели обеих методик находились в нормальных пределах. В подавляющем большинстве случаев (90,0% больных) обнаружены те или иные изменения, при этом у 36 больных (60,0%) имели место и эмоциональные нарушения, и их вегетативные корреляты. Следует отметить обязательное присутствие вегетативных проявлений у больных с резко выраженными невротическими реакциями (7 больных). В эту же подгруппу с учетом клинических проявлений заболевания можно было отнести и 4 больных с недостоверными графиками СМОЛ, превышающими показатель 70 Т-баллов по оценочным шкалам. Таким образом, 11 из 64 (17,2%) обследованных больных (7 с резко выраженными признаками психической дезадаптации по данным психодиагностического обследования и 4 – с недостоверными профилями СМОЛ после 2-крат-

ного заполнения теста) требовали особого внимания с точки зрения трактовки этиологии эзофагоспазма. В этих случаях вероятность того, что эзофагоспазм являлся соматическим проявлением тревожно-депрессивного расстройства, была высока – больным была назначена психофармакологическая терапия с дальнейшим наблюдением у психотерапевта (6 больным – у психиатра) по месту жительства.

Выводы

Психовегетативные нарушения выявлены у абсолютного большинства больных с эзофагоспазмом: признаки вегетативной дисфункции присутствовали в 76,7% случаев, невротические расстройства той или иной степени выраженности диагностированы у 73,3% больных.

Только в 10,0% случаев показатели обеих методик находились в нормальных пределах.

У 17,2% больных результаты психодиагностического обследования свидетельствовали о необходимости проведения консультации психиатра или психотерапевта.

Полученные результаты позволяют утверждать, что психодиагностика должна являться обязательным компонентом обследования больных с эзофагоспазмом. Предварительный этап диагностики может быть ограничен двумя хорошо зарекомендовавшими себя методиками, которые позволяют оценить состояние вегетативной нервной системы, установить наличие и определить спектр тревожно-депрессивных расстройств. При трактовке результатов обследования стоит иметь в виду, что часть больных предпочитает по разным причинам скрывать наличие эмоциональных нарушений, в подобных ситуациях имеет значение наблюдение за невербальными признаками тревоги и депрессии. Обозначенные вопросы имеют огромное практическое значение. От результатов психодиагностического обследования напрямую зависит направленность лечения как с точки зрения выбора психофармакологических препаратов (антидепрессанты, анксиолитики), так и с точки зрения необходимости консультации психиатра, психотерапевта. ■

Список литературы

1. Балашова С.В. Особенности психотерапевтического контакта и рабочего альянса с больными с соматоформными расстройствами // Ученые записки. 2010. Т. 17. №2. С. 39.
2. Березин Ф.Б. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения / Ф.Б. Березин, М.П. Мирошников, Е.Д. Соколова. М., 2011. 320 с.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. М.: ООО «Московское информационное агентство», 2003. 752 с.
4. Барановский А.Ю. Гастроэнтерология / Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2011. 512 с.
5. Зайцев В.П. Психологический тест СМОЛ // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2004. №2. С. 17–19.
6. Маев И.В., Барденштейн Л.М., Антоненко О.М. и др. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клин. мед. 2002. №11. С. 8–13.
7. Сторонова О.А. Структурные и метаболические характеристики загрудинной боли эзофагенного происхождения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
8. Almansa C. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients / C. Almansa, M.G. Heckman, K.R. DeVault, E. Bouras, S.R. Achem // Dis Esophagus. 2012 Apr. Vol. 25(3). P. 214–221. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01258.x. Epub 2011 Sep 23.
9. Botha C. Anxiety and sympathetic nervous system activation are associated with the development of human esophageal pain hypersensitivity / C. Botha, C. Knowles and Q. Aziz // Neurogastroenterology & Motility. Vol. 24. Suppl. 2. September 2012. Wiley-Blackwell. P. 69.
10. Diagnosis of chest pain with foregut symptoms in Chinese patients / B. Deng, R.W. Wang, Y.G. Jiang, Q.Y. Tan, X.L. Liao, J.H. Zhou, Y.P. Zhao, T.Q. Gong, Z. Ma // World J Gastroenterol. 2009 Feb 14. Vol. 15(6). P. 742–747.
11. O'Rourke A.K. Esophageal spasm / A.K. O'Rourke, P.M. Weinberger, G.N. Postma // Ear Nose Throat J. 2011 Nov; Vol. 90(11). P. 516.
12. Willert R. Receptor mechanisms mediating human oesophageal hypersensitivity [PhD Report]. Manchester: University of Manchester; 2005 // World J Gastroenterol. 2010 Sep 14. Vol. 16(34). P. 4305–4312.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №30, 2014.

www.rmj.ru

Кислотозависимые заболевания у больных с метаболическим синдромом: нерешенные проблемы и современные возможности лечения



Палий И.Г., Заика С.Г., Примак О.С.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Рассмотрена распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта при метаболическом синдроме. Освещены особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с метаболическим синдромом. Представлены патогенетические механизмы формирования патологического гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с метаболическим синдромом. Рассмотрены особенности механизмов метаболизма лекарств при метаболическом синдроме. Аргументировано назначение пантопразола в качестве кислотоблокирующего препарата во время лечения кислотозависимых заболеваний у больных с метаболическим синдромом. Приведен случай из клинической практики эффективного использования пантопразола (Нольпазы) в лечении пищевода Барретта у больного с метаболическим синдромом.

Активное изменение социально-экономической структуры современного общества, проявляющееся стремительной урбанизацией, нарастанием ритма жизни, отрицательным стрессорным влиянием окружающей среды и резким ухудшением качества продуктов питания прямо сказывается на состоянии здоровья населения и вносит свои коррективы в общую картину заболеваемости. Все более заметен рост частоты гастроэнтерологических заболеваний, среди которых особое место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая в настоящее время является безусловным лидером среди кислотозависимых заболеваний.

Широкое распространение заболевания, а также и увеличение в последние десятилетия количества

атипичных его проявлений привлекает значительное внимание как ученых, так и практических врачей.

В разных странах мира, независимо от уровня развития экономики, отмечается рост распространенности ГЭРБ, что ведет к увеличению количества обращений в медицинские учреждения. Так, в США ГЭРБ встречается у 20 миллионов человек, в Европе – у 50 миллионов [9].

Распространенность болезни в разных регионах Украины составляет от 40 до 60%. Среди них 67% пациентов отмечают в качестве основного симптома ГЭРБ изжогу в дневное время, а 49% – и днем, и ночью. Более 90% больных оценивают выраженность симптомов заболевания как умеренную и значительную [2].

Значение ГЭРБ определяется не только ее распространенно-

стью, но и высокой вероятностью тяжелого, часто прогрессирующего течения. За последние 10 лет тяжелые рефлюкс-эзофагиты стали отмечаться в 2–3 раза чаще. У 10–20% больных с рефлюкс-эзофагитами развивается пищевод Барретта (ПБ), который является предраковым заболеванием. Распространенность ПБ среди больных эзофагитами составляет 8–10%. При наличии ПБ риск развития аденокарциномы значительно повышается: до 800 случаев на 100 тыс. населения в год [2].

Еще одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем медицины представляет в настоящее время метаболический синдром (МС). Это состояние привлекает пристальное внимание широкого круга специалистов во всем

мире: эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов, терапевтов и семейных врачей, что обусловлено, в первую очередь, высокой распространенностью данного синдрома, которая в некоторых странах, в том числе и в Украине, приобретает характер эпидемии, достигая более 25–35% среди взрослого населения [12, 28].

Впервые критерии диагностики МС были сформированы в 1998 году Рабочей группой ВОЗ, и состояли из следующих параметров [18]:

- Артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 160 мм рт.ст. или диастолическое давление выше 90 мм рт.ст., а также факт приема гипотензивной фармакотерапии).
- Дислипидемия (повышение уровня триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л) и/или снижение уровня липопротеидов высокой плотности ЛПВП ($<0,9$ ммоль/л для мужчин и $<1,0$ ммоль/л у женщин)).
- Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² и/или соотношение объем талии/обхват бедра $>0,90$ для мужчин $0,85$ для женщин).
- Микроальбуминурия.

Эксперты ВОЗ отдельно отметили, что при наличии у больного сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе для диагностики МС достаточно двух из перечисленных выше критериев, а при отсутствии нарушения углеводного обмена рекомендуется определение резистентности тканей к инсулину [12].

В 2001 году экспертами Национального института здоровья США были предложены критерии МС (Adult Treatment Panel III, АТР III), которые являются более адаптированными как для использования в клинической практике, так и эпидемических исследований. В современных условиях критерии АТР III приняты за основу диагностики МС [29].

Они состоят из следующих основных компонентов:

- Объем талии >89 см для жен-

щин, >102 см для мужчин;

- Триглицериды >150 мг/дл ($1,69$ ммоль/л);
- ЛПВП <50 мг/дл ($1,29$ ммоль/л) для женщин, <40 мг/дл ($1,04$ ммоль/л) для мужчин;
- Систолическое АД >135 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.;
- Глюкоза натощак ≥ 110 мг/дл ($6,1$ ммоль/л).

Согласно критериям АТР III, диагноз МС устанавливается при наличии 3 и более вышеуказанных признаков.

