

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 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)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова 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)
Кайшибаев Н.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)
Машкеев А.К. (Алматы)
Нерсесов А.В. (Алматы)
Нукушева С.Г. (Алматы)
Нургужаев 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 Нуртолкын

Журналисты:
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

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, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал

№ 12 (16), 2012

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые коллеги!

Гастроэнтерологическая патология, входящая в пятерку лидеров по распространенности заболеваний среди населения, оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Сегодня результаты проводимых в этой области исследований привлекают особое внимание медицинской общественности. Научные достижения последних десятилетий позволили пересмотреть существующие взгляды на этиологию и патогенез ряда распространенных заболеваний органов пищеварения, что существенно улучшило результаты их диагностики и лечения.

Не менее распространенными являются и заболевания печени, так в общей сложности 15-30% человечества страдают от патологий печени и нуждаются в медицинской помощи. Проблема вирусных гепатитов продолжает оставаться актуальной для здравоохранения в мире, в том числе и в нашей стране.

Чтобы обсудить целый спектр гепатологических проблем, хирургической и интервенционной гепатологии, трансплантации печени, клеточные технологии в Астане собрались отечественные врачи и ведущие специалисты из стран ближнего и дальнего зарубежья на своем I съезде гепатологов Казахстана.

В связи с этим весьма актуальна статья профессора А.В. Нерсесова «Наиболее значимые обновления современной гепатологии».

Для практических врачей несомненный интерес представляют опубликованные нами обновленные данные по лечению хронического вирусного гепатита С генотипа 1: рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2011 г. и практические рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) по дифференциальной диагностике и лечению болезни Вильсона.

На страницах журнала также вы найдете работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний пищеварительной системы.

Очевидно, что живой интерес к журналу растет и наша читательская аудитория расширяется.

Я желаю вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения и поздравляю с наступающим 2013 годом! Пусть следующий год принесет каждому из нас благополучие и успех, подарит новые блестящие идеи и поможет их воплотить в жизнь. Пусть в наших семьях царят мир и взаимопонимание, а любовь близких людей горячим пламенем будет согревать в любую минуту. Пожелаем друг другу в первую очередь здоровья, а также профессионального роста, оптимизма и веры в себя!



С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Наиболее значимые обновления современной гепатологии. <i>Нерсесов А.В.</i>	6
Обновленные данные по лечению хронического вирусного гепатита С генотипа 1: рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени	10

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Вильсона практические рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD)	22
---	----

ИНТЕРВЬЮ, КОММЕНТАРИИ

Бускопан – универсальное решение проблемы спазма	30
--	----

КОНГРЕССЫ, СЕМИНАРЫ, МАСТЕР-КЛАССЫ

Гастроэнтерология Казахстана: курс на Маастрихт-4	34
Франко Скалдаферри: «Микробиота – это целая планета внутри нас»	38
Когда ожирение становится гастроэнтерологической проблемой?	44

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение препарата «Креон® 25 000» в комплексе лечения пациентов с осложненными формами хронического панкреатита. <i>Копчак В.М., Копчак К.В., Перерва Л.А., Зелинский А.И.</i>	50
Новые горизонты коррекции метаболических нарушений: возможности оптимизации терапии патологии внутренних органов. <i>Баркибаева Н.Р., Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Касым Л.</i>	54
Функциональная диспепсия: современные представления, механизмы и тактика ведения пациентов. <i>Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Томаш О.В.</i>	60
Изучение эффективности ингибитора протонной помпы – Пантасан ай.ви и Пантасан в таблетках при лечении больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. <i>Салханов Б.А., Алдашева Ж.А., Жансеитова Г.П., Бисенкулова Д.У.</i>	65

ОБЗОРЫ

Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. <i>Подымова С.Д.</i>	70
Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника на фоне хронических заболеваний печени. <i>Селиверстов П., Чихачева Е., Тетерина Л., Радченко В.</i>	76
Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> . <i>Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышникова Н.</i>	83
Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы. <i>Пахомова И.Г.</i>	86
Современный подход к лечению функциональной диспепсии. <i>Ильясова Б.С., Докенова К.М.</i>	92

КЛУБ ГЕПАТОЛОГА: ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

Вирусный гепатит в Казахстане под контролем.....	96
Боцепревир – ингибитор протеаз в лечении хронического вирусного гепатита С.	
Тройная терапия. <i>Дуйсенова А.К.</i>	100

НОВОСТИ	105
---------------	-----



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Форматы выступления «Формат» пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------------|----------------------------|--|
| □ Кардиология | □ Акушерство и гинекология | □ Педиатрия (гастроэнтерология) |
| □ Гастроэнтерология | □ Фтизиатрия | □ Педиатрия (догоспитальная помощь) |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | □ Педиатрия (кардиология) |
| □ Химиотерапия и антибиотики | □ Стоматология | □ Педиатрия (неврология и нейрогенетика) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------|
| □ Кардиология | □ Стоматология | □ Гастроэнтерология |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПЕРИОД ДОКУМЕНТОВ	Закрытие	Закрытие
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Наиболее значимые обновления современной гепатологии

Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член Европейской, Азиатско-Тихоокеанской ассоциаций по изучению печени, Японского общества гепатологов



2010–2012 годы охарактеризовались бурным развитием гепатологии как научного направления и клинической медицинской специальности.

Это касается, прежде всего, достижений и обновлений в области менеджмента **вирусного гепатита С**, основные из которых отражены в клинических рекомендациях EASL-2011 и дополнениях AASLD-2011. Одной из новаций в диагностике и мониторинге данной инфекции стало изменение требований к чувствительности ПЦР. Так, нижним лимитом при постановке диагноза вирусного гепатита и мониторинге терапии для качественного ПЦР-теста теперь рекомендуется величина менее 50 МЕ/мл, а количественный тест для мониторинга стандартной (двойной) терапии должен иметь нижний лимит не более 10-20 МЕ/мл, при этом корректное определение устойчивого вирусологического ответа возможно при использовании качественного ПЦР-теста с нижним лимитом 50 МЕ/мл. Вместе с тем, в случае тройной терапии с использованием новых препаратов понятие «неопределяемая HCV РНК» корректно при нижнем ли-

мите качественного теста ПЦР менее 25 МЕ/мл. В этой связи врачам следует быть предельно внимательными при интерпретации результатов качественного и количественного ПЦР-тестов. Если нижний лимит последних превышает рекомендуемые величины, то констатация отрицательных результатов ПЦР не представляется возможной, как невозможным будет и дальнейшее следование упомянутым клиническим рекомендациям EASL и AASLD.

В диагностике HCV-инфекции, особенно у иммунокомпромированных пациентов, возможно, в скором будущем найдет применение новый тест – определение HCVAg, который, как считалось ранее, в периферической крови не циркулирует. Возможно, что этот тест также окажется полезным в мониторинге вирусологического ответа на терапию.

Клиническое значение в прогнозе исходов терапии также приобрел другой новый тест – определение полиморфизма гена

интерлейкина 28В. Изучение данного полиморфизма объяснило характер вирусологического ответа в различных популяциях, однако, этот параметр оказался чувствительным только у пациентов с 1 генотипом. Так, например, показано, что генотип СС полиморфизма rs12979860 ассоциируется с высокой частотой достижения устойчивого вирусологического ответа по сравнению с ТТ и особенно ТТ – полиморфизмами. При этом генотип ТТ полиморфизма rs8099917 прогностически более благоприятен в этом отношении нежели TG и GG.

В оценке тяжести заболевания печени при гепатите С новыми могут также считаться одобренные EASL валидизированные неинвазивные методы оценки фиброза – непрямая эластография (фибросканирование) и сывороточные маркеры, особенно их комбинация.

Касательно лечения гепатита С, новыми являются рекомендации по лечению всех без ис-

ключения пациентов с острой инфекцией (разумеется, при отсутствии противопоказаний), а также дифференцированному назначению противовирусной терапии при хроническом гепатите, т.е. в первую очередь, пациентам со стадией заболевания печени F2 и выше. На практике это означает, что, являясь потенциальными кандидатами для противовирусной терапии, пациенты со стадией заболевания F0-F1 могут быть пролечены в более поздние сроки, пациентам со стадией F2 лечение показано, со стадией F3 – строго показано, а со стадией F4 – должно быть начато безотлагательно при отсутствии противопоказаний. С учетом этого, стадия заболевания печени является важнейшим фактором формирования листа ожидания и очередности предоставления противовирусной терапии за счет государства. Принципиально новым подходом при этом является «гибкий» режим терапии (от 16 до 72 недели), учитывающий исходный статус пациента и вируса, а также характер ответа на лечение.

Впечатляющим достижением в терапии гепатита С являются также многочисленные исследования новых молекул, среди которых в 2011 году в США и странах Европы были одобрены 2 ингибитора протеаз – Боцепревир (после исследований III фазы SPRINT 2 и RESPOND 2) и Телапревир (после исследований III фазы REALIZE, ADVANCE и ILLUMINATE). Данные препараты используются только в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином и только для лечения пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным 1 генотипом. Данная тройная комбинация позволяет достичь существенного увеличения устойчивого вирусологического ответа как у ранее нелеченых пациентов, так и пациентов с неудачей предшествующей терапии. В настоящее время на разных фазах клини-

ческих исследований находятся GS-7977, АВТ-450/г, АВТ-072, АВТ-333, Daclatasvir, Asunaprevir, BI201335, BI207127, Danoprevir, Mericitabine, Alisporivir и десятки других молекул. Некоторые из них изучаются в коротких по продолжительности (до 12 недель!) схемах, в том числе «безинтерфероновой» терапии, и данные исследования весьма обнадеживают. Использование противовирусных препаратов прямого действия – Боцепревира и Телапревира официально одобрено AASLD в 2011 году в специальном дополнении к клиническим рекомендациям по диагностике и лечению вирусного гепатита С. Перевод указанного дополнения представлен сегодня читателям журнала в целях ознакомления с основными принципами использования ингибиторов протеаз в клинической практике. Хотя применение данной группы препаратов вряд ли возможно в ближайшее время у всех без исключения пациентов с 1 генотипом вируса гепатита С в РК (ввиду относительно высокой эффективности стандартной двойной терапии в нашей популяции, экономических причин и необходимости подготовки специалистов), первоочередными кандидатами для тройной терапии могут стать пациенты с продвинутыми стадиями заболевания печени, не ответившие на стандартную терапию. Необходимо особо подчеркнуть, что проведение противовирусной терапии гепатита, особенно применение новых противовирусных препаратов прямого действия, требует высокой квалификации врача. В Японии, например, к проведению такой терапии допускаются только специалисты, имеющие соответствующую сертификацию по гепатологии.

Успехи последних лет в изучении **вирусного гепатита В** выглядят более скромными. Среди них внимания заслуживает клиническая имплементация

количественного определения HBsAg. Этот тест оказался важным в прогнозировании вирусологического ответа на терапию, в первую очередь, на интерферонотерапию. Так, было показано, что отсутствие снижения HBsAg или его концентрация свыше 20 000 МЕ/мл на 12 неделе терапии у HBeAg-положительных пациентов ассоциируется с низкой вероятностью устойчивого вирусологического ответа, в то время как количество менее 1 500 имеет положительную предсказательную величину. У HBeAg-негативных пациентов отсутствие снижения HBsAg либо его снижение менее 0,5 log (в том числе, при уменьшении количества HBV ДНК менее 2 log) на 12 неделе свидетельствует о вероятном отсутствии ответа на лечение, в то же время падение HBsAg более 0,5 log от исходной величины позволяет прогнозировать высокую вероятность успешной терапии. Новых препаратов для лечения вирусного гепатита В в последние годы на уровне клинических руководств не предлагалось, в то же время в рекомендациях EASL 2012 года обращается внимание на относительно высокую частоту развития резистентности к ламивудину и телбивудину, в связи с чем для противовирусной терапии гепатита В среди аналогов нуклеозидов в качестве препаратов первой линии предпочтительными являются энтекавир и тенофовир. Что касается **вирусного гепатита В с дельта-агентом**, каких-либо новых методов диагностики и лечения международными сообществами не предлагалось. Определенный интерес представляют исследования препарата Myrcludex, оказывающего ингибирующее действие на проникновение вирусов в клетку.

Ряд исследований в 2010-2012 годах посвящался изучению **побочных эффектов противовирусной терапии** (в первую очередь, гематологиче-

ских эффектов интерферона) и их коррекции. Резюмируя данные исследования, можно констатировать, что анемия, лейкопения и тромбоцитопения во многих случаях не представляют угрозы, не требуют коррекции и, более того, ассоциируются с высокой эффективностью лечения. Что касается новых способов коррекции цитопении, то ряд исследований (ELEVATE, ENABLE 1, ENABLE 2) посвящался изучению тромбопоэтического фактора – препарата Элтромбопаг. Данные исследования проводились у пациентов с продвинутыми стадиями хронического гепатита С, требующими коррекции тромбоцитопении до и во время противовирусной терапии. Эти исследования продемонстрировали возможность терапии и ее эффективность у данной категории пациентов. С учетом этого, 19 ноября текущего года было получено официальное одобрение FDA по использованию Элтромбопага для коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническим гепатитом С перед противовирусной терапией и во время ее проведения. При этом обращается внимание на возможные побочные явления (тромбозы и другие), а также отсутствие данных о безопасности данного препарата в схемах тройной терапии с использованием противовирусных агентов прямого действия.

Исследования **аутоиммунных заболеваний печени**, в основном, фокусировались на оценке эффективности различных иммуносупрессивных агентов, среди которых в последние рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита введен будесонид – топический (кишечный) кортикостероид, преимуществом которого является активное включение в энтерогепатическую циркуляцию и крайне незначительное системное действие. Такролимус, Сиролimus, Мофетила микофенолат и ряд других иммуносупрессор-

ных агентов одобрены в качестве альтернативной терапии, особенно у пациентов рецидивом аутоиммунного гепатита после трансплантации печени.

Исследования **алкогольной болезни печени** также касались новых агентов, например, N-ацетилцистеина. Вместе с тем, стандартным подходом при высокой активности алкогольного гепатита остается использование кортикостероидов и пентоксифиллина. Дискутабельным остается вопрос сроков абстиненции в качестве необходимого условия трансплантации печени.

В менеджменте **неалкогольной жировой болезни печени** существенных изменений не произошло, однако, всеобщее внимание привлекло исследование PIVENS, продемонстрировавшее доказательную эффективность альфа-токоферола (витамина E) в отношении гистологических признаков стеатогепатита.

Поскольку поиск антифибротических агентов пока не привел к существенным результатам, исследования у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания печени больше касались коррекции осложнений **цирроза печени**. В этой связи стоит упомянуть изучение бета-блокатора карведилола, оказавшего сопоставимым по эффективности с применяемым в настоящее время пропранололом, а также одобрение к качеству первой линии терапии гепаторенального синдрома I типа комбинации альбумина и аналога вазопрессина Терлипрессина. Последний недавно прошел процедуру регистрации в Республике Казахстан, при этом официальными показаниями к применению препарата в нашей стране являются желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из варикозно расширенных вен. Ряд разработок касался технических приспособлений, например, таких как автоматическая низкопоточная помпа, обеспечивающая

«перекачивание» асцитической жидкости из брюшной полости в мочевого пузырь. Однако применение подобных устройств в рутинной практике требует более глубоких клинических исследований.

Принципиально новых подходов в лечении **гепатоцеллюлярной карциномы** не предложено и новые клинические рекомендации EASL 2012 года большей частью систематизируют ранее известный материал. Вместе с тем, наметилась тенденция расширения ассортимента и показаний к молекулярно-направленной химиотерапии (ингибиторам ангиогенеза) для использования у пациентов с более ранними стадиями опухоли.