В настоящее время для диагностики МС используются новые критерии, принятые Международной диабетической ассоциацией в апреле 2005 г. с дополнениями 2009 [14, 34]. Они подразумевают более «жесткие» показатели по ожирению и уровню гипергликемии натощак:

- Абдоминальное ожирение (объем талии – мужчины >94 см, женщины >80 см);
- Триглицериды $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл), ХС ЛПВП – мужчины $<1,0$ ммоль/л, женщины $<1,2$ ммоль/л;
- АД $>130/85$ мм рт.ст.
- Гликемия $>5,6$ ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе.

В настоящее время в медицинской литературе МС чаще обсуждается с позиций заболеваний сердечно-сосудистой системы. Состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало изучены и практически не известны клиницистам, в то время как эти органы имеют непосредственное отношение к развитию МС и нередко являются органами-мишенями [8, 11]. Изменения со стороны органов пищеварения проявляются у больных с МС чаще, чем у лиц без его проявлений [7].

Избыточная масса тела и ожирение, как проявления МС, являются факторами риска развития ГЭРБ [6, 10, 13]. Особенности ГЭРБ у больных с ожирением в рамках МС следующие: атипичное течение с преобладанием диспепсических расстройств (отрыжка пищей или воздухом, горечь во рту, тошнота, периодическая икота и отсутствие

изжоги) и наличие внепищеводных проявлений (ночной кашель, осиплость голоса, бронхиальная астма).

Характерным считается отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими, морфологическими изменениями и наличие высокого процента осложнений ГЭРБ, таких как ПБ. Без коррекции массы тела достижение стойкой ремиссии заболевания невозможно, традиционная стандартная терапия ГЭРБ (ИПП, антациды) часто бывает недостаточно эффективной [4].

Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь между формированием ГЭРБ и наличием у пациента ожирения.

Повышение внутрибрюшного давления, спровоцированное висцеральным ожирением, приводит к повышению интрагастрального давления, и обуславливает развитие патологического кислого рефлюкса [33, 44].

На фоне ожирения нарушается функция нижнего пищеводного сфинктера и ослабляются внешние ножки диафрагмы, что может привести к формированию хиатальной грыжи [44].

В отличие от больных ГЭРБ с нормальными показателями ИМТ, у пациентов, страдающих одновременно ГЭРБ и ожирением, определялся слабый пищеводный клиренс [35].

Одним из ведущих патогенетических механизмов формирования ГЭРБ у больных с ожирением является транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Основой ее формирования считают растяжение желудка, которое сопровождается интенсивной стимуляцией механорецепторов проксимального отдела желудка [36, 41].

В то же время предполагается, что гормональные факторы адипоцитарного происхождения важнее в развитии ГЭРБ, чем механические.

Оментальные или мезентериальные адипоциты, которые являются основными компонентами висцерального абдоминального жира, более активны по сравнению с подкожным жиром. При избыточном

весе происходят не только морфологические изменения адипоцитов, но и изменяется их метаболическая активность [23]. Кроме того, ожирение связано с инфильтрацией макрофагов в адипозную ткань и воспалением [45].

Сегодня считается доказанным, что адипоциты – это функционально активные компоненты, которые продуцируют биологически активные факторы, участвующие в регуляции гомеостатических процессов в организме. К наиболее значимым факторам, которые синтезируются в адипоцитах, относятся: лептин, адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, интерлейкин-8 и соответствующие растворимые рецепторы, ангиотензиноген, ангиотензин-II, ингибитор активатора плазминогена-1, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста- β , а также такие регуляторы метаболизма липопротеидов, как липопротеинлипаза, аполипопротеин E, белок-переносчик эфира холестерина, синтаза окиси азота. Эти факторы обладают многими эффектами, влияя на формирование метаболических расстройств в организме и, кроме того, могут изменять морфофункциональное состояние печени [15, 16, 24].

Лептин представляет собой кислотный продукт гормона гена (ob), который секретируется адипоцитами и играет роль в регулировании аппетита и гомеостазе энергии. Предполагают, что лептин, который находится в рефлюктате, участвует в регенеративных процессах слизистой оболочки кишечника и обеспечивает устойчивость слизистой к таким повреждающим факторам, как кислота, пепсин, желчные кислоты. Есть сообщения о том, что лептин отвечает за гомеостаз слизистой оболочки пищевода и за патологическую пролиферацию (аденокарцинома пищевода) [17, 51]. Доказано, что концентрация лептина у больных ГЭРБ с ожирением растет по мере увеличения степени тяжести ГЭРБ [1].

Однако, в условиях нарушения углеводного обмена, инсулиноре-

зистентности, которые являются составляющими МС, происходит формирование компенсаторной лептинорезистентности, что усиливает метаболические нарушения [19]. Многочисленные научные данные подтверждают его участие в процессах ангиогенеза и фиброгенеза в печени, кроме того лептин способен усиливать воспалительный ответ в пораженной ткани печени [3].

Исследованиями физиологической роли адипонектина показано, что он обладает противовоспалительным и протективным эффектом по отношению к эндотелию сосудов. Эти свойства усиливают метаболическое и противовоспалительное действие и дают основания считать, что адипонектин играет протективную роль в процессе воспаления при ожирении. Концентрация адипонектина у больных ГЭРБ с ожирением снижается по мере увеличения тяжести ГЭРБ, что дает основания рассматривать его роль в воспалении и снижении противовоспалительного эффекта [1].

В то же время, установлена связь ожирения не только с ГЭРБ, но и с ПБ, а также с аденокарциномой пищевода [26, 49]. Последние исследования свидетельствуют о том, что риск ПБ и аденокарциномы пищевода в большей степени коррелирует с центральным ожирением [21]. Это может частично объяснить более высокую частоту ПБ и аденокарциномы пищевода у мужчин, поскольку именно для них характерен абдоминальный тип ожирения [21, 49]. Повышение риска ПБ и аденокарциномы пищевода при центральном ожирении не зависит от симптомов ГЭРБ. То есть, ожирение может повышать риск с помощью механизмов, независимых от ГЭРБ, таких как нарушение метаболической активности и воспаление [21, 26].

Таким образом, МС следует рассматривать как фактор риска ГЭРБ и ПБ. В связи с этим лечение ГЭРБ должно быть комплексным, направленным как на коррекцию ожирения, так и на лечение гастроэзофагеального рефлюкса.

Опубликовано несколько небольших, в основном неконтролируемых, исследований, которые свидетельствуют о том, что диета (вместе с физической нагрузкой или без нее), направленная на похудение, сопровождается уменьшением симптоматики и улучшением клинического течения ГЭРБ [31]. Больным ГЭРБ с ожирением целесообразно назначать низкожировую диету, поскольку жирная пища способствует увеличению частоты постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и усилению рефлюксной симптоматики.

Как известно, основной стратегией медикаментозного лечения ГЭРБ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эта группа препаратов наиболее эффективна для устранения и контроля симптомов ГЭРБ, а также для лечения осложнений. Кроме того, ИПП наиболее эффективно поддерживают эндоскопическую ремиссию [27].

Долговременная кислотоснижающая терапия ИПП у больных ГЭРБ и ПБ на фоне ожирения имеет свои особенности, связанные с возможными различиями в фармакокинетике и эффективности различных ИПП у таких больных. Это может быть обусловлено наличием у большинства больных с ожирением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП изменена активность цитохромной печеночной системы P450, а именно – CYP3A, который является медиатором метаболизма более 50% препаратов, подвергающихся в печени окислительной биотрансформации. К этой группе препаратов относятся, в том числе, и ИПП [25].

CYP3A – ключевое подсемейство энзимов, от активности которого зависит ответ на фармакопрепараты и контроль за метаболизмом таких эндогенных гормонов, как тестостерон, эстрогены, кортизол, альдостерон и витамин D. На основании нескольких фармакокинетических

исследований, в ходе которых определяли активность энзима СYP3A4 у больных с ожирением, авторы сделали следующий вывод: несмотря на некоторые различия, активность СYP3A4 при ожирении, в целом, снижается [43]. В одном из последних исследований обнаружено, что стеатоз печени связан с низкой активностью печеночного СYP3A и, кроме того, существует взаимосвязь между тяжестью стеатоза и снижением активности СYP3A [37].

Тактика лечения МС предусматривает применение препаратов различных групп для устранения или коррекции возможных симптомов. Именно поэтому, важным вопросом, который требует более детального обсуждения при рассмотрении проблемы длительного лечения ИПП у пациентов с МС, вероятность изменений их фармакологических эффектов при совместном применении с другими фармакопрепаратами.

Поскольку при МС ожирение и НАЖБП четко ассоциированы с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и дислипидимией, в этом случае часто необходимо лечение с использованием препаратов, которые также метаболизируются с помощью цитохрома P450 СYP3A, таких как статины, антигипертензивные средства, сахароснижающие препараты и т.д. [22]. Так, по данным ряда исследователей, пациенты с МС в среднем принимают от 3 до 8 препаратов, среди которых есть как назначенные врачом, так и применяемые пациентами без врачебных рекомендаций [31]. Все это повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий и недостаточной эффективности средств.

Таким образом, поскольку у больных ГЭРБ с сопутствующим ожирением и НАЖБП активность печеночного СYP3A снижена, кислотоснижающий эффект ИПП, метаболизирующихся при участии системы цитохрома P450, может быть нарушен [38, 53]. Длительный прием большинством больных по поводу сопутствующей патологии

метаболизирующихся цитохромной системой печени препаратов значительно усложняет проблему.

Именно поэтому к ИПП, назначаемым больным ГЭРБ с МС, выдвигается ряд важных требований, а именно: они должны обладать высокой антисекреторной активностью, хорошо переноситься, обладать минимальными побочными эффектами и не вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Все современные ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновых и бензимидазольном кольцах. Препараты ИПП защищены кислотоустойчивой оболочкой, они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением pH – в секреторных каналах париетальных клеток. Здесь молекула ИПП превращается в химически активную форму (сульфенамид), которая образует ковалентную связь с SH-группами цистеина H⁺/K⁺-АТФазы и необратимо блокирует ее работу. Восстановление кислотопродукции происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых, свободных от связи с активным ИПП протонных насосов, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Таким образом, все ИПП имеют одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов.

Однако каждый ИПП имеет особенности фармакокинетики, определяющие их индивидуальные свойства. Следует отметить, что показатели фармакокинетики омепразола и эзомепразола увеличиваются в течение первых дней приема препарата, впоследствии достигая плато. У лансопразола, пантопразола и рабепразола эти показатели неизменны. Время начала и скорость наступления антисекреторного эффекта определяется несколькими

факторами. Известно, что не все протонные помпы париетальной клетки встроены в мембрану секреторных канальцев даже в момент стимуляции. ИПП вступает в ковалентную связь и необратимо блокирует только активные помпы.

Поскольку все ИПП имеют довольно короткий период полураспада (T_{1/2}), их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. В первый прием ИПП ингибируются те протонные помпы, которые активны в данный момент, в дальнейшем – те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклически повторяется до достижения динамического равновесия, когда, в среднем на 3-и сутки приема ИПП блокируются примерно 70% насосов [52].

Продолжительность антисекреторного эффекта во всех ИПП коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, а с площадью под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [5]. После 1-го приема ИПП, наибольший показатель AUC зарегистрирован у пантопразола. Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время после 1-го приема эзомепразола ниже, но она нарастает до 7-го приема. Показатель AUC омепразола ниже, чем у других ИПП.

Клиническое значение данного факта сводится, главным образом, к кратности приема препаратов. Именно поэтому, омепразол следует назначать 2 раза в сутки. Препараты с наибольшим показателем AUC (пантопразол и эзомепразол) у большинства больных достаточно принимать однократно. Кратность приема препарата в свою очередь связана с проблемой приверженности больного лечению, ведь большинству людей легче принимать препарат однократно, чем 2 раза в сутки.

Следующий показатель, отличающий ИПП, – их pH-селективность. Выборочное накопление и быстрая активация всех ИПП происходит

только в кислой среде. Скорость их превращения в активное вещество при повышении pH зависит от значения рКа для азота в структуре пиридина. Для пантопразола рКа составляет 3,0, для омепразола, эзомепразола и лансопразола – 4, для рабепразола – 4,9. Это означает, что при pH 1,0–2,0 в просвете секреторных канальцев все ИПП, которые там накапливаются, быстро превращаются в сульфенамид и действуют одинаково эффективно. При повышении pH трансформация ИПП замедляется: скорость активации пантопразола снижается в 2 раза при pH 3,0, омепразола, эзомепразола и лансопразола – при pH 4,0, рабепразола – при pH 4,9. Пантопризол практически не превращается в активную форму при pH 4,0, омепразол, эзомепразол и лансопризол – при pH 5,05, в то время, когда активация рабепразола еще происходит.

Таким образом, пантопризол является наиболее pH-селективным, а рабепразол – наименее pH-селективным ИПП [20, 42], чем и можно объяснить лучшую среди других ИПП переносимость пантопризола [39, 50]. При его приеме только в 1,1% больных фиксируются незначительные побочные эффекты.

Следующей важной проблемой безопасности лечения являются изменения эффектов лекарственных средств, которые могут возникать при совместном приеме с ИПП. В процессе метаболизма ИПП происходит снижение их монооксидазной активности, которое лежит в основе межлекарственных взаимодействий. Описано, что в процессе метаболизма омепразол и частично лансопризол замедляют метаболизм аспирина, карбамазепина, циклоспори́на, диазепам, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина [48]. Среди ИПП пантопризол имеет наиболее низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под влиянием сульфаттрансферазы цитозола. Это объясняет меньший потенциал

межлекарственных взаимодействий пантопризола, чем других ИПП [47].

Так, по данным ряда исследований установлено, что пантопризол, который применяли даже в больших дозах, не влияет на фармакодинамические эффекты клопидогреля и не вступает с ним в межлекарственное взаимодействие [32, 40].

Поэтому для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта у больных ГЭРБ с ожирением желательно использовать ИПП, который имеет более низкую аффинность к печеночному цитохрому P450, не влияет на его активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами.

Именно к таким препаратам относится пантопризол [39, 50]. Установлено, что даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопризола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта, а его фармакокинетика существенно не отличается у молодых и пожилых людей [30]. Кроме того, поскольку пантопризол, в отличие от других ИПП, связывается сразу с двумя цистеинами протонной помпы (813 и 822), он обеспечивает длительный кислотоснижающий эффект [46].

Пантопризол не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином – основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, который также метаболизируется цитохромной системой P450 CYP3A. Поэтому, в случаях, когда при ПБ планируют длительную непрерывную терапию ИПП и рекомендуют эрадикацию инфекции *H. pylori*, лучшим базисным препаратом является пантопризол. Антихеликобактерная терапия на основе пантопризола снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения [13].

Резюмируя изложенное выше, следует еще раз подчеркнуть следующие тезисы:

- в последние десятилетия ГЭРБ приобрела значительную распространенность во всем мире,

- в последнее время увеличилось количество атипичных ее проявлений,
- ожирение, как одно из проявлений МС, и ГЭРБ тесно взаимосвязаны, что позволяет выделить его как фактор риска развития заболевания,
- в отличие от механических факторов ожирения, гормональные факторы играют роль не только в формировании ГЭРБ, но и в развитии тяжелых ее осложнений – ПБ и аденокарциномы пищевода,
- МС обуславливает возникновение неалкогольной жировой болезни печени, влияет на метаболизм лекарственных препаратов.

Лечение ГЭРБ у больных с ожирением должно быть комплексным, направленным как на снижение кислотно-пептического фактора, так и на коррекцию избыточной массы тела. В таком случае лучшим препаратом из группы ИПП является пантопризол, который, в отличие от его предшественников, имеет лучший метаболический и фармакокинетический профиль, не влияет на активность системы цитохрома P450 и не дает перекрестных реакций с другими лекарственными средствами.

Чтобы аргументировать преимущества использования пантопризола перед другими ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний у больных МС, приводим клинический случай больного З.С.В.

Больной З.С.В., 1983 г.р., обратился на кафедру внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета с жалобами на дискомфорт за грудиной, который усиливался через 15–30 мин. после еды. Беспокоила осиплость голоса утром после сна. Пациент отмечал усиление симптоматики после приема жирной, жареной пищи и газированных напитков.

Анамнез болезни: Появление вышеуказанных симптомов больной отмечал у себя в течение года после физической нагрузки, связанной с перемещением мебели. Часто

лечился по поводу фарингитов и осиплости голоса у отоларинголога без существенного улучшения. По рекомендации семейного врача прошел верхнюю эндоскопию. За 2 недели до обращения пациент самостоятельно начал прием омепразола в дозе 0,02 г 2 раза в сутки. Однако отсутствие эффекта от начатого лечения заставило его обратиться на кафедру.

Анамнез жизни: В семье podobные заболевания не отмечались. Считал себя практически здоровым до появления вышеупомянутых симптомов заболевания. Работает программистом, ведет малоподвижный образ жизни. Любит кофе, сладости, поздно ужинает.

Объективные данные исследования: Рост 165 см, масса 84 кг, ИМТ – 30,85, объем талии – 104 см. АД 135/85 мм рт.ст. При пальпации живота отмечалась незначительная болезненность и напряжение мышц живота под мечевидным отростком.

Результаты дополнительных методов исследования:

- Верхняя эндоскопия. Заключение: пищевод Барретта короткий сегмент.
- Гистологическое заключение: во фрагментах биоптата пищевода обнаружены участки кишечной метаплазии.
- Титр антител G к *Helicobacter pylori* – 0,9 Ед/мл (отрицательный).
- Глюкоза крови – 5,8 ммоль/л.
- Липидограмма. Общий холестерин – 6,2 ммоль/л, триглицериды – 2,2 ммоль/л; ЛПВП – 1,45 ммоль/л; ЛПНП – 4,47 ммоль/л.

Диагноз: Пищевод Барретта короткий сегмент. Метаболический синдром.

Лечение: Учитывая тот факт, что больной принимал в течение 2 недель омепразол в дозе 0,02 г 2 раза в сутки и при этом отсутствовала положительная динамика симптомов, нами принято решение провести оценку эффективности кислотоблокирующего действия омепразола на 7 сутки лечения. Больному выполнено экспресс-гастро-рН-мониторинг и суточный эзофаго-

рН-мониторинг (рис. 1 и 2).