Перечисленные мировые тенденции, а также целенаправленная поддержка Министерства здравоохранения Казахстана, способствовали существенному продвижению гепатологии как научного направления и формирующейся клинической специальности в нашей стране. В частности:

- к 2011 году во всех регионах республики созданы гепатологические центры (кабинеты), обеспечивающие учет, наблюдение и проведение противовирусной терапии пациентам с хроническими гепатитами;
- с 2011 года внедрены клинические рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусными гепатитами, разработанные на основе рекомендаций EASL, AASLD и APASL;
- с 2011 года впервые на территории СНГ пациенты с хроническими вирусными гепатитами стали обеспечиваться противовирусной терапией в соответствии с общепринятыми стандартами, т.е. пегилированным интерфероном и рибавирином, в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи;

- с 2011 года в РК стал применяться метод непрямого эластометрии для оценки стадии заболевания печени;
- с 2011 года в РК внедрен метод эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с портальной гипертензией различного генеза;
- с 2011 года на базе НИИКиВБ стали проводиться тематические усовершенствования по избранному вопросам гепатологии;
- в 2011-2012 годах в НЦХ им. А.Н. Сызганова с участи-

ем коллег из Белоруссии и Японии проведены 6 трансплантаций печени;

- в 2012 году ККМФД МЗ РК зарегистрирован третий компонент противовирусной терапии хронического гепатита С – ингибитор протеазы Боцепревивр;
- с 2012 года стало доступным исследование полиморфизма гена интерлейкина 28В;
- обсуждается вопрос проведения в 2013 году Конгресса гепатологов стран СНГ под эгидой и при поддержке Европейской ассоциации по изучению печени.

Дальнейшее развитие гепатологии в Казахстане видится на основе тесного взаимодействия гастроэнтерологов, инфекционистов, хирургов, онкологов, эндоскопистов, интервенционных радиологов, морфологов на базе специализированных мультидисциплинарных гепатологических центров, оказывающих медицинскую помощь и проводящих научные изыскания по всему спектру острых и хронических заболеваний печени с выделением в перспективе данного направления в отдельную специальность, как это уже сделано во многих странах.

Список литературы:

1. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of liver Diseases. HEPATOLOGY, Vol. 54, No. 4, 2011: 1433-1444.
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1207–17.
3. Bacon, B.R., Bruno, S., Schiff, E.R., Kwo, P.Y., Buti M. and Pedicone, L. (2011) Predictors of sustained virologic response (SVR) among poor interferon (IFN) responders when boceprevir (BOC) is added to peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR). Hepatology 54 (Suppl.):376A.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al, for the HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364:1207–1217.
5. Brenndorfer ED, Brass A, Soderholm J, et al. Hepatitis C virus non-structural 3/4A protein interferes with intrahepatic interferon- γ production. Gut 2011; published online Aug 3, 2011. DOI:10.1136/gut.2010.232116.
6. Brian L Pearlman Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care www.thelancet.com/infection Published online May 29, 2012 DOI:10.1016/S1473-3099(12)70060-9.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011 vol. 55 j 245–264.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012 vol. 57 j 167–185.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012 vol. 57 j 399–420.
10. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012 vol. 56 j 908–943 921.
11. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I et al. High sustained virological response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alpha-2a/ribavirin. [Abstract]. J. Hepatol. 54(Suppl. 1), S541 (2011).
12. Flint, M., Mullen, S., Deatly, A.M., Chen, W., Miller, L.Z., Ralston, R. et al. (2009) Selection and characterization of hepatitis C virus replicons dually resistant to the polymerase and protease inhibitors HCV-796 and boceprevir (SCH 503034). Antimicrob Agents Chemother 53: 401–411.
13. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al.; for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416.
15. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej NH, Muir AT, Adda N, et al. Telaprevir substantially improves SVR rates across all IL28b genotypes in the advanced trial. J Hepatol 2011;54:S1369.
16. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al, on behalf of the SPRINT-1 Investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2010;376:705–716.
17. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M, et al. 60th Annual Meeting of the AASLD; October 30 - November 3, 2009; Boston, Massachusetts. Abstract 91.
18. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al, for the SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364:1195–1206.
19. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study [Abstract LB-2]. HEPATOLOGY 2010;52:401A.
20. Trembling P M, Tanwar S, Dusheiko G M. Boceprevir: an oral protease inhibitor for the treatment of chronic HCV infection. Anti Infect. Ther. 10(3), 269–279 (2012)
21. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364: 2417-2428.
22. Виктрелис Инструкция по применению в Республике Казахстан, 2012 г.

Обновленные данные по лечению хронического вирусного гепатита С генотипа 1:

рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



Marc G. Ghany, David R. Nelson, Doris B. Strader,
David L. Thomas, and Leonard B. Seeff

Данные практические рекомендации были одобрены Американской Ассоциацией по изучению заболеваний печени (ААИЗП) и рекомендованы Американским Обществом Инфекционистов, Американской Коллегией Гастроэнтерологов и Национальным Круглым Столом по вирусным гепатитам.

Преамбула

Данные рекомендации представляют собой методику, подкрепленную данными проведенных исследований. Они основаны на: (1) формальной оценке и анализе недавно опубликованных в мировой литературе данных по этому вопросу (найденных в базе MED-LINE до июня 2011 г.); (2) руководстве по оценке врачебной практики и разработке практических рекомендаций Американской коллегии врачей [1], (3) руководящих принципах разработки рекомендаций, включая Политику в области разработки и применения практических рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (ААИЗП) [2] и (4) опыте авторов в отношении гепатита С.

Данные рекомендации, предназначенные для применения врачами, описывают предпочтительные методы диагностики, лечения и аспекты профилактики. Они намеренно сделаны гибкими, чтоб отличаться от стандартов лечения, представляющих собой не допускающие изменения методики, которых необходимо придерживаться в любом случае. Конкретные рекомендации основаны на опубликованной информации по данному вопросу. Для более полной характеристики качества доказательств в пользу рекомендации Комитет по практическим рекомендациям ААИЗП требует указания и передачи с рекомендациями класса (отражающего соотношение пользы и риска) и уровня (оценивающего эффективность или достоверность) (таблица 1, адаптирована из практических рекомендаций Американской

коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации) [3, 4].

Введение

Стандарт лечения (СЛ) для пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С (HCV) был представлен пегинтерфероном (ПегИФН) и рибавирином (РБВ). Эти препараты вводятся в течение 48 (HCV генотипов 1, 4, 5 и 6) или 24 недель (HCV генотипов 2 и 3), индуцируя устойчивый вирусологический ответ (УВО) у 40-50% пациентов, инфицированных генотипом 1 и более 80% у пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3 [5, 7]. После достижения УВО ассоциируется с длительным клиренсом инфекции HCV, который считается вирусологическим «излечением», а также снижением заболеваемости и смертности [8, 10].

С момента последнего обновления рекомендаций были достигнуты два крупных успеха в лечении хронического гепатита С (СНС), которые изменили оптимальные режимы лечения хронической инфекции HCV генотипа 1: разработка противовирусных препаратов прямого действия (АПП) [11-17] и идентификация нескольких одиночных нуклеотидных полиморфизмов, связанных со спонтанным и вызванным лечением клиренсом инфекции HCV [18, 19]. Несмотря на то что ПегИФН и РБВ остаются жизненно важными компонентами терапии, появление АПП привело к значительному улучшению уровней УВО и выбору сокращенной терапии у многих пациентов с хроническим HCV генотипа 1. Поэтому не-

Уважаемые коллеги! Рекомендации представлены в целях ознакомления с основными принципами проведения противовирусной терапии гепатита С генотипа 1. Применение новых противовирусных препаратов прямого действия требует высокой квалификации врача. Данные рекомендации внедрены в практику в США и странах Европы, но не могут быть незамедлительно применены в Казахстане.

Таблица 1. Система оценки рекомендаций

Классификация	Описание
Класс 1	Состояния, для которых имеются данные и/или единое мнение по тому, что данная процедура диагностической оценки или лечения благоприятна, полезна и эффективна
Класс 2	Состояния, для которых имеются противоречивые данные и/или расхождение во мнениях о полезности/эффективности диагностической оценки, процедуры или лечения
Класс 2a	Значение данных/мнений склоняется в пользу полезности/эффективности
Класс 2b	Полезность/Эффективность в меньшей степени определена доказательными данными/мнением
Класс 3	Состояния, для которых имеются данные и/или единое мнение о том, что диагностическая оценка/процедура/лечение не полезна/неэффективна, а в некоторых случаях может быть вредной
Уровень данных	Описание
Уровень А	Данные, полученные из многочисленных рандомизированных клинических испытаний или мета-анализов
Уровень В	Данные, полученные из одного рандомизированного клинического испытания или нерандомизированных испытаний
Уровень С	Исключительно согласованное мнение специалистов, клинические наблюдения или стандарт лечения

обходима проверка рекомендаций по лечению, но на основе данных, которых в настоящее время еще недостаточно. Соответственно этому, может потребоваться пересмотр некоторых рекомендаций по мере получения дополнительных данных. В этих рекомендациях рассматривается вопрос о том, какое лечение хронической инфекции гепатита С генотипа 1 сейчас является оптимальным, но не решение проблемы приоритета выбора пациентов для лечения или лечения особых популяций населения.

Антивирусные препараты прямого действия

В жизненном цикле вирусов существуют несколько этапов, которые являются потенциальными фармакологическими мишенями. В настоящее время для лечения ХГС разрабатываются ряд соединений, охватывающих не менее пяти различных классов лекарственных средств. На сегодняшний день только ингибиторы сериновой протеазы неструктурированного белка 3/4А (NS3/4А) вируса гепатита С были одобрены Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (УПЛПП).

Ингибиторы протеаз

Сериновая протеаза NS3/4А необходима для репликации РНК и сборки вириона. Два ингибитора сериновой протеазы NS3/4А, боцепревир (БОЦ) и телапревир (ТВР) продемонстрировали мощное подавление репликации HCV генотипа 1 и значительное улучшение показателей частоты УВО у пациентов, не получавших и получавших лечение в прошлом [12,13,16,17]. Ограниченное исследование фазы 2 показало, что ТВР активен также в отношении HCV генотипа 2, но не действует на генотип 3 [20]. Что касается БОЦ, то существуют

ограниченные сведения, свидетельствующие, что он тоже активен в отношении HCV генотипа 2, а также и генотипа 3 [21]. Однако в настоящее время ни один препарат не должен применяться для лечения пациентов с HCV генотипов 2 или 3, а при введении в качестве монотерапии каждый ингибитор протеазы быстро выбирает варианты резистентности, что приводит к вирусологической неэффективности. Комбинирование ИП с ПегИФН и РБВ ограничивает выбор вариантов резистентности и улучшает противовирусный ответ [15].

Пациенты, никогда ранее не получавшие терапию (ранее нелеченные пациенты)

Боцепревир. В исследовании SPRINT-2 проведен анализ БОЦ в двух когортах ранее нелеченных пациентов: белокожие и чернокожие американцы [12]. Количество пациентов в чернокожей когорте, по сравнению с когортой белокожих, было небольшим и, возможно, недостаточным для обеспечения надлежащей оценки подлинного ответа в данной популяции. Все пациенты сначала получали ПегИФН альфа-2b и рассчитанный по массе РБВ в качестве вводной терапии в течение 4 недель, после чего следовал один из трех режимов лечения: (1) БОЦ, ПегИФН и РБВ, которые вводились в течение 24 недель, если на 8-й неделе исследований (4-й неделе тройной терапии) уровень РНК HCV не обнаружился (как указано в листке-вкладыше, <10-15 МЕ/мл), что в дальнейшем именовалась терапией, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа (ЗВО); если же, однако, РНК HCV определялась при каждом визите с 8-й недели по 24-ю (но не включая ее) (другими словами, наблюдался медленный вирусологический ответ), БОЦ отменялся и пациент получал стандартную терапию еще в течение 20 недель; (2) БОЦ, ПегИФН и РБВ, ко-

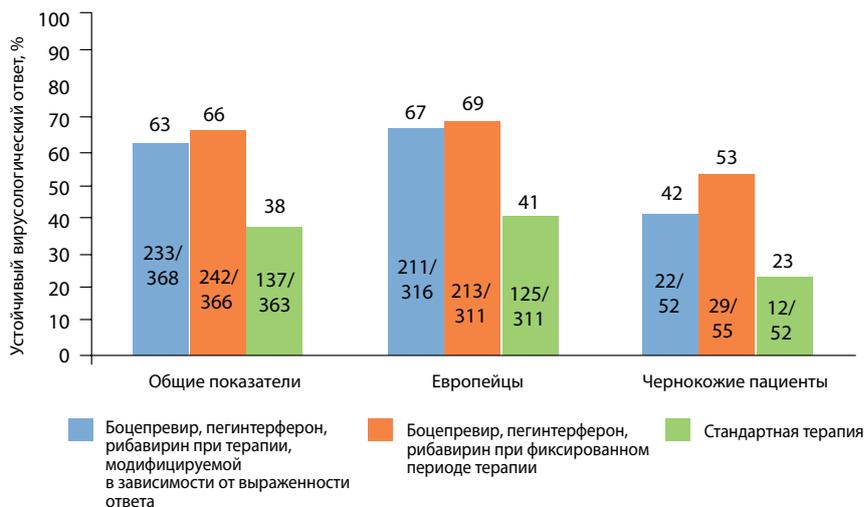


Рисунок 1. Показатели устойчивого вирусологического ответа, в целом и в зависимости от расовой принадлежности пациентов, для пациентов, ранее не получавших лечения, с генотипом 1 хронической инфекции ВГС: боцепревир плюс, пегинтерферон и рибавирин в сравнении со стандартной терапией. Все пациенты сначала принимали пегинтерферон и рибавирин в течение 4 недель в качестве вводной терапии, затем их перевели на одну из трех схем лечения: (1) боцепревир/пегинтерферон/рибавирин в качестве терапии, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа – лечение тремя препаратами в течение 24 недель при условии, что с 8 по 24 неделю уровень РНК ВГС будет отрицательным; пациенты, у которых уровень РНК ВГС оставался положительным между 8 и 24 неделями, получали дополнительно стандартное лечение в течение 20 недель; (2) прием боцепревира/пегинтерферона/рибавирина в течение фиксированного периода времени – лечение тремя препаратами в течение фиксированного периода (44 недели); и (3) стандартное лечение – прием пегинтерферона и рибавирина в дозе, рассчитываемой в зависимости от веса пациента, в течение 48 недель [12].