При анализе данных экспресс-гастро-рН-мониторинга (рис. 1) нами выявлена нормаацидность минимальная с min pH 1,84, что свидетельствовало о недостаточном кислотоблокирующем эффекте омепразола.

При анализе суточного эзофаго-рН-мониторинга (рис. 2) также отмечается отсутствие антирефлюксного действия омепразола. Так, общее количество кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов (nW↑) в сутки составляло 101 эпизод, а количество кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов продолжительностью более 5 мин. (nW1↑) – 19 эпизодов. Суммарный процент времени с внутрипищеводного pH <4 Ед. составил 76,67%. Иными словами, кислотный рефлюктат находился в пищеводе в течение 18,4 час. за сутки.

Кроме того, следует отметить, что у больного в течение ночного периода времени в пищеводе постоянно находился патологический кислотный рефлюктат, наличием которого можно объяснить жалобы на осиплость голоса после сна и частое безуспешное лечение фарингита.

Комментарии: Учитывая особенности метаболизма фармакопрепаратов у больных метаболическим синдромом пациенту З.С.В. назначен пантопразол (Нольпаза фармацевтической фирмы «КРКА») в дозе 0,04 г 2 раза в день за 30 мин. до еды. Пациенту предложено модифицировать диету и образ жизни с учетом особенностей его патологии.

Через 7 дней после начала приема Нольпазы больной пришел на повторный осмотр. За этот период у пациента исчезли жалобы, связанные с патологическим кислотным гастроэзофагеальным рефлюксом. Было выполнено определение кислотоблокирующего и антирефлюксного действия Нольпазы с помощью экспресс-гастро-рН-мониторинга и суточного эзофаго-рН-мониторинга (рис. 3 и рис. 4).

При анализе результатов экспресс-гастро-рН-мониторинга (рис. 3) нами определена гипоацид-

ность выраженная селективная с min pH 6,64, что свидетельствовало о достаточном кислотоблокирующем эффекте Нольпазы.

Кроме того, при анализе суточного эзофаго-рН-мониторинга (рис. 4) выявлено достаточное антирефлюксное действие Нольпазы. Общее количество кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов (nW↑) в сутки составляло 17 эпизодов, а кислотные гастроэзофагеальные рефлюксы продолжительностью более 5 мин. (nW1↑) вообще отсутствовали. Суммарный процент времени с внутрипищеводного pH <4 Ед. составил 76,67%. Таким образом, кислотный рефлюктат находился в пищеводе всего 0,098 час. за сутки.

Комментарии: Полученные данные соответствовали критериям эффективного лечения пищевода Барретта. Пациенту было предложено продолжить прием Нольпазы в дозе 0,04 г 2 раза в сутки в течение 12 недель.

Через 3 месяца от начала лечения Нольпазой пациент был в очередной раз осмотрен на кафедре внутренней и семейной медицины ВНМУ им. М.И. Пирогова: жалобы отсутствуют, побочных явлений от приема препарата отмечено не было. Больному предложено уменьшить суточную дозу Нольпазы и перейти на прием 0,04 г × 1 раз в день за 30 мин. до завтрака.

Комментарии: Однако, помня о плохой чувствительности пациента к омепразолу, нами было принято решение о проверке достаточности кислотоингибирующего эффекта Нольпазы в дозе 0,04 г в сутки. Учитывая необходимость продолжения длительного лечения, больному предложено провести контрольный гастро-рН-мониторинг на 9 сутки приема Нольпазы в дозе 0,04 г.

Пациенту проведен суточный гастро-рН-мониторинг (рис. 5). Установлено, что внутрижелудочный pH >4 Ед. составил 83,5% времени суток. Иными словами, в течение 20 часов внутрижелудочный pH был больше 4, что соответствует критериям эффективного лечения пищевода Барретта.

Комментарии: Доза Нольпазы

0,04 г×1 раз в сутки оказалась достаточной для продолжения фармакотерапии у нашего пациента. Больному рекомендовано продолжить прием Нольпазы и через полгода выполнить контрольную верхнюю эндоскопию.

Через 6 месяцев больной З.С.В. прошел верхнюю эндоскопию.

Заключение: Отсутствуют эндоскопические признаки пищевода Барретта. Гистологическое заключение: во фрагментах биоптата пищевода не обнаружено участков кишечной метаплазии.

Больному было рекомендовано перейти на прием Нольпазы в дозе 0,02 г в сутки в течение 3 дней

в неделю с контрольной верхней эндоскопией 1 раз в год.

Вывод: Подбор ИПП с учетом особенностей метаболизма лекарств при метаболическом синдроме оказался эффективным в лечении пищевода Барретта.

ВНУТРИЖЕЛУДОЧНАЯ ЭКСПРЕСС рН-МЕТРИЯ

Дата: 11.01.2011 р.

ФИО: З.С.В.

Дата рождения: 26.08.1983 р.

Регистрация (см) - начало: 40

Исходные данные и события: д-з: пищевод Барретта, Нр-

Омепразол 0,02г х 2 раза в сутки – 7 суток лечения.

Время: начало - 10:29

Пол : м.

конец: 59

Рост: 165 см

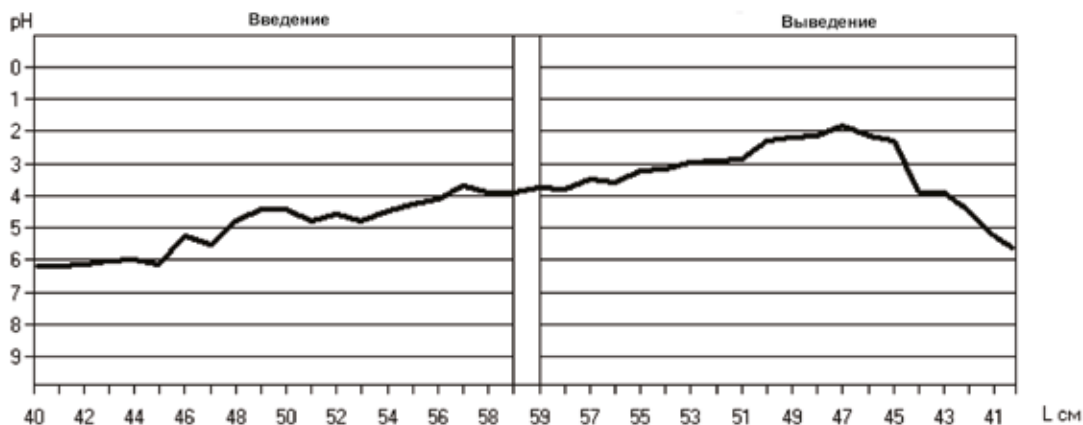
N 001676

Масса : 84 кг

шаг : 1

(ФГДС 28.12.2010).

рН-грамма

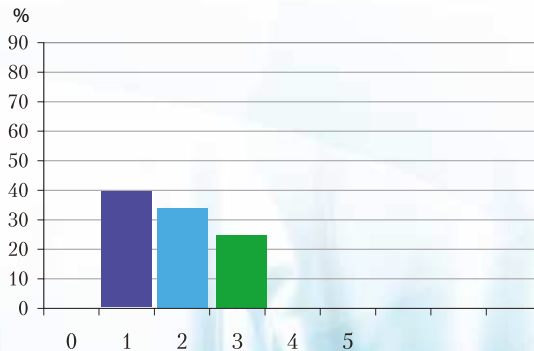


N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
L см	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	–	–	–	–
pH↓	6,20	6,20	6,16	6,04	6,00	6,16	5,24	5,52	4,76	4,44	4,44	4,76	4,56	4,80	4,48	4,28	4,12	3,72	3,88	3,92	–	–	–	–
N	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
L см	–	–	–	–	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
pH↑	–	–	–	–	5,60	5,24	4,48	3,92	3,88	2,32	2,16	1,84	2,16	2,20	2,28	2,84	2,92	2,96	3,20	3,24	3,60	3,48	3,80	3,76

Анализ рН-граммы

рН	min	max	Δ	VL	X	σ	mx	Me	Mo
	1,84	5,60	3,76	0,092	3,29	1,03	0,16	3,22	2,16

ФI рН	n	%
5 (0,86–1,29)	0	0,00
4 (1,30–1,59)	0	0,00
3 (1,60–2,29)	5	25,00
2 (2,30–3,59)	7	35,00
1 (3,60–6,99)	8	40,00
0 (7,00–8,50)	0	0,00



Заключение основное : Нормоацидность минимальная

Рисунок 1. Экспресс-гастро-рН-мониторинг на 7 суток приема омепразола. Недостаточное кислотоблокирующее действие омепразола в дозе 0,02 г×2 раза в сутки

ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЙ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ
рН-МОНИТОРИНГ

Дата: 11.01.2010 г.

Время: начало - 10:33

ФИО: З.С.В. N 001676

Дата рождения: 26.08.1983 г.

Пол : м.

Рост : 165 см

Масса : 84 кг

Локус : oesophagus

Регистрация - глубина : 34 см

период : 8 сек.

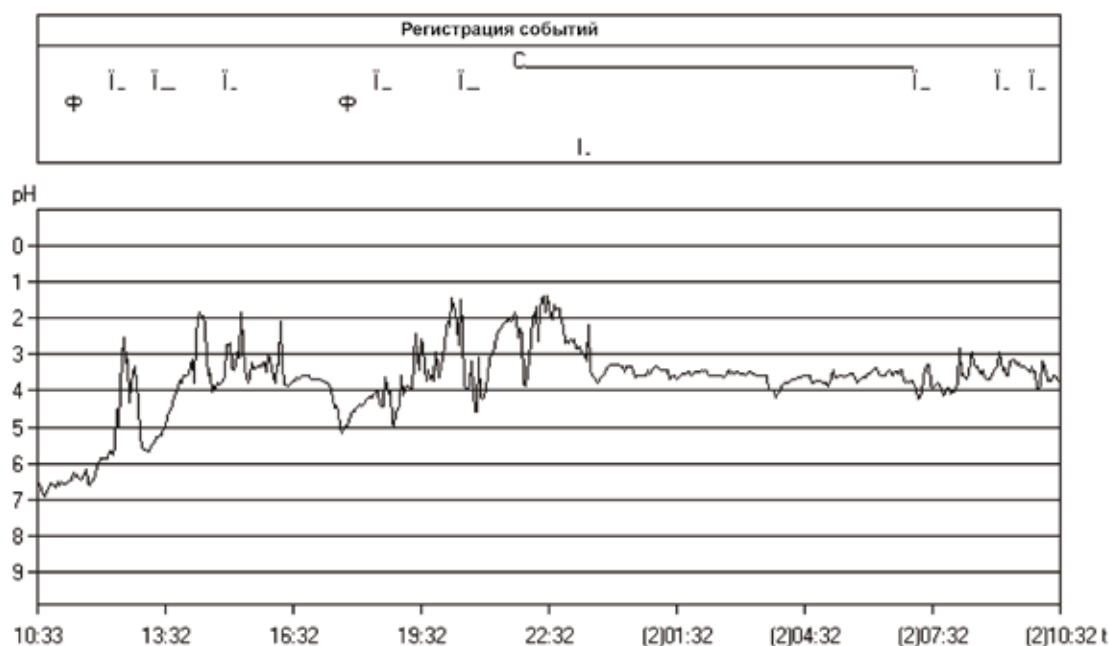
количество : 10865

продолжительность : 24 ч. 08 мин. 40 сек.

Исходные данные и события: д-з: пищевод Барретта, Нр- (ФГДС 28.12.2010). Омепразол 0,02 г х 2 раза в сутки – 7 сутки лечения.

рН-ГРАММА

Интервал 10:33 - (2)10:32, количество регистраций 10784



Анализ рН-граммы (W pH – 4,00)

рН	min	max	Δ	Vt	nW \uparrow	nIW \uparrow	X	σ	mx	Me	Mo
	1,00	7,08	6,08	0,002	101	19	3,74	1,12	0,01	3,60	3,56

I pH	n	%
8 (0,86–0,99)	0	0,00
7 (1,00–1,99)	423	3,92
6 (2,00–2,99)	1202	11,15
5 (3,00–3,99)	6643	61,60
4 (4,00–4,99)	1330	12,33
3 (5,00–5,99)	530	4,91
2 (6,00–6,99)	648	6,01
1 (7,00–7,99)	8	0,07
0 (8,00–8,50)	0	0,00

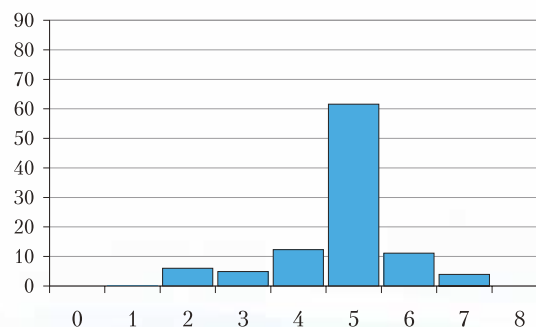


Рисунок 2. Суточный Эзофаго-рН-мониторинг на 7 сутки приема омепразола. Недостаточное антирефлюксное действие омепразола в дозе 0,02 г х 2 раза в сутки

ВНУТРИЖЕЛУДОЧНАЯ ЭКСПРЕСС рН-МЕТРИЯ

Дата: 21.01.2011 р.

Время: начало - 09:25

ФИО: З.С.В.

N 001676

Дата рождения: 26.08.1983 р.

Пол : м.

Рост: 165 см

Масса : 84 кг

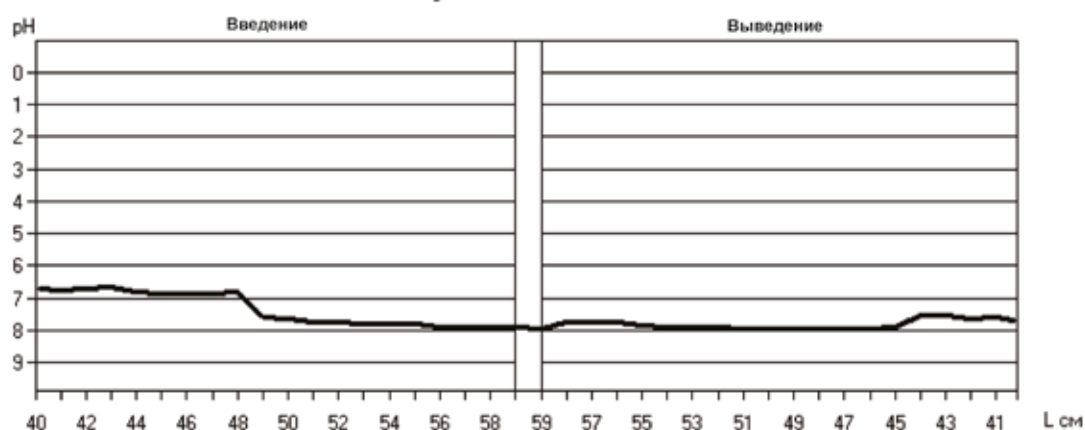
Регистрация (см) - начало: 40

конец: 59

шаг : 1

Исходные данные и события: д-з: пищевода Барретта, Нр- (ФГДС 28.12.2010). Нольпаза 0,04г х 2 раза в сутки – 7 сутки лечения

рН-грамма

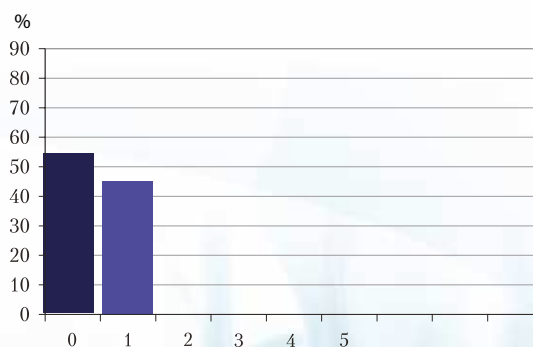


N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
L см	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	-	-	-	-
pH↓	6,72	6,76	6,68	6,64	6,80	6,84	6,88	6,88	6,80	7,60	7,64	7,72	7,76	7,80	7,80	7,80	7,88	7,88	7,92	7,92	-	-	-	-
N	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
L см	-	-	-	-	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
pH↑	-	-	-	-	7,68	7,60	7,64	7,56	7,56	7,92	7,96	7,96	7,96	7,96	7,96	7,96	7,92	7,92	7,88	7,84	7,72	7,72	7,76	7,96

Анализ рН-граммы

pH	min	max	Δ	VL	X	σ	mx	Me	Mo
	6,64	7,92	1,28	0,060	7,34	0,53	0,08	7,62	7,80

ФI pH	n	%
5 (0,86-1,29)	0	0,00
4 (1,30-1,59)	0	0,00
3 (1,60-2,29)	0	0,00
2 (2,30-3,59)	0	0,00
1 (3,60-6,99)	9	45,00
0 (7,00-8,50)	11	55,00



Закключение основное : Гипоацидность выраженная селективная

Рисунок 3. Экспресс-гастро-рН-мониторинг на 7 сутки приема пантопразола (Нольпазы). Достаточное кислотоблокирующее действие Нольпазы в дозе 0,04 г х 2 раза в сутки

ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЙ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ
рН-МОНИТОРИНГ

Дата: 11.01.2010 р.

Время: начало - 09:30

ФИО: З.С.В.

N 001676

Дата рождения: 26.08.1983 р.

Пол : м.

Рост : 165 см

Масса : 84 кг

Локус : oesophagus

Регистрация - глубина : 34 см

период: 8 сек.