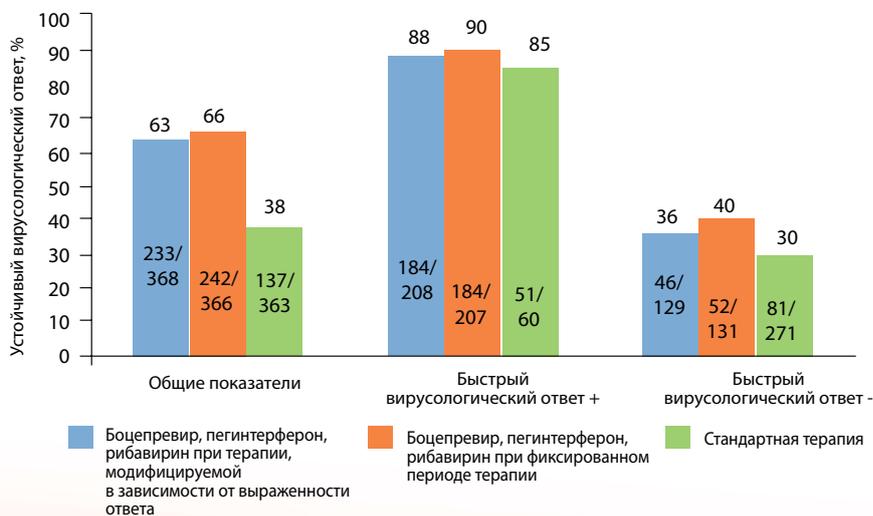


Рисунок 2. Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО), общего и основанного на быстром вирусологическом ответе, (НРВ, не определяемая РНК HCV на 8-й неделе [4-й неделе тройной терапии]) у ранее не леченных пациентов с HCV генотипа 1: боцепревир (БОЦ) плюс пегинтерферон (ПегИФН) по сравнению со стандартной терапией (СЛ). Все пациенты сначала проходили терапию ПегИФН+РБВ в течение 4 недель в качестве вводной терапии, после которой следовал один из трех режимов лечения: (1) БОЦ/ПегИФН/РБВ ЗВО – пациенты, достигшие НРВ (неопределяемая РНК HCV на 8-й неделе [4-й неделе тройной терапии]) продолжали лечение еще 24 недели (ЗВО – терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа); если НРВ не развивался, тройная терапия продолжалась до 28 недель, после чего следовала стандартная терапия в течение 20 недель. СЛ включала ПегИФН и РБВ, принимаемые в течение 48 недель [12]. Следует заметить, что общее количество НРВ-позитивных и НРВ-негативных пациентов не эквивалентно общему количеству зарегистрированных пациентов, возможно из-за отсутствия значений РНК HCV на 8-й неделе.

которые вводились в течение фиксированного срока – 44 недели; и (3) только ПегИФН альфа-2b и рассчитанный по массе РБВ, которые вводились дополнительные 44 недели, что представляло стандарт лечения (СЛ) [12]. Дозу БОЦ (800 мг) пациенты принимали перорально три раза в день вместе с едой. Общие показатели частоты УВО были выше в группе БОЦ (63% и 66%, соответственно), чем в группе СЛ (38%), но отличались в зависимости от расы (рис. 1). Показатели УВО среди белых пациентов составляли 67% в группе ЗВО, 69% в группе фиксированной длительности и 41% в группе стандартной терапии, соответственно [12]. У пациентов черной расы показатели УВО составляли 42% в группе ЗВО, 53% в группе фиксированной длительности и 23% в группе стандартной терапии, соответственно (рис. 1) [12]. Всего 54% белых реципиентов БОЦ показали быстрый вирусологический ответ (НРВ; неопределяемая РНК HCV, <10-15 МЕ/мл на 8-й неделе, такой интервал выбран из-за 4-недельной вводной терапии). С другой стороны, только 20% чернокожих реципиентов БОЦ продемонстрировали НРВ. Независимо от расы, у пациентов, которые стали РНК HCV-негативными на 8-й неделе (~57% в группах БОЦ и 17% в группе СЛ), показатели УВО составляли 88% в группе ЗВО, 90% в группе фиксированной длительности и 85% в группе стандартной терапии (СЛ), по сравнению с показателями УВО 36%, 40% и 30%, соответственно, если РНК HCV все еще обнаруживалась на 8-й неделе (рис. 2) [12].

При анализе по подгруппам показатели УВО были выше в режимах с использованием БОЦ по всем переменным величинам предварительного лечения, которые были определены в прошлых исследованиях как влияющие на ответ на стандартную терапию, включая повышенный фиброз, расу и высокую нагруз-

Таблица 2. Сравнение ИП в комбинации с пегинтерфероном альфа (ПегИФН) и рибавирином (РБВ) у ранее не леченных пациентов

Переменная	Боцепревир (БОЦ) [12]	Телапревир (ТВР) [16]
Дизайн исследования	РКТ	РКТ
4-недельная вводная терапия ПегИФН/РБВ	Да	Нет
Длительность тройной терапии	24 или 44 недели в комбинации с ПегИФН /РБВ*	12 недель с последующими 12 или 36 неделями терапии ПегИФН/РБВ+
Терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа (ЗВО)	Да	Да
Пригодность для терапии, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа (%)	44	58
УВО (%)	БОЦ44/PR: 66	T8PR: 69
	БОЦ/PR/ЗВО: 63	T12PR: 75
	СЛ: 38	СЛ: 44
Завершение ответа на лечение (%)	БОЦ44/PR: 76	T8PR: 81
	БОЦ/PR/ЗВО: 71	T12PR: 87
	СЛ: 53	СЛ: 63
Рецидив (%)	БОЦ44/PR: 9	T8PR: 9
	БОЦ/PR/ЗВО: 9	T12PR: 9
	СЛ: 22	СЛ: 28
Резистентность, появившаяся во время лечения (%)	16	12
Нежелательные явления, чаще встречающиеся в группе тройной терапии по сравнению с СЛ	Анемия, дисгевзия	Сыпь, анемия, кожный зуд, тошнота, диарея
Нежелательные явления, приводящие к отмене терапии (%)	NA	12

NA - отсутствуют; PR – пегинтерферон плюс рибавирин; РКТ – рандомизированные, контролируемые исследования; СЛ – стандарт лечения; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

*Все пациенты сначала проходили терапию ПегИФН альфа-2b и рассчитанным по массе РБВ в течение 4 недель в качестве вводной терапии, после которой следовал один из трех режимов лечения: (1) БОЦ/PR/ЗВО: БОЦ, ПегИФН и РБВ, которые вводились в течение 24 недель, при условии, что уровень РНК HCV был неопределяемым на 8-й неделе (4-й неделе тройной терапии) (как указано в листке-вкладыше, <10-15 МЕ/мл), что в дальнейшем именовалось терапией, модифицируемой в зависимости от выраженности ответа (ЗВО); если же, однако, РНК HCV определялась при каждом визите с 8-й недели по 24-ю (но не включая ее) (другими словами, наблюдался медленный вирусологический ответ), БОЦ отменялся и пациент получал стандартную терапию дополнительные 20 недель; (2) БОЦ44/PR: БОЦ, ПегИФН и РБВ, которые вводились в течение фиксированного срока - 44 недели; и (3) СЛ: только ПегИФН альфа-2b и рассчитанный по массе РБВ, которые вводились дополнительные 44 недели

†Телапревир (ТВР) плюс пегинтерферон и рибавирин (PR) в течение 8 (T8PR) или 12 (T12PR) недель по сравнению со стандартным лечением (СЛ). Пациенты в группах T8PR и T12PR, достигшие расширенного быстрого вирусологического ответа (rНРВ) – который для данного препарата выражался в неопределяемых уровнях РНК HCV (<10-15 МЕ/мл) на 4-й и 12-й неделе – прекратили терапию на 24-й неделе, тогда как пациенты, не достигшие rНРВ, получали ПегИФН и РБВ в общем 48 недель. Все пациенты в контрольной группе получали терапию ПегИФН и РБВ в течение 48 недель.

ку вирусом HCV при предварительном лечении. Кроме того, показатель УВО в подгруппах был аналогичным в группе ЗВО и группе фиксированной длительности, поэтому ААИЗП и УППЛП поддерживают использование ЗВО для ранее нелеченых пациентов без цирроза. УППЛП рекомендует применять ЗВО для пациентов с компенсированным циррозом, однако такая рекомендация основывается на ограниченных данных и требует

дальнейшего изучения. Примечательно, что если вирусологический ответ не удовлетворяет критериям для ЗВО, мы имеем медленный вирусологический ответ. УППЛП рекомендует (на основании модели) тройную терапию в течение 32 недель, которой предшествует стандартная терапия в течение 4 недель, после чего следует терапия только ПегИФН и РБВ в течение 12 недель; стратегия, которая отличается от дизайна исследования

фазы 3. Все виды терапии необходимо отменить, если уровень РНК HCV составляет >100 МЕ/мл на 12-й неделе или >10-15 МЕ/мл на 24 неделе.

Телатревир. Два исследования 3 фазы оценивали эффективность ТВР в комбинации с ПегИФН альфа-2а и РБВ у ранее нелеченых пациентов с хронической инфекцией HCV генотипа 1 [16, 22]. Чернокожие пациенты входили в исследование, но не в виде отдельной когорты и количество их было недостаточным для надлежащей оценки подлинного ответа в данной популяции. В исследовании ADVANCE пациенты получали терапию ТВР вместе с ПегИФН и РБВ в течение 8 (Т8PR) или 12 (Т12PR) недель, после чего следовала терапия только ПегИФН и РБВ по системе модификации в зависимости от выраженности ответа на лечение [16]. Доза ТВР составляла 750 мг и принималась перораль-

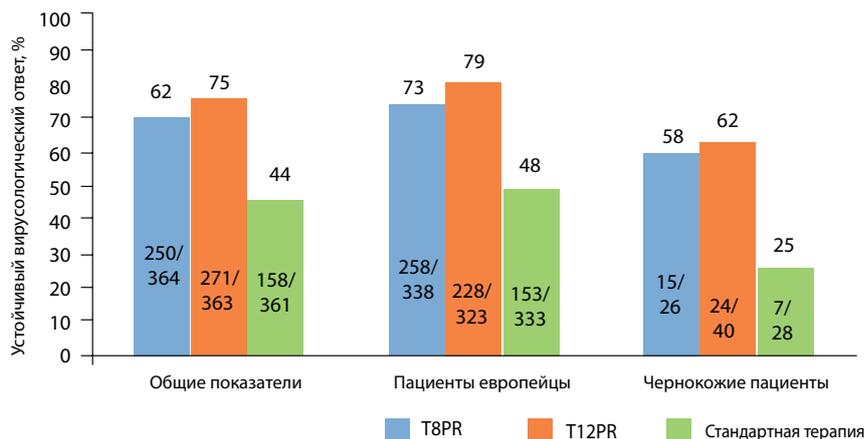


Рисунок 3. Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО), общий и отдельно по расам, у ранее нелеченых пациентов с HCV генотипа 1: телатревир (ТВР) плюс пегинтерферон и рибавирин (PR) в течение 8 (Т8PR) или 12 (Т12PR) недель по сравнению со стандартной терапией (СТ). Пациенты в группах тройной терапии, у которых развился рНРВ (расширенный быстрый вирусологический ответ, который для данного препарата выражался в неопределяемых уровнях РНК HCV (на 4-й и 12-й неделе) прекратили терапию на 24-й неделе (терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа, ЗВО); если рНРВ не развивался, терапия продолжалась до 48 недель. Стандартная терапия (СТ) состояла из ПегИФН и РБВ, вводимых в течение 48 недель [16].

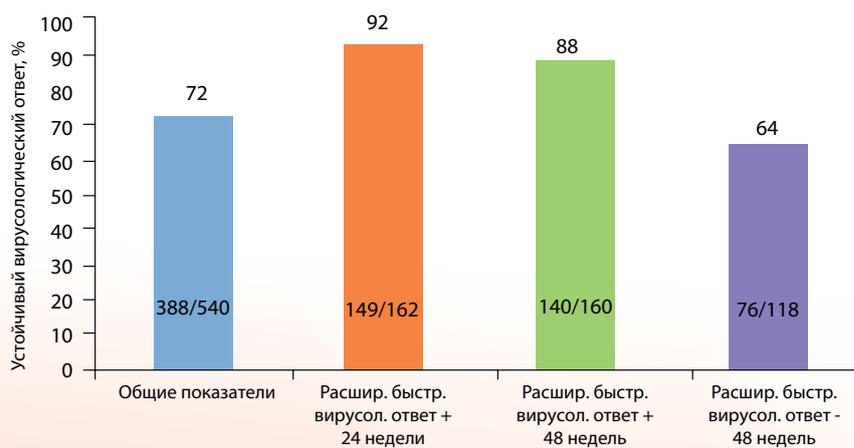


Рисунок 4. Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении ранее нелеченых пациентов с HCV генотипа 1: результаты по терапии телатревиrom (ТВР) плюс пегинтерфероном и рибавирином (PR), общие и среди пациентов, которые достигли или не достигли рНРВ (расширенного быстрого вирусологического ответа; не обнаруживаемая РНК HCV на 4-й и 12-й неделе). Пациенты, достигшие рНРВ, были рандомизированы на 20-й неделе для прохождения стандартной терапии в течение дополнительных 4 или 28 недель; пациенты, у которых не развился рНРВ, не были рандомизированы и все получали стандартную терапию в течение 24 недель [22].

но каждые 8 часов вместе с едой (в частности, с жирной). Пациенты в группах Т8PR и Т12PR, достигшие расширенного быстрого вирусологического ответа (рНРВ) – который для данного препарата выражался в неопределяемых уровнях РНК HCV (<10-15 МЕ/мл) на 4-й и 12-й неделе – прекратили терапию на 24-й неделе, тогда как пациенты, не достигшие рНРВ, получали ПегИФН и РБВ в общем 48 недель. Все пациенты контрольной группы получали лечение ПегИФН и РБВ в течение 48 недель. Общие показатели УВО среди пациентов в группах Т8PR и Т12PR составляли 69% и 75%, соответственно [16], по сравнению с показателем 44% в контрольной группе (табл. 2 и рис. 3). Используя метод ЗВО, 58% и 57% пациентов в группах Т12PR и Т8PR, соответственно, достигли рНРВ, 89% и 83% из которых достигли УВО в конечном счете [16]. Таким образом, развитие рНРВ является самым значительным прогностическим фактором того, что УВО будет иметь место.

Показатели УВО были выше в режимах с использованием ТВР по сравнению со стандартной терапией у пациентов с характеристиками болезни, которые ранее связывались с более слабым ответом на терапию по СТ. Хотя несколько чернокожих пациентов и другие популяции пациентов, трудно поддающихся лечению, были включены в исследование ТВР фазы 3, улучшение показателя УВО наблюдалось независимо от расовой и этнической принадлежности или от степени фиброза печени. Что касается расы, то лечение с применением ТВР значительно улучшало показатели УВО у чернокожих пациентов (Т8PR, 58% и Т12PR, 62%), по сравнению с показателями УВО, достигнутыми у пациентов, проходивших стандартную терапию (25%) (рис. 3). Кроме того, показатель УВО был >80% у чернокожих пациентов, достигших рНРВ при терапии с применением ТВР. Всего 62% пациентов в группе Т12PR и 53%

в группе T8PR с далеко зашедшей стадией фиброза достигли УВО, этот показатель улучшился до >80% у пациентов с рНРВ. В группе T12PR влияние высокой вирусной нагрузки на показатели УВО по сравнению с низкой нагрузкой (>800000 или <800000 МЕ/мл) было минимальным; показатель УВО составлял 74% у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, у пациентов с низкой вирусной нагрузкой 78%.

В исследовании ILLUMINATE проводилось определение эффективности ЗВО у пациентов с рНРВ. Первые 12 недель все пациенты получали тройную терапию на базе ТВР, после которой проходили лечение только ПегИФН и РБВ [22]. Те пациенты, которые достигли рНРВ, были рандомизированы на 20-й неделе для получения ПегИФН и РБВ в течение дополнительных 4 или 28 недель, тогда как пациенты, не достигшие рНРВ, не рандомизировались и получали ПегИФН и РБВ в течение дополнительных 28 недель. Общий показатель частоты УВО для всех пациентов составил 72% (рис. 4), аналогичный показатель – до 75%, наблюдался в исследовании ADVANCE [22]. Среди 65% пациентов, не достигших рНРВ и получавших ПегИФН и РБВ в течение дополнительных 4 или 28 недель, показатели частоты УВО составляли 92% и 88%, соответственно (рис. 4). В противоположность этому, показатель УВО у пациентов, которые не достигли рНРВ, составлял всего 64% [22]. Эти данные дают возможность предположить, что стратегия модификации лечения в зависимости от выраженности ответа на основании рНРВ позволяет сократить длительность терапии без риска ухудшения показателя УВО и подходит для двух третей пациентов с хронической инфекцией HCV генотипа 1. Однако использование ЗВО не подходит для пациентов с циррозом печени, но в настоящее время недостаточно данных для проведения терапии в этой сложной популяции. Терапия должна быть прекращена у всех пациентов, если уровни РНК HCV составляют $\geq 1,000$ МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе и/или $>10-15$ МЕ/мл на 24-й неделе.

Рекомендации:

1. Оптимальной терапией для хронического HCV генотипа 1 является использование боцепревира или теллапревира в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином (класс 1, уровень А).

2. Боцепревив и теллапревив не должны использоваться без пегинтерферона альфа и рассчитанного по массе тела рибавирина (класс 1, уровень А).

Для лечения ранее нелеченых пациентов:

3. Рекомендуемая доза боцепревира 800 мг вводится одновременно с приемом пищи три раза в день (каждые 7–9 часов) вместе с пегинтерфероном альфа и рассчитанным по массе тела рибавирином в течение 24–44 недель, чему предшествует 4 недели вводной терапии только пегинтерфероном альфа и рибавирином (класс 1, уровень А).

4. Пациентам без цирроза, получающим терапию боцепревивом, пегинтерфероном и рибавирином, ко-

торой предшествует 4-недельная вводная терапия пегинтерфероном и рибавирином, и уровень РНК HCV у которых не обнаруживается на 8-й и 24-й неделе, можно сократить период лечения в общей сложности до 28 недель (4 недели вводная терапия пегинтерфероном и рибавирином и 24 недели тройной терапии) (класс 2а, уровень В).

5. Лечение всеми тремя препаратами (боцепревивом, пегинтерфероном и рибавирином) должно быть прекращено, если уровень РНК HCV составляет более >100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения или обнаруживается на 24-й неделе лечения (класс 2а, уровень В).

6. Рекомендованная доза теллапревира 750 мг принимается одновременно с приемом пищи (не с низким содержанием жиров) три раза в день (каждые 7–9 часов) вместе с пегинтерфероном альфа и рассчитанным по массе тела рибавирином в течение 12 недель, после чего в течение дополнительных 12–36 недель принимается пегинтерферон альфа и рибавирин (класс 1, уровень А).

7. Пациентам без цирроза, получающим терапию теллапревивом, пегинтерфероном и рибавирином, уровни РНК HCV у которых не обнаруживаются на 4-й и 12-й неделе, можно сократить длительность терапии до 24 недель (класс 2а, уровень А).

8. Пациенты с циррозом, принимающие боцепревив или теллапревив в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином, должны получать терапию в течение 48 недель (класс 2b, уровень В).

9. Лечение всеми тремя препаратами (теллапревивом, пегинтерфероном альфа и рибавирином) должно быть прекращено, если уровень РНК HCV составляет $>1,000$ МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе лечения и/или обнаруживается на 24-й неделе (класс 2а, уровень В).

Пациенты, ранее получавшие терапию

Для лиц, получавших ранее терапию от ХГС, но лечение которых было неэффективным, определены три категории. **Нон-респондеры** (не ответившие на терапию) – лица, у которых уровень РНК HCV не снизился более чем на 2 log МЕ/мл на 12-й неделе лечения; **частичные респондеры** (пациенты, частично ответившие на терапию) – лица, у которых уровень РНК HCV снизился более чем на 2 log МЕ/мл на 12-й неделе лечения, но все еще обнаруживался на 24-й неделе лечения; **и пациенты с рецидивом** – лица, у которых РНК HCV перестала обнаруживаться во время лечения, но после окончания лечения появилась снова. Принимая во внимание данные категории, исследования фазы 3 проводились также у пациентов с хронической инфекцией HCV генотипа 1, принимавших лечение БОЦ и ТВР в комбинации с ПегИФН и РБВ. Дизайн исследования БОЦ включал 4-недельную вводную фазу приема ПегИФН и РБВ и сравнивал тройную терапию, модифицируемую в зависимости от выраженности ответа (БОЦ плюс ПегИФН и РБВ в течение 32 недель; пациенты с обнаруживаемым уровнем РНК HCV на 8-й неделе по-

Таблица 3. Сравнение ИП в комбинации с пегинтерфероном альфа (ПегИФН) и рибавирином (РБВ) у пациентов, получавших терапию ранее

Переменная	Боцепревир (БОЦ) [13]	Телапревир (ТВР)[17]
Дизайн исследования	РКТ	РКТ
4-недельная вводная терапия ПегИФН/РБВ	Да	Да/Нет*
Продолжительность периода тройной терапии	32 или 44 недели в комбинации с ПегИФН и РБВ**	12 недель, затем 36 недель ПегИФН и РБВ***
Терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа (ЗВО)	Да	Нет
Пригодность для ЗВО (%)	46	NA
Ответ на терапию ПегИФН/РБВ в прошлом (%)		
Пациент с рецидивом	64	53
Частичный респондер	36	19
Нон-респондер	NA	28
Эффективность, СВО (%)		
Пациент с рецидивом	БОЦ/PR48: 75	T12/PR48: 83
	БОЦ/ЗВО: 69	LI-T12/PR48: 88
	PR48: 29	PR48: 24
Частичный респондер	БОЦ/PR48: 52	T12/PR48: 59
	БОЦ/ЗВО: 40	LI-T12/PR48: 54
	PR48: 7	PR48: 15
Нон-респондер	NA	T12/PR48: 29
		LI-T12/PR48: 33
		PR48: 5
Общее количество рецидивов, (%)	12-15	NA
Пациент с рецидивом	NA	T12/PR48: 7
		LI-T12/PR48: 7
		PR48: 65
Частичный респондер	NA	T12/PR48: 21
		LI-T12/PR48: 25
		PR48: 0
Нон-респондер	NA	T12/PR48: 27
		LI-T12/PR48: 25
		PR48: 60
Побочные явления		
Прекращение терапии (%)	8-12	NA
SAE (%)	10-14	11-15
Наиболее частые побочные явления в группе тройной терапии	Анемия, дисгевзия	Сыпь, анемия, зуд, тошнота, диарея

лучали стандартную терапию СЛ дополнительно 12 недель), и тройную терапию в течение фиксированного периода 44 недели (всего 48 недель терапии) со стандартной терапией (СЛ) [13]. Дизайн исследования ТВР включал три группы: в первой группе пациенты получали тройную терапию в течение 12 недель, после чего следовала стандартная терапия в течение 36 недель; во второй группе пациенты получали вводное стандартное лечение в течение 4 недель, затем тройную терапию в течение 12 недель и, наконец, стандартную терапию в течение 32 недель; третья группа получала стандартную терапию в течение 48 недель [17]. В обоих исследованиях УВО возникал значительно чаще у пациентов, получавших тройную терапию, чем у тех, кто получал стандартную терапию. В исследовании БОЦ (RESPOND-2), частота УВО составляла 66% и 59% в двух группах тройной терапии по сравнению с 21% в контрольной группе, пациенты с рецидивом в прошлом достигали УВО чаще (75% и 69%, соответ-

NA – отсутствует; PR – пегинтерферон плюс рибавирин; РКТ – рандомизированное контролируемое исследование; SAE – серьезное нежелательное явление; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

*Группа с вводной терапией была включена в повторное исследование теллапревира, но УПП/П утвердило схемы, не включающие вводную стратегию.

+Дизайн исследования БОЦ включал 4-недельную вводную фазу ПегИФН и РБВ и сравнивал тройную терапию, модифицируемую в зависимости от выраженности ответа, и тройную терапию фиксированной продолжительности (44 недели) с терапией пегинтерфероном и рибавирином. Пациенты, проходившие терапию БОЦ/ЗВО, модифицируемую в зависимости от выраженности ответа, и достигшие рНРВ (не обнаруживаемая РНК HCV на 8-й неделе [4-й неделе тройной терапии]) получали ее дополнительные 24 недели (всего 32 недели терапии). Если рНРВ не достигался, но РНК не обнаруживалась и на 12-й неделе, БОЦ отменялся на 32-й неделе и пациенты получали стандартное лечение еще 12 недель (всего 48 недель терапии). БОЦ/PR48: 4-недельная вводная терапия пегинтерфероном и рибавирином, после которой следовала тройная терапия в течение фиксированного периода 44 недели; PR48: ПегИФН и РБВ принимались в течение 48 недель.

++Телапревир (ТВР) плюс пегинтерферон и рибавирин (PR) принимались с вводной 4-недельной стандартной терапией и без нее и сравнивались со стандартной терапией (СЛ). T12/PR48: ТВР принимался 12 недель, после чего 36 недель принимались пегинтерферон и рибавирин; LI-T12/PR48: пегинтерферон и рибавирин принимались 4 недели, затем 12 недель принимался ТВР плюс пегинтерферон и рибавирин, а после этого 32 недели принимался пегинтерферон и рибавирин; PR48: пегинтерферон и рибавирин принимались в течение 48 недель

ственно), чем частичные респондеры (52% и 40%, соответственно) в сравнении с показателями, достигнутыми в группе стандартной терапии (29% и 7%, соответственно); не-респондеры были исключены из данного исследования (табл. 3 и рис. 5) [13]. Аналогично, показатели УВО в исследовании ТВР (REALIZE) составляли 64% и 66% в группах, использующих ТВР (83% и 88% у пациентов с рецидивом, 59% и 54% у частичных респондеров, 29% и 33% у не-респондеров), и 17% в контрольной группе (24% у пациентов с рецидивом, 15% у частичных респондеров и 5% у не-респондеров) (рис. 6) [17]. Таким образом, ответ на режимы тройной терапии в обоих исследованиях БОЦ и ТВР зависел от результата предшествующего лечения ПегИФН и РБВ, что подчеркивает важность просмотра старых медицинских карт для документирования ответа на предыдущее лечение. В исследовании БОЦ частота УВО была выше у пациентов с рецидивом, чем у частичных респондеров. В исследованиях ТВР также самый высокий показатель УВО наблюдался у пациентов с рецидивом в прошлом, более низкий – у частичных респондеров и самый низкий – у не-респондеров (определяемых как пациенты, снижение уровня РНК HCV у которых при предыдущем лечении было $<2 \log_{10}$ на 12-й неделе) (табл. 3 и рис. 6) [17].

Таким образом, решение о повторном лечении пациентов должно зависеть от их ответа на предыдущее лечение ПегИФН и РБВ, а также от причин его неэффективности, таких как неадекватная доза препарата или побочные эффекты. Для пациентов с рецидивом или частичных респондеров может ожидать относительно высокий показатель УВО при повторном лечении по тройным PI-содержащим схемам и должны быть рассмотрены кандидаты для повторного лечения. Решение по повторному лечению не-респондеров должно быть

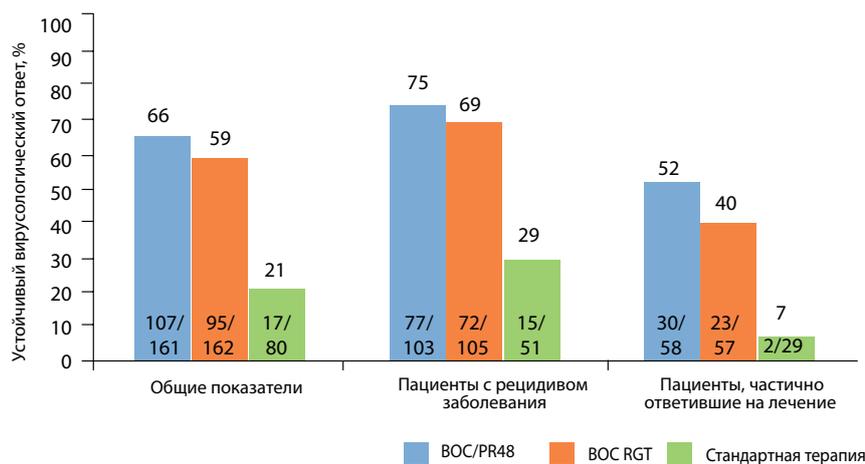


Рисунок 5. Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО), общие и у пациентов с рецидивом и частичных респондеров, в терапии применявшейся для пациентов с хронической инфекцией HCV генотипа 1, уже проходивших лечение ранее: Боцпревир (БОЦ) плюс пегинтерферон и рибавирин (PR) по сравнению со стандартной терапией (СТ). Все пациенты сначала проходили вводную терапию ПегИФН и РБВ в течение 4 недель, после которой следовала одна из следующих схем лечения: (1) Тройная терапия БОЦ/PR48 в течение 44 недель. (2) Тройная терапия БОЦ 3ВО в течение 32 недель, если был достигнут рНРВ (РНК HCV не определялась на 8-й и 12-й неделе). Если рНРВ не был достигнут, но РНК HCV не определялась на 12-й неделе, БОЦ отменялся на 32-й неделе и пациенты получали стандартную терапию еще 12 недель (всего 48 недель терапии). (3) Стандартная терапия, состоящая из ПегИФН и РБВ, принимавшихся в течение 48 недель [13].

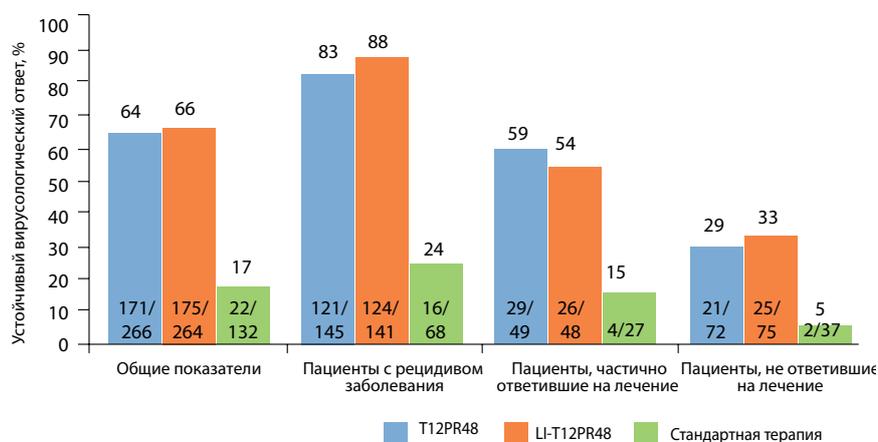


Рисунок 6. Показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО), общего и среди пациентов с рецидивом, частичных и не-респондеров, у пациентов с хронической инфекцией гепатита С генотипа 1, уже лечившихся ранее. T12PR48: Телапревир (ТВР) плюс пегинтерферон и рибавирин (PR), принимавшиеся в течение 12 недель, после чего следовала терапия 36PR в течение 12 недель и терапия PR в течение 32 недель; СТ состояла из ПегИФН и РБВ, принимавшихся в течение 48 недель [17].

индивидуальным, особенно для пациентов с циррозом, поскольку менее одной трети не-респондеров в исследовании ТВР достигали УВО; сравнительных данных по БОЦ не существует, поскольку не-респондеры были исключены из лечения. Кроме того, у большинства не-респондеров развилась антивирусная устойчивость. Маркировка УППЛП, однако, указывает, что БОЦ можно использовать для не-респондеров, но при отсутствии окончательных данных фазы 3, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании БОЦ для не-респондеров до получения дополнительных подтверждающих данных. Соответственно, любая потенциальная польза для лечения не-респондеров должна соотноситься с риском развития антивирусной устойчивости и серьезных побочных эффектов, а также с высокой стоимостью терапии.