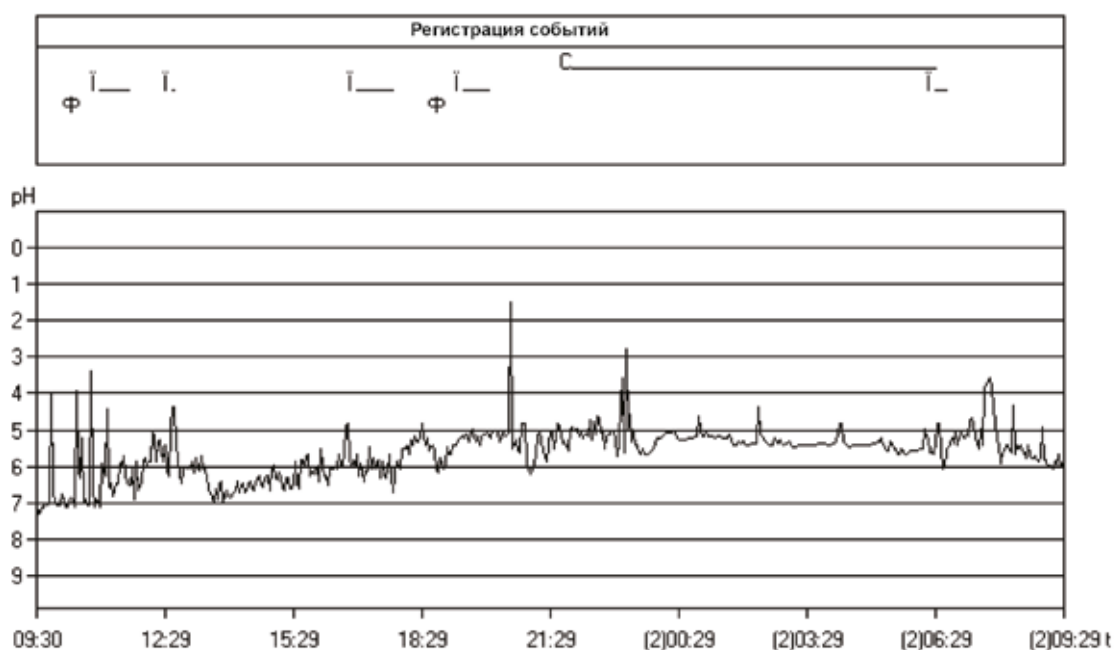
количество: 10819

продолжительность : : 24 ч. 02 мин. 32 сек

Исходные данные и события: д-з: пищевод Барретта, Нр- (ФГДС 28.12.2010). Нольпаза 0,04г x 2 раза в сутки – 7 сутки лечения.

рН-ГРАММА

Интервал 09:30 - (2)09:29, количество регистраций 10800



Анализ рН-граммы (W рН – 4,00)

рН	min	max	Δ	Vt	nW↑	n1W↑	X	σ	mx	Me	Mo
	1,48	8,20	6,72	0,001	17	0	5,90	1,77	0,02	5,68	5,40

I рН	n	%
8 (0,86-0,99)	0	0,00
7 (1,00-1,99)	1	0,01
6 (2,00-2,99)	1	0,01
5 (3,00-3,99)	42	0,39
4 (4,00-4,99)	224	2,07
3 (5,00-5,99)	6381	59,08
2 (6,00-6,99)	3096	28,67
1 (7,00-7,99)	1054	9,76
0 (8,00-8,50)	1	0,01

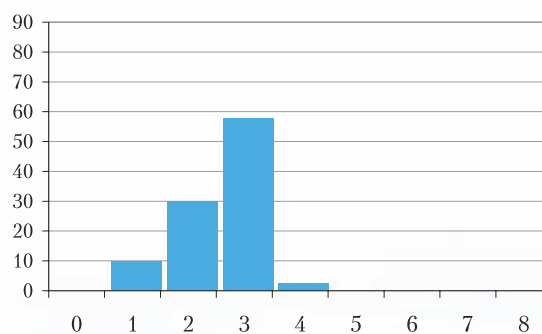


Рисунок 4. Суточный эзофаго-рН-мониторинг на 7 сутки приема пантопразола (Нольпазы). Достаточное антирефлюксное действие Нольпазы в дозе 0,04 г x 2 раза в сутки

ЭЗОФАГОГASTРОДУОДЕНАЛЬНЫЙ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ рН-МОНИТОРИНГ

Время: начало - 10:00

N 001676

Пол : м.

Рост : 165 см

Macca : 75 КГ

Регистрация - глубина : 55 см

период: 8 сек.

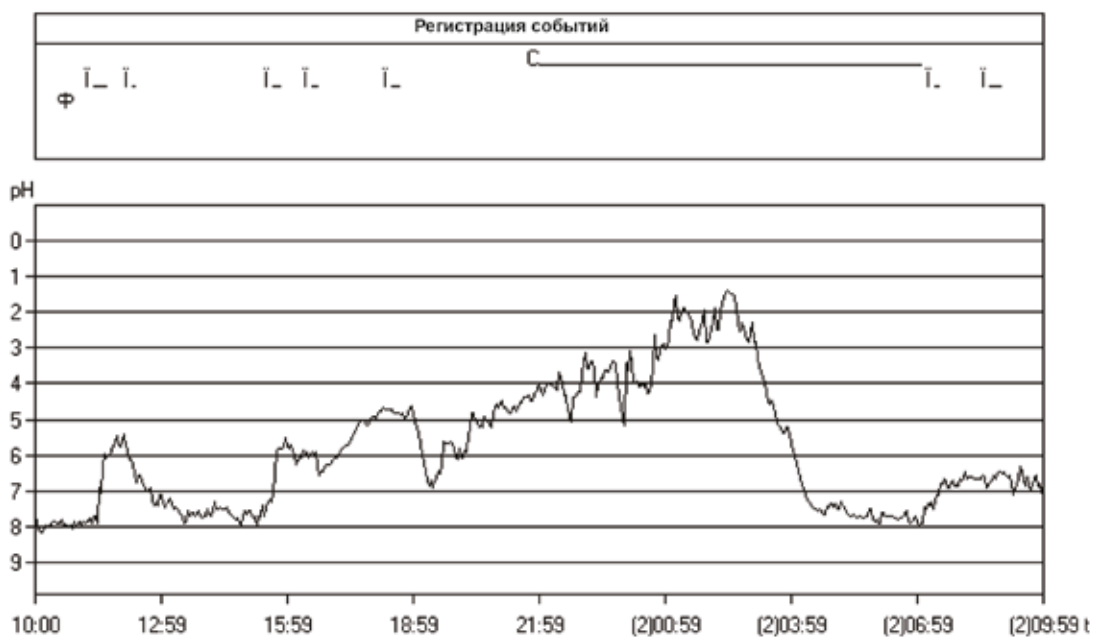
количество: 10882

продолжительность : 24 ч. 10 мин. 56 сек.

Исходные данные и события: д-з: пищевод Барретта, Нр- (ФГДС 28.12.2010). Нольпаза 0,04г х 1 раз в сутки – 9 сутки лечения.

pH-ГРАММА

Интервал 10:00 - (2)09:59, количество регистраций 10800



Анализ рН-граммы (W pH – 4,00)

pH	min	max	Δ	Vt	nW↑	nIW↑	X	σ	mx	Me	Mo
	1,32	8,48	7,16	0,001	19	3	5,80	1,73	0,02	6,12	7,64

I pH	n	%
8 (0,86-0,99)	0	0,00
7 (1,00-1,99)	290	2,69
6 (2,00-2,99)	721	6,68
5 (3,00-3,99)	771	7,14
4 (4,00-4,99)	1713	15,86
3 (5,00-5,99)	1625	15,05
2 (6,00-6,99)	2130	19,72
1 (7,00-7,99)	3309	30,64
0 (8,00-8,50)	241	2,23

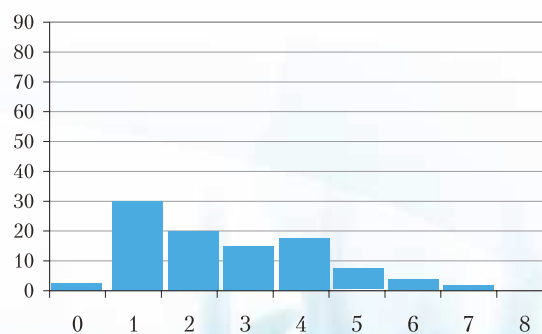


Рисунок 5. Суточный гастро-рН-мониторинг на 9 сутки лечения пантопразолом (Нольпазой) в дозе 0,04г x 1 раза в сутки. Достаточный кислотоблокирующий эффект Нольпазы