Терапия, модифицируемая в зависимости от достижения рНРВ, оценивалась для повторного применения в исследовании БОЦ. Сокращение длительности терапии со стандартных 48 до 36 недель у пациентов, получавших тройную терапию и достигших рНРВ (который для данного препарата определяется как негативная РНК HCV в промежутке между 8-й и 20-й неделями), не очень снижало показатель частоты УВО (59% для ЗВО и 66% для фиксированной продолжительности терапии) [13]. У пациентов с циррозом, однако, показатель УВО был статистически более низким у тех, кто получал ЗВО терапию, чем у тех, кто проходил полную терапию в течение 48 недель (35% и 77%, соответственно) [13]. Появление резистентности к БОЦ чаще встречалось у пациентов, слабо отвечавших на лечение интерфероном (уменьшение уровня РНК HCV <1 log) во время вводной фазы и проходивших терапию ЗВО, по сравнению с теми, кто продемонстрировал снижение уровня РНК HCV >1 log и лечился 48 недель (32% и 8%, соответственно) [13]. Сравнительных данных по ЗВО с использованием ТВР не существует. Однако показатели УВО практически одинаковые у пациентов с рецидивом и у ранее нелеченых пациентов, а экспозиция ТВР продолжалась 12 недель и в схеме ЗВО, и в схеме 48-недельного лечения. Соответственно, хотя и нет данных в поддержку рекомендации о том, что пациентов с рецидивом можно лечить ТВР по схеме ЗВО, УППЛП поддерживает такую рекомендацию, поскольку такие данные есть для БОЦ.

Значение вводной фазы терапии

В вопросе полезности вводной фазы существует некоторая неопределенность. Теоретически вводная фаза терапии ПегИФН и РБВ может улучшить эффективность лечения путем снижения уровней РНК HCV, что позволит стабилизировать уровни ПегИФН и РБВ при введении ингибиторов протеаз, тем самым снижая риск возникновения вирусологического прорыва или резистентности. Кроме того, вводная стратегия позволяет определить реакцию на интерферон и произвести оценку УВО в процессе лечения у пациентов, принимающих БОЦ или ТВР. Пациенты, чей ответ на интерферон является субоптимальным, что определялось по снижению уровня РНК HCV менее чем на 1 log во время 4-недельного вводного периода, имеют более низкие показатели УВО, чем у пациентов с хорошим ответом на IFN во время вводного периода [12]. Тем не менее, дополнительный прием БОЦ пациентами со слабым ответом во время вводной фазы приводит к значительному улучшению показателей УВО (28-38% по сравнению с 4%, когда ингибитор протеазы не добавлялся), поэтому слабый ответ во время вводной фазы не должен служить причиной отказа пациентам в доступе к терапии ингибиторами протеазы.

Непосредственное сравнение групп с вводной терапией и без нее в исследовании БОЦ фазы 2, не продемонстрировало значительной разницы показателей УВО для 28-недельной (56 и 54%) или 48-недельной

(75 и 67%) схемы с использованием вводной фазы или без нее, соответственно [11]. Сравнение данных во всех группах лечения исследований фазы 2 показало тенденцию повышения процента вирусологического прорыва у пациентов, лечившихся БОЦ без вводной фазы (9%) по сравнению с теми, кто получал вводную терапию, (4%) (P=0,06). Однако поскольку все данные фазы 3 основывались на схеме с вводной терапией, до тех пор пока не было противоположной информации, БОЦ должен использоваться с 4-недельной вводной фазой. Вводная стратегия не оценивалась в исследовании ТВР фазы 3 у ранее нелеченых пациентов, поэтому рекомендаций для этого препарата нет.

Рекомендации

для пациентов, получавших терапию ранее:

10. Повторное лечение боцепревирином или телапревирином вместе с пегинтерфероном альфа и рассчитанным по массе тела рибавирином можно рекомендовать для пациентов с рецидивом виремии или частичных респондеров после предыдущего курса лечения стандартным интерфероном альфа или пегинтерфероном альфа и/или рибавирином (класс 1, уровень А).

11. Повторное лечение телапревирином, вместе с пегинтерфероном альфа и рассчитанным по массе тела рибавирином, может использоваться для прежних нон-респондеров стандартной терапии интерфероном альфа или пегинтерфероном альфа и/или рассчитанным по массе рибавирином (класс 2b, уровень В).

12. Терапия, модифицированная в зависимости от выраженности ответа пациентов, получавших терапию ранее, использующая схемы на основе боцепревирира или телапревирира, может рассматриваться для пациентов с рецидивом (класс 2a, уровень В для боцепревирира; класс 2b, уровень С для телапревирира), для частичных респондеров (класс 2b, уровень В для боцепревирира; класс 3, уровень С для телапревирира), но не может быть рекомендована для нон-респондеров (класс 3, уровень С).

13. Пациентам, проходящим повторную терапию боцепревирином плюс пегинтерфероном альфа и рибавирином, у которых продолжает обнаруживаться РНК HCV >100 МЕ на 12-й неделе, должны быть отменены все виды терапии из-за высокой вероятности развития антивирусной резистентности (класс 1, уровень В).

14. Пациентам, проходящим повторную терапию телапревирином плюс пегинтерфероном альфа и рибавирином, у которых продолжает обнаруживаться РНК HCV >1,000 МЕ на 4-й или 12-й неделе, должны быть отменены все виды терапии из-за высокой вероятности развития антивирусной резистентности (класс 1, уровень В).

Нежелательные явления

Нежелательные явления чаще возникали у пациентов, которые лечились ИП, чем у тех, кто лечился

только ПегИФН и РБВ. В исследованиях БОЦ наиболее частыми нежелательными явлениями были анемия и дисгевзия, тогда как в исследованиях ТВР это были сыпь, анемия, зуд, тошнота и диарея, развивавшиеся чаще среди получавших терапию ТВР, чем у тех, кто получал стандартную терапию [12, 16]. В исследованиях ТВР фазы 3 сыпь разной степени серьезности отмечалась у 56% пациентов, лечившихся по схеме на основе ТВР, по сравнению с 32% пациентов, лечившихся по ПегИФН и РБВ [16]. Сыпь была типичной экзематозной и макулопапулезной по характеру и соответствовала кожному высыпанию, вызванному лекарственными средствами. У большинства пациентов сыпь была от умеренной до средней степени серьезности, но в 4% случаев была серьезной (охватывавшей >50% поверхности тела). Развитие сыпи повлекло за собой отмену ТВР в 6% случаев и отмену всей схемы в 1% случаев. Синдром Стивена Джонса или лекарственная кожная реакция с системными симптомами (DRESS) возникал у менее чем 1% субъектов, но чаще, как правило, наблюдался для других препаратов. Ответ сыпи на локальное или системное лечение кортикостероидами и пероральными антигистаминными средствами был неадекватен. Зуд обычно, но не всегда связанный с сыпью, отмечался примерно у 50% пациентов, получавших терапию ТВР [16].

Анемия развивалась у реципиентов обоих ИП. Падение гемоглобина ниже 10 г/дл (2-я степень токсичности) наблюдалось у 49% пациентов, лечившихся по схемам с БОЦ, по сравнению с 29% пациентов, лечившихся по стандартной схеме, несмотря на то что у 9% пациентов гемоглобин опустился ниже 8,5 г/дл (3-я степень токсичности) [12].

У пациентов, лечившихся T12PR, уровень гемоглобина менее 10 г/дл наблюдался у 36% субъектов по сравнению с 14% пациентов, получавших СЛ, а у 9% гемоглобин опустился ниже 8,5 г/дл [16]. Поскольку гематопоэтические факторы роста в исследованиях ТВР не рассматривались, процент прекращения лечения был на 5-6% выше у пациентов с развившейся анемией, чем у пациентов без нее. Однако ни анемия, ни снижение дозы РБВ не имели отрицательного влияния на показатель УВО. Следует сказать, что в исследованиях БОЦ показатели УВО у пациентов, лечившихся только уменьшенной дозой РБВ, были сравнимы с показателями у пациентов, проходивших терапию эритропоэтином [23]. Точно так же, в исследованиях ТВР, уменьшение дозы РБВ не влияло на показатели УВО, поэтому снижение дозы должно быть первичной реакцией на лечение анемии [24]. Поскольку длительность терапии БОЦ (24-44 недели) больше длительности терапии ТВР (12 недель), частота возникновения анемии, вероятно, будет больше в схемах, содержащих БОЦ, вызывая большее снижение дозы РБВ и применение эритропоэтина. Однако потенциальная польза эритропоэтина должна оцениваться с учетом его потенциальных побочных эффек-

тов, того факта, что УППЛП не одобрило его использование в терапии HCV, и его значительную стоимость. Если возникает побочный эффект, ограничивающий лечение ингибиторами протеаз, терапию ПегИФН и РБВ можно продолжить, при наличии ответа во время лечения. Данных, позволяющих рекомендовать замену одного ингибитора протеазы для HCV на другой, не существует. Если у пациента возникает серьезная побочная реакция на ПегИФН и/или РБВ, необходимо уменьшить дозу ПегИФН и/или РБВ либо отменить прием препаратов. Если прием ПегИФН и/или РБВ отменяется, прекращается и прием ингибиторов протеаз HCV. Дополнительную информацию о других побочных эффектах можно найти на листовке-вкладыше.

Лекарственные взаимодействия

В связи с тем что пациенты с хроническим гепатитом С часто принимают дополнительные препараты, кроме тех, которые воздействуют на вирус, и поскольку ингибиторы протеаз могут ингибировать ферменты, метаболизирующие препарат, такие как цитохром P450 2C (CYP2C), CYP3A4 или CYP1A, оба препарата БОЦ и ТВР исследовались на потенциальное взаимодействие с рядом лекарственных средств, которые могут вводиться вместе с ними. Сюда входили статины, иммунодепрессанты, препараты, используемые для лечения ко-инфекции ВИЧ, оппортунистических инфекций, расстройств настроения, а также препараты для лечения наркозависимости. Как для БОЦ, так и для ТВР отмечались взаимодействия с несколькими исследуемыми препаратами, вызывающими как повышение, так и снижение фармакокинетических параметров.

Поэтому очень важно, чтобы медицинское учреждение или врач, прежде чем начинать лечение хронического гепатита С, изучили информацию, приведенную в листовке-вкладыше, для каждого препарата. Данная информация может быть получена на сайте УППЛП: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. А также: <http://222.druginteractions.com> и www.hep-druginteractions.org

Вирусная резистентность и мониторинг

Появление вариантов антивирусной резистентности во время проведения терапии на основе ингибиторов протеаз наблюдалось во всех исследованиях и связывалось с вирусологической неэффективностью и рецидивом (табл. 2 и 3). Мутации, дающие высокий или низкий уровень резистентности к БОЦ и ТВР, концентрируются вокруг каталитического центра сериновой протеазы NS3/4A. Подобные варианты обнаруживались у субъектов, лечившихся БОЦ и ТВР, наводя на мысль о существовании некоторой перекрестной резистентности между двумя ингибиторами протеаз. В обоих исследованиях фазы 3 проводилось секвенирование региона NS3/4A у всех субъектов на исходном уровне и у всех субъектов, не достигших УВО. Варианты антивирусной резистентности обнаруживались у

небольшого количества пациентов на исходном уровне, у 7% в исследовании БОЦ и у 5% в исследовании ТВР, что не влияло на ответ на оба ингибитора протеазы [25, 26]. Таким образом, в настоящее время нет клинических показаний для проведения контроля резистентности на исходном уровне.

Среди ранее нелеченых пациентов, получавших терапию по схеме БОЦ, варианты антивирусной резистентности, развившейся во время лечения, наблюдались у 16% пациентов (табл. 2) [12]. В ходе лечения антивирусные варианты, связанные с ТВР, появлялись у 12% ранее нелеченых пациентов и у 22% пациентов, лечившихся ранее (табл. 2 и 3) [16, 17]. У большинства (80%-90%) пациентов, имевших вирусологический прорыв или неполную супрессию вiremии во время лечения, или рецидив вiremии после прекращения терапии ингибиторами протеазы, были обнаружены варианты антивирусной резистентности. В исследованиях БОЦ слабый ответ на интерферон (снижение РНК HCV <1 log во время вводной фазы) был связан с высоким уровнем развития резистентности [12]. Среди пациентов, лечившихся ТВР, секвенирование геномов в популяции позволило сделать вывод, что высокая резистентность чаще развивается при появлении вирусологической неэффективности в первые 12 недель лечения, а варианты низкой резистентности наиболее часто наблюдаются при появлении вирусологической неэффективности во время лечения только ПегИФН и РБВ и проявляются позже. Данные наблюдения подчеркивают важность ответа на интерферон для предотвращения появления антивирусной резистентности.

Клиническая значимость вариантов антивирусной резистентности, появляющихся во время терапии ингибиторами протеазы, неясна. В ходе долгосрочных наблюдений пациентов в исследованиях фазы 2, варианты резистентности к БОЦ были обнаружены у 43% субъектов через два года. Точно так же среди пациентов с документированными вариантами резистентности к ТВР в исследованиях ТВР фазы 3 у 40% все еще обнаруживались варианты резистентности по прошествии среднего периода наблюдений 45 недель [27]. В общем, уменьшение или потеря вариантов, возможно, были связаны с уровнем физической формы.

Для определения влияния выбора этих вариантов во время и после терапии ингибиторами протеазы на последующий выбор терапии необходимы дополнительные данные. В исследованиях фазы 3 появление вариантов резистентности и вирусологического прорыва было более частым у пациентов с HCV подтипа 1a, чем у пациентов с подтипом 1b, в результате чего, для выбора вариантов резистентности HCV подтипа 1b необходим более высокий генетический барьер, чем для подтипа 1a [28]. Таким образом, разделение HCV по подтипам может иметь важную роль в выборе будущих схем лечения и про-

гнозирования развития резистентности. И, наконец, минимизация развития компенсаторных мутаций может вызвать более раннее прекращение терапии ингибиторами протеазы, если успех антивирусной терапии маловероятен. Хотя правила прекращения лечения в исследованиях фазы 2 и 3 менялись в широких пределах, 4-я и 12-я недели тройной терапии остаются ключевыми для принятия решения о прекращении терапии на основании уровней РНК HCV. Текущие данные свидетельствуют, что для пациентов, получавших БОЦ, терапия должна быть прекращена на 12-й неделе, если уровень РНК >100 МЕ/мл или >10-15 МЕ/мл на 24-й неделе лечения; для ТВР терапия должна быть прекращена на 4-й или 12-й неделе, если уровень РНК >1,000 МЕ/мл или РНК HCV обнаруживается на 24-й неделе.

Рекомендации:

15. Пациентам, у которых развивается анемия на фоне терапии хронического гепатита С ингибиторами протеазы, должна быть уменьшена доза рибавирина (класс 2a, уровень А).

16. Пациентам, проходящим лечение ингибиторами протеазы, должен проводиться тщательный мониторинг уровней РНК HCV; прием ИП прекращается, если наблюдается вирусологический прорыв (повышение РНК HCV в сыворотке >1 log относительно нижнего предела) (класс 1, уровень А).

17. Пациенты, не имеющие вирусологического ответа, пациенты, имеющие вирусологический прорыв или рецидив при лечении одним из ИП, не должны проходить повторное лечение другим ингибитором протеазы (класс 2a, уровень С).

Роль анализа IL28B в принятии решения о лечении и выборе схемы лечения

Вероятность достижения УВО при лечении ПегИФН и РБВ и спонтанного разрешения инфекции HCV отличается в зависимости от нуклеотидной последовательности вблизи гена IL28B или лямбда-интерферона 3-го типа в хромосоме 19 [18, 19]. Одиночным нуклеотидным полиморфизмом, позволяющим делать прогнозы с высокой степенью уверенности, является обнаружение С или Т аллеля в позиции rs12979860 [18]. Генотип СС в 2 раза чаще находят у лиц с самопроизвольным разрешением инфекции HCV, чем у лиц с хроническим гепатитом С. Среди лиц с хронической инфекцией гепатита С генотипа 1, которые лечились ПегИФН и РБВ, УВО достигался у 69%, 33% и 27% белых пациентов, имевших генотипы СС, СТ и ТТ, соответственно; среди черных пациентов показатели УВО составляли 48%, 15% и 13% для генотипов СС, СТ и ТТ, соответственно [29].

Прогностическая значимость анализа генотипа IL28B для УВО превосходит значимость уровня РНК HCV после предварительного лечения, стадии фиброза, возраста и пола; она выше для вируса HCV

генотипа 1, чем для вирусов генотипов 2 и 3 [29, 30]. Существуют и другие полиморфизмы вблизи гена IL28B, которые также прогнозируют УВО, включая обнаружение G или T аллели в позиции rs8099917, где T является благоприятным генотипом, и, по существу, дает такую же информацию у белых пациентов, что и генотип C в позиции rs12979860 [31, 32].

В одном исследовании, так же, как и в предварительных анализах регистрационных данных фазы 3, генотип IL28B сохранял прогностическую значимость для УВО даже у лиц, принимавших БОЦ или ТВР [33]. У белых пациентов, рандомизированных в исследованиях SPRINT-2 для приема БОЦ в течение 48 недель, УВО достигал 80%, 71% и 59% пациентов с генотипами CC, CT и TT, соответственно [34]. У белых пациентов в исследовании ADVANCE, рандомизированных для приема ТВР в течение 12 недель, УВО достигал 90%, 71% и 73% пациентов с генотипами CC, CT и TT, соответственно [35]. Генотип IL28B прогнозирует также вероятность квалификации для ЗВО. У ранее нелеченых белых пациентов, рандомизированных в исследовании SPRINT-2 для приема БОЦ, порог РНК HCV на 8-й неделе был достигнут у 89% и 52% пациентов с генотипами CC и CT/TT, соответственно [34]. У ранее нелеченых белых пациентов, рандомизированных для приема ТВР в исследовании ADVANCE, рРНВ был достигнут у 78%, 57% и 45% пациентов с генотипами CC, CT и TT, соответственно [35].

Хотя генотип IL28B и дает информацию о вероятности УВО и возможности сокращения терапии, что может быть важно для врача и пациента, нет достаточных данных для прекращения лечения ингибиторами протеазы у пациентов с благоприятным генотипом CC из-за наличия потенциала сокращения терапии и тенденции повышения показателей УВО, наблюдаемой в исследовании ТВР. Кроме того, отрицательное прогностическое значение T аллеля при терапии, включающей ингибиторы протеазы, недостаточно для ограничения терапии всех пациентов, поскольку УВО был достигнут больше чем у половины белых пациентов с генотипом TT [34, 35].

Таким образом, эти данные показывают, что генотип IL28B является важным прогностическим фактором наличия ответа на терапию. Возможность проведения анализа рассматривается с целью оказания влияния на решение врача или пациента об иницировании терапии. Достаточной информации для определения возможности использования анализа IL28B для рекомендации выбора СЛ или схемы на основе ИП при благоприятном генотипе (CC), а также для принятия решения по длительности терапии по той или другой схеме, не имеется.

Рекомендации:

18. Генотип IL28B является надежным фактором прогнозирования УВО для пегинтерферона альфа и рибавирина, а также для тройной терапии ингиби-

тором протеазы у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С генотипа 1. Анализ может проводиться в том случае, если пациенту или врачу необходимо получить дополнительную информацию о вероятности ответа на терапию или о возможной продолжительности лечения (класс 2а, уровень В).

Особые группы пациентов

Существует очень мало информации по многим подгруппам с огромной неудовлетворенной потребностью в лечении (например, пациенты, коинфицированные ВИЧ и HCV, пациенты с некомпенсированным циррозом и пациенты после трансплантации печени). Данные исследований фазы 1 и 2 предоставили промежуточную информацию, которая может использоваться в решении проблем лечения. БОЦ и ТВР подвергаются экстенсивному метаболизму в печени, БОЦ с помощью альдокеторедуктазы (АКР), но также с помощью системы ферментов цитохрома P450 выводится в основном с калом, выведение с мочой минимально. Таким образом, коррективная доза БОЦ или ТВР у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетических параметров у пациентов с хронической печеночной недостаточностью разной степени, лечившихся БОЦ, поэтому у пациентов с циррозом и печеночной недостаточностью коррективная доза данного препарата не требуется. Хотя ТВР и может использоваться для лечения пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс А, индекс 5 или 6 по шкале Чайлда-Туркотта-Пью), его не следует использовать у пациентов, инфицированных HCV, со средней и тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку данные по фармакокинетике и безопасности использования препарата у этих пациентов отсутствуют. Как отмечалось выше, БОЦ и ТВР являются ингибиторами СYP3A4, и параллельный прием препаратов, известных как субстраты СYP3A4, должен назначаться с осторожностью при условии строгого клинического мониторинга. Фармакокинетические взаимодействия имеют особые последствия у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с трансплантированными органами; межлекарственные взаимодействия усложняют стандартные методы лечения, поэтому БОЦ или ТВР в популяции пациентов с ко-инфекцией ВИЧ или трансплантированными органами должны назначаться с осторожностью, при условии строгого клинического мониторинга. ТВР и БОЦ не рекомендуются для детей и подростков младше 18 лет, поскольку данные по эффективности и безопасности препаратов в этой популяции отсутствуют. Таким образом, несмотря на то что БОЦ и ТВР являются многообещающими препаратами для улучшения УВО в особых группах пациентов, множество сложных проблем в лечении еще должны быть изучены в дополнительных исследованиях фаз 2 и 3.

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Вильсона

практические рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD)

Дифференциальная диагностика в целевых специфических популяциях

«Замаскированное» поражение печени. У пациентов с болезнью Вильсона (БВ), особенно у молодых, клинические и гистологические изменения могут быть практически неотличимы от таковых при аутоиммунном гепатите. На предмет наличия БВ необходимо проведение тщательного обследования всех детей с доказанным диагнозом аутоиммунного гепатита, а также всех взрослых с предполагаемым указанным диагнозом, которые быстро и адекватно не ответили на терапию кортикостероидами. У некоторых больных БВ отмечается улучшение при применении короткого курса кортикостероидов в сочетании с соответствующей терапией основного заболевания. У части пациентов нельзя исключить конкурирующие диагнозы БВ и аутоиммунного гепатита. Стеатоз печени при БВ не так выражен, как при неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Тем не менее у части пациентов с БВ симптомы очень напоминают НЖБП или эти заболевания могут существовать независимо у одного и того же больного.

Острая печеночная недостаточность

У большинства пациентов с БВ и острой печеночной недостаточностью имеется характерная клиническая картина:

- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза;
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К;
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности;
- относительно небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз (обычно менее 2000 МЕ/л) с самого начала клинических проявлений;
- нормальное или субнормальное значение щелочной фосфатазы (ЩФ) – обычно менее 40 МЕ/л;
- соотношение «мужчины/женщины» 2:1.

Для постановки правильного диагноза необходимо проявлять высокую клиническую настороженность,

поскольку стандартные лабораторные методы не всегда позволяют отличить острую печеночную недостаточность при БВ от того же состояния, вызванного вирусной инфекцией или лекарственной токсичностью. По сравнению с острой печеночной недостаточностью другой этиологии у большинства пациентов с БВ отмечается относительно умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, что часто приводит к недооценке тяжести состояния. Сывороточный уровень церулоплазмينا (ЦПН) обычно понижен, однако прогностическая ценность этого исследования в условиях острой печеночной недостаточности незначительна. Уровень меди в сыворотке крови и ее суточное выделение с мочой существенно повышены. К сожалению, во многих лечебных заведениях невозможно быстрое получение данных показателей, поэтому диагностика должна быть основана на клинических проявлениях. Для подтверждения диагноза может быть использовано выявление колец Кайзера-Флейшера, но у 50% таких больных они могут отсутствовать. Быстрая постановка диагноза играет очень большую роль, так как этой категории пациентов для выживания требуется экстренная трансплантация печени.

У некоторых больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, активность АсАТ в сыворотке крови может быть выше, чем активность АлАТ, что потенциально отражает повреждение митохондрий. Тем не менее, эти показатели достаточно часто и сильно варьируют, чтобы служить диагностическим критерием. Чаще в указанной ситуации отмечается низкая активность ЩФ, а соотношение ее уровня (в международных единицах на литр) и показателя общего билирубина (в миллиграммах на децилитр) составляет менее 2. Прогностический индекс, применяемый на момент постановки диагноза острой печеночной недостаточности у пациентов с БВ, который оценивает уровень выживаемости, основан на показателях общего билирубина, АсАТ в сыворотке крови и длительности протромбинового времени. Хотя данный индекс адекватно оценивает экстремальные случаи заболевания, он не слишком достоверен при более умеренной выраженности заболевания. Недавно этот индекс был переработан (теперь в него включены также показате-

ли количества лейкоцитов и уровня альбумина в сыворотке крови), и, возможно, он станет информационно более ценным.

Острая печеночная недостаточность часто служит первым клиническим проявлением повреждения печени у пациентов с БВ, однако при обследовании у них, как правило, выявляется прогрессирующий цирроз. Предполагается, что наличие интеркуррентных заболеваний, таких как вирусная инфекция и лекарственная токсичность, может дать толчок быстрому прогрессированию печеночной патологии. Иногда у больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной вирусным гепатитом, обнаруживается латентная БВ.

Пациенты с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, включаются в высшую приоритетную группу листа ожидания для трансплантации печени по статусу 1A United Network for Organ Sharing независимо от наличия у них хронического заболевания печени.

Семейное скринирование

Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с БВ должны проходить скрининг на наличие у них заболевания (рис. 1). При этом требуется выявление кратковременных эпизодов желтухи в анамнезе, заболевания печени и ранней симптоматики неврологических отклонений. В процедуру скринирования входят также физикальный осмотр, определение в сыворотке крови уровней меди, церулоплазмينا, проведение функциональных печеночных тестов, включающих определение активности сывороточных аминотрансфераз, содержания альбумина, а также конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Измеряется количество меди, выделяемой с мочой за сутки, а с помощью щелевой лампы – наличие колец Кайзера-Флейшера. Лицам, у которых последние не выявляются, но имеются субнормальные показатели ЦПН и изменения печеночных тестов, показано проведение биопсии печени для подтверждения диагноза. Если это возможно, в качестве первичного скриниро-

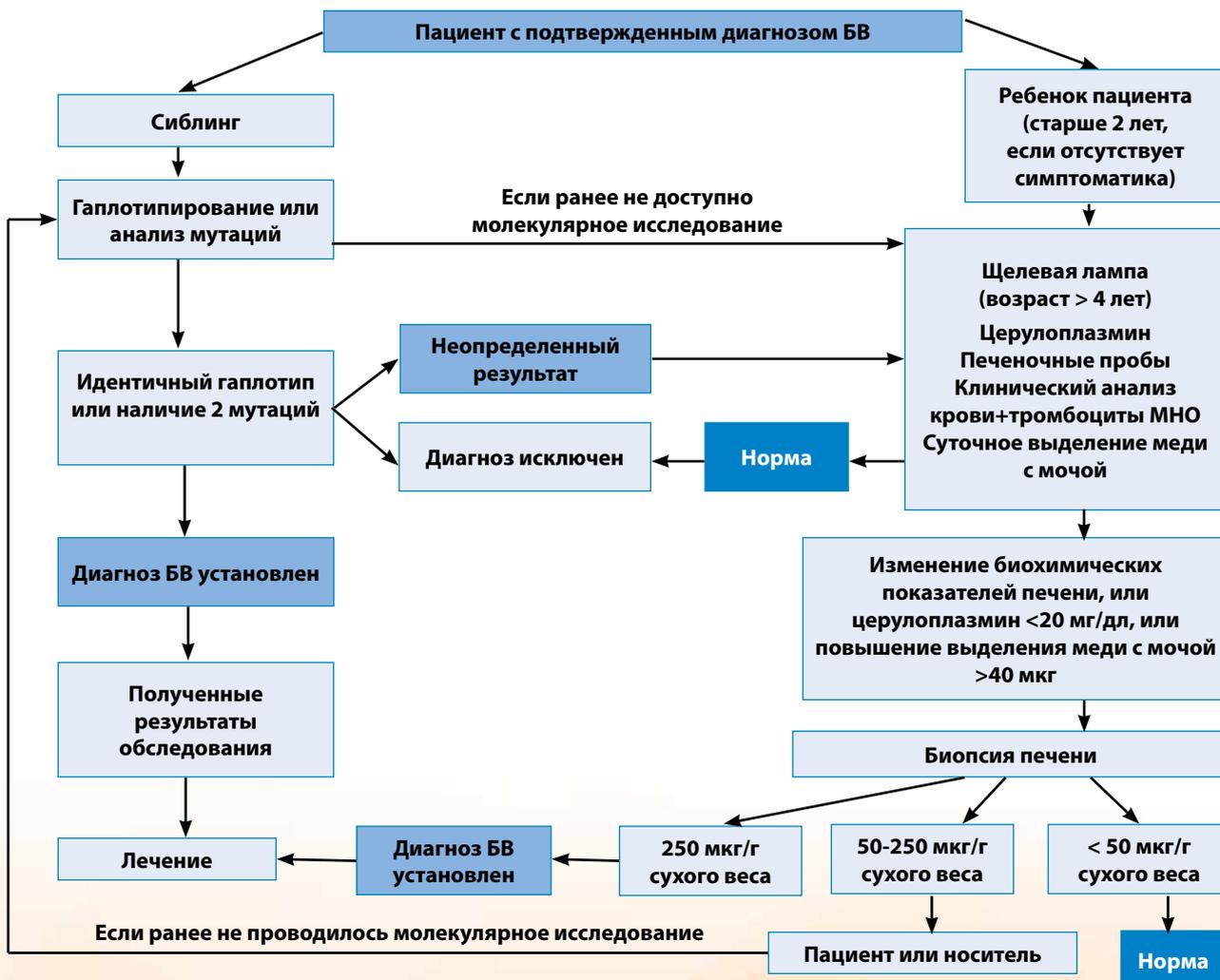


Рисунок 1. Скрининг болезни Вильсона у сиблингов или детей пациента с подтвержденным диагнозом. При возможности проведения молекулярного исследования это наиболее эффективная скрининговая стратегия. Если исследования крови и мочи не указывают на патологию, необходим повторный скрининг через 2-5 лет. Перевод на международную систему единиц: ЦПН 20 мг/дл или 0,2 г/л; суточное выделение меди с мочой >40 мкг или 0,6 моль. Первичное обследование: клинический анализ крови+тромбоциты, печеночные биохимические тесты, международное нормализованное отношение (МНО), уровень ЦПН в сыворотке крови, количество меди в суточной моче, при необходимости биопсия печени

Таблица 1. Фармакологическая терапия при болезни Вильсона

Препарат	Способ действия	Неврологические нарушения	Побочные эффекты	Комментарии
D-пеницилламин	Хелатор общего действия, вызывает купрурию	10-20% во время первичной фазы лечения	Лихорадка, сыпь, волчаноподобные реакции. Апластическая анемия. Лейкопения. Тромбоцитопения. Нефротический синдром. Дегенеративные изменения кожи. Перфоративный серпигиозный эластоз. Выраженный ретинит. Гепатотоксичность	Снижение дозы при хирургических вмешательствах для улучшения заживления раны. Максимальная доза 20 мг/кг/сут; снижение дозы на 25% при клинической стабильности
Триентин	Хелатор общего действия, вызывает купрурию	10-15% во время первичной фазы лечения	Гастрит. Редко апластическая анемия. Сидеробластная анемия	Снижение дозы при хирургических вмешательствах для улучшения заживления раны. Максимальная доза 20 мг/кг/сут; снижение дозы на 25% при клинической стабильности
Цинк	Индуктор металло-тионеина, блокирует кишечную всасываемость меди	Могут встречаться во время первичной фазы лечения	Гастрит, биохимические данные на панкреатит. Накопление цинка. Возможные изменения иммунной функции	Нет необходимости в снижении дозы при хирургических вмешательствах или беременности. Обычная дозировка у взрослых – 50 мг простого цинка 3 раза в сутки; минимальная доза у взрослых – 50 мг простого цинка 2 раза в день
Тетратиомолибдат	Хелатор, блокирует всасывание меди	Редко во время первичной фазы лечения	Анемия, нейтропения. Гепатотоксичность	В США – экспериментальный препарат

вания необходимо молекулярное исследование мутаций гена АТР7В или изучение гаплотипа. Всем лицам старше 3-4 лет с выявленными при семейном скрининге симптомами заболевания должно быть назначено лечение.