Список литературы

1. Активность адипокинов и воспаления в развитии эзофагита у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с избыточной массой тела / Г.Д. Фадеенко, Т.А. Соломенцева, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова // Гастроэнтерология. 2013. №1(47). С. 43–47.
2. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов заболевания к уменьшению клинических симптомов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. 2012. №3. С. 32–33.
3. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. 2009. №5(49). С. 5–11.
4. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Здоров'я України. 2009. №6/1. С. 38–39.
5. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии / Исаков В.А. М.: ИКЦ Академкнига, 2001. 304 с.
6. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
7. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13, №26. С. 1706–1720.
8. Мамедов М.Н. Метаболический синдром в реальных клинико-амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения / М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005. №6. С. 41–45.
9. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭ-ГРЕ): первые итоги / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2009. №6. С. 4–12.
10. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. №2. С. 92–96.
11. Перова Н.В. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Кардиология. 2001. №3. С. 4–9.
12. Соколова Л.К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии / Л.К. Соколова // Новости медицины и фармации (практикующему эндокринологу). 2010. №1(25). С. 28–32.
13. Ткач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. 2009. №1(45). С. 46–50.
14. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb: (IDF Press Release, Berlin, 14 April 2005) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.pitt.edu/~super1/Metabolic/IDF0.pdf>.
15. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus / J.H. Rubenstein, A. Dahlkemper, J.Y. Kao [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. №6. P. 1358–1364.
16. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J. Koutouras, C. Zavoc [et al.] // Med. Hypotheses. 2010. N74(6). P. 1089–1090.
17. Adiponectin induces TNF- α and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli / C. Tsatsanis, V. Zacharioudaki, A. Androulidaki [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 335. P. 1254–1263.
18. Alberti K.G. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, for the WHO Consultation // Diabet. Med. 1998. Vol. 15. P. 539–553.
19. Anubhuti Leptin and its metabolic interactions: an update / Anubhuti, S. Arora // Diabetes Obes. Metab. 2008. N10(11). P. 973–993.
20. Bardou M. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance / M. Bardou, J. Martin // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008. Vol. 4. P. 471–483.
21. Central Adiposity and Risk of Barrett's Esophagus / Z. Edelstein, D. Farrow, M. Bronner [et al.] // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. P. 403–411.
22. De Alwis W. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears / W. De Alwis, C. Day // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. P. 104–112.
23. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B.L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M.E. da Silva, R.F. Santos // Horm. Metab. Res. 2002. Vol. 34. P. 616–621.
24. Effect of adiponectin and ghrelin on apoptosis of Barrett adenocarcinoma cell line / P.C. Konturek, G. Burnat, T. Rau [et al.] // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 53. P. 597–605.
25. Effects of steatosis on drug-metabolizing capability of primary human hepatocytes / M.T. Donato, N. Jimenez, A. Serralta [et al.] // Toxicol In Vitro. 2007. Vol. 21. P. 271–276.
26. El-Serag H. Abdominal obesity and the risk of acid reflux in Barrett's esophagus / H. El-Serag, V. Kvapil, J. Hacken-Bitar // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 2151–2156.

27. El-Serag H. The association between obesity and GERD: A review of the epidemiological evidence / H. El-Serag // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53(9). P. 2307–2312.
28. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease / N. Villanova, S. Moscatiello, S. Ramilli [et al.] // *Hepatology*. 2005. №42. P. 473–480.
29. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
30. Fisher B. Obesity correlates with gastroesophageal reflux / B. Fisher, A. Pennathur, J. Mutnick // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. P. 2290–2294.
31. Fitton A. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders / A. Fitton, L. Wiseman // *Drugs*. 1996. Vol. 51. P. 460–482.
32. Fontes-Carvalho R. Clopidogrel – proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice / R. Fontes-Carvalho, F. Albuquerque // *Rev. Port. Cardiol.* 2010. Vol. 29(10). P. 1555–1567.
33. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure / D.R. de Vries, M.A. van Herwaarden, A.J. Smout [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103. P. 1349–1354.
34. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] // *Circulation*. 2009. №120(16). P. 1640–1645.
35. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance / E. Quiroga, F. Cuenca-Abente, D. Flum [et al.] // *Surg. Endosc.* 2006. Vol. 20. P. 739–743.
36. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia / P.J. Kahrilas, G. Shi, M. Manka [et al.] // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. P. 688–695.
37. Jacobson B. Body-mass index and symptoms of GERD in women / B. Jacobson, S. Somers, C. Fucs // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 3240–3248.
38. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis / W. Kromer, S. Horbach, R. Luhmann // *Pharmacology*. 1999. Vol. 59. P. 57–77.
39. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review / V. Steinijans, R. Huber, M. Hartmann [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 34 (Suppl. 1). P. 243–262.
40. Lai B. Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of sevelamer hydrochloride as a phosphate binder in haemodialysis patients: a pilot study / B. Lai, M.J. Cervelli // *Nephrology (Carlton)*. 2012. Vol. 17(4). P. 402–406.
41. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation / R. Penagini, S. Carmagnola, P. Cantu [et al.] // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 49–56.
42. Moldin I.M. Acid related diseases. Biology and treatment / I.M. Moldin, G. Sachs // *Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz*. 1998. P. 126–145.
43. Nonalcoholic hepatic steatosis and hepatic CYP3A activity / N. Kolwankar, R. Vuppalanchi, B. Ethell [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. N3. P. 393–399.
44. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity / J.E. Pandolfino, H.B. El-Segar, Q. Zhang [et al.] // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 639–649.
45. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1796–1808.
46. Ogden C. The epidemiology of obesity / C. Ogden, S. Yanovski, M. Carrol // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 2087–2102.
47. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders / S.M. Cheer, A. Prakash, D. Faulds, H.M. Lamb // *Drugs*. 2003. Vol. 63(1). P. 101–133.
48. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors / H. Blume, F. Donath, A. Warnke, B.S. Schug // *Drug Safety*. 2006. Vol. 29. P. 769–784.
49. Reduction in hepatic cytochrome P450 is correlated to the degree of liver fat content in animal models of steatosis in the absence of inflammation / I. Leclercq, Y. Horsmans, J.P. Desager [et al.] // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28. P. 410–416.
50. Sachs G. Differential reversal of inhibition of gastric H/K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration / G. Sachs, J. Shin // *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 96. S. 71. Abstr. 223.
51. Study of Digestive Health. Leotin and the of Barrett's oesophagus / B.J. Kendall, G.A. Macdonald, N.K. Hayward [et al.] // *Gut*. 2008. Vol. 57. №4. P. 448–454.
52. The gastric H/K-ATPase as a drug target: past, present, and future / G. Sachs, J.M. Shin, O. Vagin [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41 (Suppl. 2). P. 226–242.
53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to metabolic syndrome / B. Wajchenberg // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. P. 697–738.

Использование мыла с триклозаном может привести к раку печени

Исследование американских ученых показало, что длительное воздействие триклозана – антимикробного компонента, широко распространенного в мылах, шампунях, зубных пастах и других средствах гигиены, – может привести к развитию фиброза и раку печени. Результаты доклинических исследований были опубликованы в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.

Триклозан обладает антибактериальными, противогрибковыми и противовоспалительными свойствами, в связи с чем активно применяется в моющих и чистящих средствах, а также средствах личной гигиены. Однако его высокое содержание в организме приводит к гормональным нарушениям в репродуктивной системе и негативно влияет на мышечную иннервацию. Кроме того, некоторые микроорганизмы приобретают генетическую устойчивость к триклозану, что делает его бесполезным.

Как показали исследования, следовые количества триклозана были обнаружены в грудном молоке кормя-

щих женщин и в моче примерно 75 процентов участников исследования.

Организм мышей, подвергавшихся воздействию триклозана в течение полугода (что эквивалентно 18 годам для человека), оказался более склонен к развитию опухолей печени, вызванных химическими веществами, причем у этих животных опухоли развивались чаще и быстрее, чем у мышей, не испытывавших воздействие триклозана.

Триклозан нарушает работу андростанового рецептора, который участвует в удалении вредных химических веществ из организма (детоксикации). Чтобы это компенсировать, клетки печени активно делятся, формируя со временем фибротическую ткань. Повторное воздействие триклозана и развивающийся фиброз печени способствуют, в конечном итоге, развитию опухоли.

«Потенциальный вред триклозана для организма человека может перевешивать свою умеренную пользу, представляя собой реальный риск поражения печени», – отметил один из авторов исследования Роберт Туки (Robert Tukey). По его мнению, триклозан можно оставить в зубных пастах, где он содержится в низкой концентрации (не более 0,3 процентов) и эффективно предотвращает развитие гингивита, однако из мыла для рук этот компонент необходимо устранить. ■

Кофе оказался способен защитить от ожирения

Ученые из университета Джорджии обнаружили, что вещество, в большом количестве содержащееся в кофе, препятствует увеличению веса, поддерживает нормальный уровень глюкозы в крови и здоровое состояние печени. Результаты исследования опубликованы в журнале *Pharmaceutical Research*.

Предыдущие исследования уже обнаружили у кофе способность бороться с болезнью Альцгеймера, защищать от рака матки и воспаления печени, а также снижать риск развития хронических заболеваний вроде сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

При ожирении на фоне увеличения веса происходит снижение чувствительности клеток к инсулину и накопление жира в печени (стеатоз). Исследователи решили

проследить, как хлорогеновая кислота, в изобилии содержащаяся в кофе, мо-

жет повлиять на вес. В течение 15 недель мышей кормили пищей с высоким содержанием жира и дважды в неделю делали им инъекции хлорогеновой кислоты. Результаты показали, что этот компонент напитка значительно снижает инсулинорезистентность и накопление жира в печени. В целом, хлорогеновая кислота не повлияла на вес тучных мышей, однако успешно подавляла развитие ожирения у животных, регулярно питавшихся жирной пищей.

Помимо кофе, хлорогеновая кислота также содержится в некоторых овощах и фруктах, например, в яблоках, помидорах, чернике, семенах подсолнечника, корне цикория.

Хлорогеновая кислота – сильный антиоксидант, сокращающий воспалительный процесс. Существует большое количество исследований, подтверждающих, что связанные с ожирением патологические процессы обусловлены хроническим воспалением. Таким образом, если мы сможем его контролировать, это поможет компенсировать некоторые негативные последствия чрезмерного увеличения веса, – отметила ведущий исследователь Юнцзе Ма (Yongjie Ma).

Авторы подчеркивают, что здоровая диета и регулярная физическая нагрузка по-прежнему остаются лучшими способами снизить вес и риски, связанные с ожирением. Мыши в этом исследовании получали значительно большую дозу хлорогеновой кислоты, чем может получать соответственно своему весу человек при потреблении продуктов питания, богатых этим веществом. Тем не менее, хлорогеновая кислота может войти в основу терапии ожирения и программу для снижения веса. ■



Расстройства пищевого поведения: стройность не порок?

По статистике, в мире с серьезными пищевыми расстройствами сталкиваются около 5% женщин и 2% мужчин, а от менее выраженных проблем с питанием страдает 15–20% населения. Расстройства пищевого поведения – психогенно обусловленные поведенческие синдромы, связанные с нарушениями приема пищи. К ним относят нервную анорексию (отказ от пищи), нервную булимию (приступы мучительного голода, ведущие к неконтролируемому обжорству и часто сопровождающиеся принудительной очисткой желудка), психогенное переедание (как реакция на стресс) и некоторые другие нарушения.

Причины

Существует несколько гипотез возникновения расстройств пищевого поведения, среди них наибольшее распространение получили следующие:

- физиологические причины: гормональный дисбаланс, например, связанный с нарушением захвата серотонина, а также с отклонением в функционировании механизмов насыщения. Однако не у всех людей, страдающих нарушениями метаболизма, возникают расстройства такого рода.
- социальный стереотип о стройности как об успешности, здоровье и привлекательности.
- особый психологический тип личности пациента, при котором человек сильно зависит от мнения окружающих и стремится сделать все, чтобы получить их одобрение. Также, по данным психологов, у этих людей часто бывают требовательные родители-перфекционисты.
- генетические истоки: существуют определенные генетические вариации (однонуклеотидные полиморфизмы, SNP), которые связывают с повышенной тревожностью и мнительностью личности, что также может способствовать развитию расстройств пищевого поведения.

Бактерии-саботажники

До последних лет медицина при лечении пищевых расстройств была сосредоточена на устранении психологических причин таких заболеваний. Однако на их развитие оказывает влияние в равной степени как психологические, так и гене-

тические факторы.

Новое исследование, проведенное французскими учеными, показало, что такие расстройства пищевого поведения, как анорексия и булимия, могут быть вызваны деятельностью некоторых кишечных бактерий, производящих белок ClpB. Этот белок по своей структуре подобен гормону меланотропину («гормону насыщения»), который регулирует аппетит. Иммунная система может «принять» гормон собственного организма за чужеродного агента и начать его атаковать, что способно привести к нарушению нормального регулирования аппетита и возникновению симптомов, характерных для анорексии и булимии.

Дальнейший анализ данных 60 человек показал, что люди с расстройствами пищевого поведения действительно имеют более высокие уровни антител, атакующих белок ClpB, по сравнению со здоровыми людьми. Результаты исследования, опубликованные в журнале *Translational Psychiatry*, указывают на то, что определенные антибиотики могут уничтожить бактерии, производящие белок ClpB и помочь пациентам вернуть нормальный аппетит. Если дальнейшие исследования подтвердят верность этой теории, это открывает перспективу терапии расстройств пищевого поведения антибиотиками.

Это одни из первых данных, обнаруживших связь между продукцией кишечной микрофлоры и связанным с этим возникновением расстройств пищевого поведения. Прочие исследования в основном сосредоточены на психологическом и неврологическом подходе к лечению этой группы заболеваний.

Тонкости женской психики

Систематический анализ опросов и исследований, проведенный учеными из Оксфордского университета, выяснил, что женщины на 40 % чаще мужчин страдают от расстройств пищевого поведения, депрессий, панических атак и других психических заболеваний. По мнению авторов, это связано со значительно более высоким уровнем стресса, выпадающего на долю женщин в связи с тем, что им в жизни приходится исполнять много различных социальных ролей одновременно, постоянно имея перед собой недостижимые образцы женского успеха и красоты, в изобилии поставляемые телевидением, кино и журналами.

В 2013 году научная группа из Вашингтонского университета обнаружила общий генетический базис у алкогольной зависимости и нервной булимии. Было установлено, что у женщин общие генетические факторы, способствующие как развитию



алкогольной зависимости, так и булимии, а также компенсаторному поведению (искусственному вызыванию рвоты после переедания), достигают от 38 до 53 %, остальное – факторы окружающей среды. Эти данные могут изменить в будущем тактику терапии обеих патологий.

Исправить работу мозга

Недавно ученые из Калифорнийского технологического института обнаружили участок головного мозга, раздражение которого моментально вызывает подавление аппетита. С помощью лазерных лучей исследователи стимулировали у мышей работу нейронов миндалевидного тела – области мозга, отвечающей за формирование таких эмоций, как страх и удовольствие, что приводило к немедленному прекращению потребления пищи. «Аналогичные нервные клетки, отвечающие за подавление аппетита, вероятно, существуют и в головном мозге человека, – отметили ученые. – Если это подтвердится, в будущем это может помочь в лечении различных расстройств питания, например, булимии».

В другом исследовании канадские ученые впервые применили метод глубокой стимуляции мозга (Deep Brain Stimulation, DBS) для лечения больных тяжелой резистентной формой нервной анорексии. Метод DBS заключается во введении электрода в переднюю часть поясной извилины коры больших полушарий, отвечающей за аппетит и смену настроения. Электрод представляет собой длинный, тонкий изоли-

рованный провод, соединенный с нейростимулятором, который имплантируется в область ключицы. Нейростимулятор подает на электрод постоянные электрические импульсы, которые стимулируют прилежащие нейроны.

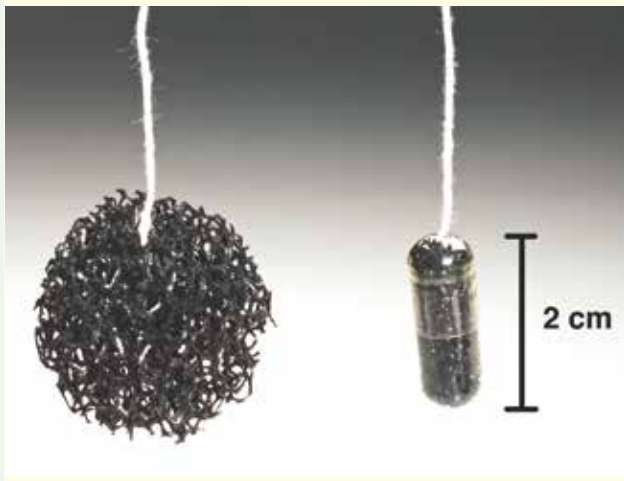
В эксперименте приняли участие шесть женщин в возрасте от 24 до 57 лет, страдающих тяжелой формой нервной анорексии, при которой никакие другие терапевтические методики не смогли облегчить состояние пациенток. За девять месяцев исследования у трех женщин был отмечен наиболее длительный период набора веса с начала болезни, большинство из них сообщали об улучшении настроения, качества жизни и сокращении таких симптомов анорексии, как депрессия, беспокойство об увеличении своего веса, нарушение способов питания.

Еще одно подобное исследование выяснило, что людям, страдающим каким-либо расстройством пищевого поведения, может помочь неинвазивное магнитное стимулирование коры головного мозга – транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), при проведении которой к коже головы прикрепляются электромагниты, создающие короткие магнитные импульсы.

При ТМС не возникают болевые ощущения. Магнитные стимуляторы способны генерировать магнитное поле интенсивностью до двух Тесла, что позволяет стимулировать кору головного мозга на глубину до 2 см. Это способно минимизировать или избавить человека от состояния, связанного с неумеренным поглощением пищи и принудительным очищением желудка. ■

Диагностировать рак пищевода предложили с помощью спонжа

Британские ученые предложили дешевый и простой тест для диагностики рака пищевода. Как сообщает BBC, для этого пациенту необходимо проглотить спонжеобразную капсулу *Cytosponge*, которую затем извлекают, потянув за привязанный к капсуле шнурок. Данные клинического испытания капсулы



будут представлены в Ливерпуле на ежегодном собрании National Cancer Research Institute.

При синдроме Барретта соляная кислота попадает из желудка обратно в пищевод, раздражая его стенки, что вызывает расстройство желудка и изжогу, а также трансформацию нормальных клеток, выстилающих его. В одном из десяти случаев это состояние приводит к развитию рака пищевода.

Обычно врачи контролируют состояние таких пациентов с помощью биопсии при проведении эндоскопического обследования, при котором длинная полая трубка с камерой на конце вводится в горло пациента. В отличие от эндоскопии, *Cytosponge*, разработанный исследователями из Кембриджского университета, может быть легко использован для диагностики состояния пациентов с синдромом Барретта, так как он менее инвазивный и болезненный и не требует обезболивания. Кроме того, разработка ученых более чем в 20 раз дешевле традиционной диагностики.

Клинические испытания капсулы *Cytosponge*, в которых приняли участие более 600 пациентов с синдромом Барретта, показали хорошую переносимость экспериментальной диагностики. Вскоре, когда исследования будут завершены, диагностический тест станет доступен на территории Великобритании. ■