Скрининг новорожденных

Определение церулоплазмينا в образцах мочи новорожденных или в крови методом Гатри может помочь в распознавании БВ. Однако для более точной диагностики рекомендуется применение более тонких методов исследования, включающих иммунологические.

Лечение

В течение 50 лет после описания БВ не было определено эффективных способов лечения этого прогрессирующего фатального заболевания. Поскольку в тот период, когда лечение стало доступным, не было возможности проводить контролируемые исследования, терапия БВ исторически развивалась от внутримышечных инъекций британского антилюизита (2,3-ди-

меркаптопропанол, или БАЛ) до гораздо более простого перорального применения пеницилламина.

Хотя проведенными исследованиями доказана эффективность пеницилламина в зависимости от дозы и соответственного выведения меди с мочой, в первое время после начала его применения клиническое использование было ограничено доступностью самого препарата. Дозы подбирались эмпирически, так как формальных исследований дозозависимости ответа на лечение не проводилось. Интересно отметить, что при первичном применении этой терапии препарат назначался только симптоматическим больным, поскольку хороших диагностических тестов для выявления асимптомных пациентов еще не было. Одновременно с прогрессом в диагностическом тестировании БВ началась новая эра в лечении заболевания, когда было установлено, что при терапии асимптомных больных прогрессирование данной патологии и смертность от нее могут быть предотвращены. Затем был разработан препарат триентин, специально предназначенный для больных с побочными реакциями на пеницилламин. Отдельно рассматривалось применение цинка (табл. 1).

Сегодня основной тенденцией лечения БВ остается пожизненная фармакологическая терапия. Трансплантация печени, которая позволяет корректировать повреждение органа при БВ, применяется в тяжелых и резистентных к лечению случаях. В целом подход к назначению лечения зависит от наличия клинически доказанного заболевания или лабораторных и гистологических признаков активного воспалительного процесса — неврологического или печеночного. Терапия назначается также в случаях выявления БВ у пациента еще до появления клинических симптомов.

Рекомендуемая первичная терапия для симптоматичных больных или пациентов с активным течением заболевания – это хелатирующие препараты. Однако в некоторых работах было показано, что первичное назначение цинка также дает адекватный эффект. Самый большой опыт лечения во всем мире все еще связан с D-пеницилламином, но в настоящее время для первичной терапии чаще стал использоваться триентин. Сейчас уже существуют данные, доказывающие его эффективность в лечении пациентов с декомпенсированным неврологическим или печеночным заболеванием. Ранее препятствиями для назначения триентина служили его ограниченный запас и беспокойство о дальнейшей доступности, а также отсутствие у многих клиницистов опыта его применения.

Комбинированная терапия с использованием цинка в сочетании с хелатором имеет теоретическое обоснование, так как наряду с блокированием захвата меди происходит удаление ее излишков из организма. В некоторых работах упоминается использование такой комбинированной терапии в качестве первичного средства лечения, однако необходимы дальнейшие исследования эффективности этого метода. После стабилизации симптомов заболевания или биохимических показателей (обычно через 2-6 мес. после начала лечения) пациенты могут быть переведены на поддерживающую дозу хелаторов или цинка. Бессимптомные больные после постановки диагноза уже могут получать поддерживающие дозы лекарственного средства. Перерыв в пожизненном лечении приводит к возвращению симптомов и развитию печеночной недостаточности, что требует пересадки печени для выживания больного.

D-пеницилламин

Пеницилламин как первый пероральный препарат для лечения БВ стал применяться с 1956 г. Считалось, что он представляет собой продукт распада пенициллина, но на самом деле это дважды замещенная метиловыми группами серосодержащая аминокислота цистеин. Подобно БАЛ, пеницилламин содержит свободную сульфгидрильную группу, которая хелатирует медь. В настоящее время пеницилламин выпускается в синтезированном виде, поэтому прямого отношения к пенициллину не имеет.

Главным эффектом действия D-пеницилламина при БВ является увеличение выделения меди с мочой. Препарат может действовать также посредством индуцирования металлотионеина. D-пеницилламин подавляет также синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями. Кроме того, обладает определенной иммуносупрессивной активностью, что позволяет применять его при ревматоидном артрите. Он представляет собой хелатор для всех металлов и используется для лечения цистиноза.

D-пеницилламин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с двухпиковой кривой абсорбции в кишечнике. Захват может происходить с помощью необычных механизмов: дисульфидное связывание с мембраной энтероцита с последующим пиноцитозом. При приеме D-пеницилламина с пищей всасываемость уменьшается в целом на 50%. Общая биодоступность оценивается в 40-70%. После всасывания около 80% препарата находится в циркуляции в виде связанных с плазменными белками комплексов.

Свободного D-пеницилламина в плазме мало, так как он формирует неактивные димеры или связывается с цистеином. Более 80% препарата выводится из организма через почки. Период его полураспада составляет 1,7-7 ч, но существуют значительные индивидуальные вариации, и следы препарата или его метаболитов могут быть обнаружены в моче через несколько месяцев после прекращения терапии.

Использование D-пеницилламина как первичного средства лечения симптоматических больных БВ подтверждается многочисленными исследованиями. Во время первой фазы терапии у 10-50% пролеченных пациентов отмечается ухудшение неврологической симптоматики. В недавних работах о таком побочном действии сообщалось для всех трех вариантов лечения БВ, но в большинстве случаев при применении D-пеницилламина (13,8%). У больных с симптоматическим поражением печени признаки восстановления ее синтетической функции и клиническое улучшение (уменьшение выраженности желтухи и асцита) обычно наблюдаются в первые 2-6 мес. после начала терапии, но дальнейший прогресс лечения занимает весь первый год. Неспособность продолжать терапию приводит к существенному ухудшению состояния печени и развитию печеночной недостаточности через 1-12 мес. после прекращения лечения, что грозит смертью пациента или необходимостью трансплантации органа.

Применение D-пеницилламина связано с многочисленными побочными реакциями. Примерно у 30% больных тяжелые побочные эффекты требуют прерывания лечения. В первые 1-3 нед. приема препарата могут появиться лихорадка, кожная сыпь, развиваться лимфоаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения и протеинурия. При возникновении

таких явлений необходимо прерывание терапии. Наличие альтернативных средств не требует добавления к лечению кортикостероидов.

К поздним побочным реакциям относят токсическое поражение почек, обычно проявляющееся протеинурией или появлением других клеточных элементов в моче, что требует немедленного прекращения приема D-пенициллина. Среди поздних реакций необходимо отметить также волчаночно-подобный синдром (гематурия, протеинурия и положительная реакция на антинуклеарные антитела). При применении высоких доз препарата (что в настоящее время для лечения БВ не используется) развивается синдром Гудпасчера. Выраженная токсичность для костного мозга проявляется тяжелой тромбоцитопенией или полной аплазией. Дерматологические реакции представляют собой прогерические изменения кожи (синдром преждевременного старения), пемфигоидные (напоминающие пузырьчатку) изменения, язвы, плоский лишай и афтозный стоматит.

Переносимость D-пенициллина может быть достигнута назначением минимальных доз препарата (250-500 мг/сут) с последующим повышением на 250 мг/сут каждые 4-7 дней до максимальной дозы в 1000-1500 мг/сут, разделенной на 2-4 приема. Поддерживающая доза обычно составляет 750-1000 мг/сут, разделенная на 2-4 приема. Дозы препарата у детей – 20 мг/кг/сут (округленно 250 мг), принимаемые за 2 или 3 раза. Наиболее эффективно применение препарата за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи, поскольку он подавляет всасывание. Изменение этих правил допустимо, если оно отвечает требованиям больного и сохраняет его готовность продолжать лечение.

За исключением развития побочных эффектов, описанных выше, другой важной особенностью терапии D-пенициллина является возможное снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови после начала лечения.

Адекватность терапии проверяется измерением количества меди, выделяемой за сутки с мочой во время лечения. После начала терапии этот показатель может иметь наивысшее значение – более 1000 мкг (16 ммоль/сут.). При длительной (поддерживающей) терапии количество выделяемой с мочой меди обычно колеблется в пределах 200-500 мкг (3-8 ммоль/сут.). В дополнение к этому в случае эффективности лечения при оценке уровня меди, не связанной с ЦПН, отмечается снижение этого показателя.

Количество меди, выделяемой с мочой за сутки, менее 200 мкг (3,2 ммоль) может указывать либо на неэффективность терапии, либо на избыточное лечение с излишним удалением меди. При неэффективности лечения уровни меди, не связанной с ЦПН, повышены (более 15 мкг/дл, или более 150 мкг/л), в то время как при избыточной тера-

пии они очень низки (менее 5 мкг/дл, или менее 150 мкг/л).

Триентин

Триентин (триэтилтетрамин дигидрохлорид, или 2,2,2-тетрамин), известный также под официальным названием «триен», является представителем семейства хелаторов с полиаминоподобной структурой. Химически он отличается от пенициллина. В нем отсутствуют сульфгидрильные группы и медь хелатируется с формированием стабильного комплекса с четырьмя составляющими молекулами азота в плоском кольце.

Триентин был представлен в 1969 г. как альтернатива пенициллина. Данных о его фармакокинетике немного. Он плохо всасывается в ЖКТ, абсорбируемая часть метаболизируется и инактивируется. Примерно 1% введенного триентина и около 8% биотрансформированного метаболита триентина – ацетилтриена в конечном итоге выводятся с мочой. Ацетилтриен – менее эффективный хелатор, чем триентин. Уровни меди, цинка и железа в моче повышаются параллельно уровню выводимого триентина.

Как и пенициллин, триентин усиливает выделение меди почками. Данные о силе воздействия этих агентов противоречивы, и подбор дозы может устранить разницу. Оба препарата могут воздействовать на различные запасы меди в организме.

Триентин представляет собой эффективное средство для лечения БВ и особенно показан при непереносимости пенициллина, а также больным с клиническими признаками потенциальной его интолерантности (при любом заболевании почек в анамнезе, застойной спленомегалии, вызвавшей тяжелую тромбоцитопению, тенденции к аутоиммунным процессам). В некоторых работах отмечалось усиление неврологической симптоматики после начала лечения триентином, но эти явления встречаются реже, чем при применении пенициллина. Триентин доказал также свою эффективность как средство первичной терапии даже у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.

Побочных эффектов при терапии триентином немного. Не сообщается о наличии гиперчувствительных реакций, хотя у одного пациента была выявлена фиксированная кожная реакция на введение препарата. Указания на панцитопению также редки. Поскольку триентин одновременно с медью хелатирует железо, необходимо избегать совместного введения этого препарата и препаратов железа, так как их комплекс токсичен. Последствием избыточной терапии может стать обратимая сидеробластическая анемия, вызывающая дефицит меди. В целом можно сказать, что побочные реакции, наблюдаемые при терапии пенициллина, уменьшаются при замене его триентином, и их рецидива при длительном приеме препарата не отмечается. При ис-

пользовании препарата пациентами с первичным билиарным циррозом сообщалось о развитии у них геморрагического гастрита, отсутствии вкусовых ощущений и появлении кожных высыпаний. В недавних исследованиях были упоминания о том, что применение триентина, подобно пеницилламину, может вызвать у больных БВ избыточное отложение железа в печени.

Обычно применяемая доза – 750-1500 мг/сут, разделенная на 2-3 раза, поддерживающая – 750 или 1000 мг. У детей зависимость дозы от массы тела не установлена, но обычно это доза 20 мг/кг/сут, приближающаяся к 250 мг/сут, разделенная на 2-3 приема. Триентин вводится за 1 ч или через 2 ч после еды. Эффект его таблетированной формы может быть нестабилен при высокой температуре окружающей среды, что представляет проблему для лиц, путешествующих в страны с жарким климатом.

Адекватность терапии триентином оценивается определением содержания меди в суточной моче во время лечения. Оно должно составлять примерно 200-500 мкг (3-8 ммоль/сут.) при поддерживающей терапии, но может быть гораздо выше в начале лечения. В дополнение к этому определение уровня меди, не связанной с церулоплазмином, при эффективной терапии может указать на нормализацию ее концентрации в кровообращении.

Показатель выделяемой меди в моче ниже 200 мкг/сут свидетельствует либо о невосприимчивости к лечению, либо об избыточной терапии и слишком активном удалении меди из организма. При несостоятельности лечения уровень меди, не связанной с ЦПН, повышен (более 15 мкг/дл, или более 150 мкг/л), в то время как при избыточной терапии этот показатель очень низок (менее 5 мкг/дл, или менее 50 мкг/л).

Цинк

Это вещество было впервые использовано для лечения БВ Schouwink в Голландии в начале 1960-х годов. Механизм его действия отличается от пеницилламина и триентина. Цинк вмешивается в захват меди из ЖКТ и индуцирует энтероцитный металлотионеин – белок, богатый цистеином, который представляет собой эндогенный хелатор металлов. Металлотионеин обладает большим сродством к меди, чем к цинку, и, таким образом, в основном связывает медь в энтероците и ингибирует ее выход в портальную циркуляцию. Связанная медь не абсорбируется и выводится из организма с фекалиями. Поскольку медь попадает в ЖКТ также со слюной и секреторной продукцией желудка, терапия цинком может генерировать отрицательный баланс для меди и снижать ее накопление в организме. Цинк может эффективно действовать, индуцируя повышение уровня металлотионеина. При его применении отмечено очень небольшое количество побочных реакций. Главной из них является раз-

дражение слизистой оболочки желудка, что может зависеть от воздействия соли металла. В некоторых работах сообщается о случаях поражения печени в начале лечения. Один из таких случаев закончился смертельным исходом. Цинк может обладать иммуносупрессивным эффектом и уменьшать хемотаксис лейкоцитов. Может произойти повышение уровня сывороточной липазы и/или амилазы без клинических или радиологических проявлений панкреатита. Неврологическая патология встречается редко. Является ли безопасной высокая доза цинка для пациентов с нарушениями функции почек, пока не установлено.

Хотя в целом цинк сейчас служит средством поддерживающей терапии, он использовался как средство первой линии в основном у асимптомных или малосимптомных пациентов. Создается впечатление, что он эффективен так же, как пеницилламин, но гораздо лучше переносится больными. Это подтверждено исследованиями больших групп взрослых пациентов с БВ.

Принимаемая доза рассчитывается в миллиграммах простого цинка. Для взрослых и старших детей она составляет 150 мг/сут на 3 приема (допускается 2-разовый прием). Используемая соль металла не меняет эффективность препарата, но может повлиять на его переносимость. В отношении побочных реакций со стороны ЖКТ отмечается, что ацетат и глюконат цинка лучше переносятся, чем сульфат, но у разных больных это может варьировать. Для маленьких детей (масса тела менее 50 кг) доза составляет 75 мг/сут в 3 приема. Для детей младше 5 лет она на данный момент полностью не установлена. Прием цинка во время еды уменьшает его всасываемость и эффективность лечения.

Адекватность терапии цинком оценивается клиническим и биохимическим улучшением и с помощью измерения количества меди в суточной моче, которое должно быть ниже 75 мкг (1,2 ммоль) при стабильном приеме препарата. В дополнение к этому при успешном лечении нормализуется уровень меди, не связанной с церулоплазмином.

Антиоксиданты

Антиоксиданты, в основном витамин Е, могут применяться как средство адъювантной терапии. При БВ наблюдается снижение содержания витамина Е в сыворотке крови и в печени. Периодически сообщается об уменьшении симптоматики при добавлении витамина Е к основному лечению, но точных исследований по этой теме не проводилось.

Диета

Прежде всего следует избегать приема пищи с высоким содержанием меди (моллюски, орехи, шоколад, грибы и различные внутренние органы животных), по крайней мере в течение первого года терапии. Диетическое ограничение поступления меди

может отсрочить начало заболевания и дает возможность контролировать его течение. Тем не менее, диета не может служить единственным методом лечения БВ. Требуется колодезную воду или воду, поступающую в дом по медным трубам, проверять на наличие в ней меди, но муниципальные водные запасы в целом проверять нет необходимости. Если содержание меди в воде повышено, рекомендуется применять водоочистительные системы. В домах с медными водопроводными трубами нужно сливать застоявшуюся воду перед ее использованием в кулинарных или других целях. Для хранения и приготовления пищи нежелательно использовать медные контейнеры или медную посуду.

Тетратиомолибдат аммония (ТМ)

ТМ – это очень мощный препарат, понижающий уровень меди. Он действует посредством двух механизмов: нарушения захвата меди в кишечнике (при приеме с пищей) и связывания меди в плазме (при употреблении между приемами пищи). В низких дозах ТМ удаляет медь из металлотионеина, но при применении высоких доз образует нерастворимый медный комплекс, откладывающийся в печени. В США ТМ остается экспериментальным препаратом и в коммерческую сеть не поступает. Недавние исследования показали некоторые его преимущества, так как при приеме не отмечено дегенерации нервной системы. Потенциальные побочные реакции включают угнетение костного мозга, токсическое повреждение печени и излишне активное выведение меди, вызывающее неврологическую дисфункцию. За счет массивного выведения меди из организма ТМ обладает также антиангиогенным действием.

Лечение в особых клинических ситуациях. Бессимптомные пациенты

Для бессимптомных или пресимптомных пациентов, выявленных при семейном скрининге, эффективным средством лечения для предотвращения развития клинической картины или прогрессирования заболевания служат хелаторы (например, D-пеницилламин) или цинк. Детям младше 3 лет предпочтительно назначать цинк.

Поддерживающая терапия

После адекватного курса лечения хелатирующим препаратом стабильные пациенты могут быть переведены на более низкую дозу (как было указано выше) или на терапию цинком. В основном такие пациенты получают лечение в течение 1-5 лет. Во время терапии у больных будет отсутствовать клиническая симптоматика с нормальным уровнем аминотрансфераз и неизменной синтетической функцией печени. Концентрация меди, не связанной с церулоплазмином, обычно находится в пределах нормы, а суточное выделение меди с мочой со-

ставляет 200-500 мкг (3-8 ммоль). Преимущества длительного лечения цинком заключаются в том, что препарат более селективен в удалении меди, чем пеницилламин или триентин. Цинк обладает также меньшим количеством побочных действий. Убедительных исследований на изменение первичной терапии для взрослых больных с печеночной формой БВ не проведено, существуют только ограниченные данные по педиатрической практике. Независимо от того, насколько хорошим кажется состояние пациента, лечение не должно прекращаться. Прерывание терапии чревато трудноизлечимой декомпенсацией заболевания печени.

Острая печеночная недостаточность.

При острой печеночной недостаточности, вызванной БВ, для сохранения жизни пациентов показана трансплантация печени. Для определения возможности выживания после трансплантации Nazer и соавт. предложили прогностическую шкалу, основывающуюся на показателях билирубина, АсАТ в сыворотке крови и уровне протромбинового времени. Больные с 7 и более баллами по этой шкале имеют очень высокую вероятность летального исхода. Балльные системы были разработаны как для взрослых, так и для детей с острой печеночной недостаточностью и БВ. Обе системы имеют хорошее предсказательное значение, но, к сожалению, стандартно не применяются.

До трансплантации с целью защиты почек от вызванного медью повреждения канальцев может возникнуть необходимость в проведении плазмафереза и гемофильтрации, а также обменной трансфузии и гемофильтрации или диализа. Альбуминовый диализ доказал свою способность к стабилизации состояния пациентов с острой печеночной недостаточностью и может отсрочить, но не отменить трансплантацию печени. В данной ситуации может быть применено устройство ультрафильтрации рециркуляторной системы молекулярных адсорбентов.

Беременность

У беременных женщин с БВ лечение должно продолжаться в течение всего срока беременности. Прерывание терапии в этот период вызывает развитие острой печеночной недостаточности. Накопленный опыт показывает, что применение хелаторов (пеницилламина и триентина) и солей цинка связано с положительным исходом беременности для матери и плода. Частота родовых негативных последствий у детей пролеченных пациенток низка. Вместе с тем редкость таких явлений затрудняет их сравнение с показателями во всей популяции. Доза солей цинка сохраняется неизменной во время всей беременности. Доза хелаторов должна быть минимизирована, особенно в последнем триместре, для того чтобы обеспечить лучшее заживление раны, если потребу-

ется проведение кесарева сечения. Снижение дозы может составлять 25-50% от первоначальной величины. Наблюдение за пациентками во время беременности должно проводиться часто.

Женщинам, получающим D-пеницилламин, не следует кормить ребенка грудью, так как препарат выводится с молоком матери и может повредить новорожденному. Данных о содержании триентина и цинка в молоке матери очень мало.

Трансплантация печени

Трансплантация печени представляет собой единственный эффективный метод лечения пациентов с БВ и острой печеночной недостаточностью. Он показан также всем больным с декомпенсированным заболеванием печени, не ответившим на медикаментозное лечение. Трансплантация корректирует метаболические дефекты в печени при БВ и может способствовать нормализации внепеченочного метаболизма меди. Выживание в течение года после операции колеблется в пределах 79-87%, и те пациенты, которые пережили этот ранний период, сохраняют хорошие показатели выживаемости и в длительные сроки. Хотя большинство больных при трансплантации получают трупные донорские органы, возможно проведение пересадки печени и от живого донора. Особенно успешной является операция, когда донором служит гетерозиготный член семьи больного.

Менее определенные показания к трансплантации печени имеются для больных с выраженной неврологической симптоматикой. У некоторых пациентов с психическими или неврологическими симптомами частота последних после трансплантации печени уменьшается.

Цели терапии и динамическое наблюдение

Целью наблюдения за ходом лечения является подтверждение клинического и биохимического состояния пациента, его согласия на продолжение терапии, своевременное выявление побочных эффектов. Частота визитов может варьировать, но не должна быть реже 2 раз в год. Более частое наблюдение необходимо во время первичной фазы лечения, особенно для тех лиц, которые испытывают усиление симптоматики или появление побочного действия препаратов, а также для тех, кто может не выполнять назначений врача. Физикальный осмотр направлен на выявление заболевания печени и неврологических расстройств. При склонности пациента не выполнять врачебные рекомендации требуются повторные исследования на наличие колец Кайзера-Флейшера, так как первичное или повторное их появление может свидетельствовать об обострении заболевания. При физикальном осмотре пациентов, получающих пеницилламин, необходимо внимательно следить за появлением кожных изменений. Тщательный сбор

анамнеза должен быть направлен на выявление жалоб психического характера, особенно типичных для депрессии.

Лабораторное исследование включает определение биохимических параметров печени, в том числе ее синтетической функции, с применением маркеров метаболизма меди (содержание меди церулоплазмينا в сыворотке крови). Оценка содержания меди, не связанной с ЦПН, может оказаться наиболее важным показателем эффективности терапии. Количество меди, выделяемой за сутки с мочой во время лечения, отражает общий обмен меди. У пациентов, получающих D-пеницилламин или триентин, этот показатель должен составлять 200-500 мкг/сут (3-8 ммоль/сут), при приеме цинка не должен превышать 75 мкг/сут (1,2 ммоль/сут).

Для пациентов, получающих хелатирующую терапию, повышенный уровень меди в моче может означать невыполнение назначений врача, вследствие чего возможно ухудшение состояния печени. Низкий уровень микроэлемента в моче у данной категории больных может указывать на избыточность дозы, особенно если это сопровождается очень низким содержанием меди, не связанной с церулоплазмином. У этих больных может обнаруживаться также нейтропения, анемия, гиперферритинемия. У лиц, прервавших лечение или самостоятельно перешедших на субтерапевтические дозы, может наблюдаться низкий уровень суточного выделения меди с мочой, но высокий показатель меди, не связанной с церулоплазмином. Соблюдение рекомендаций по приему цинка может оцениваться измерением его содержания в сыворотке крови или количества в суточной моче, которое должно составлять порядка 2 мг. Всем пациентам, получающим хелаторы, необходимо проводить клинические анализы крови, а для подтверждения безопасности лечения – общие анализы мочи.

Заключение

Болезнь Вильсона – одно из первых заболеваний печени, для которого был найден эффективный метод терапии. До того как 50 лет назад еще не были разработаны методы лечения БВ, она представляла собой фатальное заболевание. Первым хелатирующим препаратом стал british anti-lewisite – британский антилюизит (димеркаптопропанол), представленный в 1951 г. Идентификация и тестирование в 1956 г. Джоном Уолшем (John Walsh) орального препарата D-пеницилламина революционизировали лечение БВ. Другим вариантом терапии стало применение солей цинка для блокирования кишечного всасывания меди, тетрагиолибдата для хелатирования меди и также блокирования ее кишечного всасывания. Наиболее эффективным лечением БВ, которое позволяет сохранить жизнь пациенту, служит ортотопическая трансплантация печени.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 13-14 (423-424) 2012

Бускопан® – универсальное решение проблемы спазма

Боль в животе является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. В гастроэнтерологии болевой синдром сопоставим по частоте с диспепсическим синдромом, включающим такие симптомы, как тошнота, рвота, нарушение аппетита. По оценкам специалистов, до 70–80% заболеваний органов пищеварения сопровождаются болью. О стратегических и тактических задачах борьбы с болевым синдромом в гастроэнтерологии рассказывает д.м.н., проф. **Евгений Иванович САС**, Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург.



– Евгений Иванович, какое значение имеет абдоминальный болевой синдром в клинической практике?

– Болевым синдромом сопровождается большинство гастроэнтерологических заболеваний, он резко снижает качество жизни наших больных и удлиняет сроки госпитализации. Боль в животе характерна для таких заболеваний, как гастрит, язвенная болезнь, хронический панкреатит, хронический холецистит, билиарная дисфункция сфинктера Одди, моторные нарушения кишечника и т.д.

Обычно мы относимся к болевому синдрому как к негативному явлению, в действительности же он служит нам помощником, поскольку сигнализирует о воспалительных либо патофизиологических процессах в пищеварительной системе. К сожалению, самые грозные заболевания, такие как цирроз печени, онкологические заболевания, нередко протекают скрытно и манифестируют болью только в финальной стадии. В настоящее время наиболее приемлемым счита-

ется определение боли, данное Международной ассоциацией по изучению боли: «боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей». Это определение указывает на роль потенциальной угрозы повреждения в возникновении боли и возможность обратного развития процесса. Длительно сохраняющийся болевой синдром становится важным звеном патогенеза заболевания, он провоцирует возникновение висцеро-висцерального рефлекса, который может проявляться мышечным спазмом, в том числе гладкой мускулатуры, и нарушением микроциркуляции, что в свою очередь, усугубляет течение заболевания.

Парефразируя И.П. Павлова, можно сказать, что боль – это сторожевая собака организма. Поэтому отношение к симптому боли в животе должно быть двойным, внимательным и требующим немедленных действий. Определив источник боли, врач должен как можно быстрее ее купировать.

– Какие патофизиологические механизмы лежат в основе развития болевого синдрома?

– Ощущение боли во внутренних органах возникает в случае превышения порога болевой чувствительности. Соответственно, боль и ее интенсивность зависят от двух факторов: во-первых, от силы повреждающего агента, который может быть химическим, термическим и механическим, и, во-вторых, от индивидуальной чувствительности ноцицептивных нейронов. Чувствительность рецепторов в значительной степени определяется метаболическими процессами в клетке и возрастает при сдвиге кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. В этом случае рецептор улавливает самые незначительные воздействия травмирующего агента. Данный механизм лежит в основе гипералгезии и усиления хронической боли или в ее возникновении в результате обострения хронического гастроэнтерологического заболевания на фоне любого острого заболевания, например ОРЗ,

гриппа или стресса. Этим объясняется, что один и тот же человек может по-разному реагировать на одни и те же раздражители. Кроме ноцицептивных нейронов в формировании болевого синдрома участвуют проводниковые пути и центральная нервная система.

Длительно сохраняющаяся боль запускает каскад патофизиологических реакций, в результате которого изменяется активность моторных рецепторов, возникает замедление продвижения содержимого по пищеварительной трубке. Рецепторный аппарат полых органов, желудка, 12-перстной кишки, тощей, подвздошной и толстой кишки, в свою очередь, реагирует на растяжение сокращением гладкомышечных волокон, возникает спазм, спастическая боль, и патологический круг замыкается. Долго не купируемая острая боль начинает развиваться по обособленным механизмам и становится отдельной нозологической формой. Поэтому, повторю еще раз, необходимо быстро выявить очаг и купировать боль – этиологический фактор прогрессирования заболевания.

Существует ряд функциональных заболеваний, сопровождающихся изменением моторной активности желудочно-кишечного тракта, проявляющихся спастической болью. Эти состояния нуждаются в обязательной терапии для предотвращения хронизации процесса либо формирования морфологической основы заболевания. Так, вовремя не распознанная дисфункция сфинктера Одди приводит к развитию хронического холецистита и в некоторых случаях к желчно-каменной болезни. Переход функционального заболевания в клиническое сопровождается изменением болевого синдрома, который вначале бывает более острым, а впоследствии становится более длительным, но

менее интенсивным. На далеко зашедших стадиях заболевания боль может вновь усилиться.

– Каковы современные подходы к терапии спастической боли в гастроэнтерологии?

– Препараты спазмолитического действия делятся на несколько групп. К ним относятся ингибиторы фосфодиэстеразы (аминофиллин, папаверин, дротаверин), блокаторы кальциевых каналов и блокаторы натриевых каналов. Сюда же можно отнести донаторы оксидазы (нитроглицерин и нитросорбид), также обладающие спазмолитическим действием на кишечную стенку. И, конечно, препараты, блокирующие проведение нервного импульса – холиноблокаторы.



Исторически это наиболее старые препараты, их применение началось с настойки красавки, затем были созданы атропин, платифиллин.

В настоящее время в клинической практике наиболее востребованы м-холинолитики целенаправленного действия, представителем которых является Бускопан® (гиосцина бутилбромид). Все перечисленные группы препаратов имеют свои

особенности применения. Донаторы NO группы – нитраты – оказывают неспецифический эффект на гладкомышечные клетки, и основной точкой их применения является кардиология. Группа ингибиторов кальциевых каналов воздействует на потенциал клетки и, таким образом, вызывает расслабление миоцита. Однако эффект этих препаратов имеет отсроченный, пролонгированный характер, поэтому для достижения цели необходим длительный курсовой прием блокаторов кальциевых каналов. В отличие от блокаторов кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы действуют быстро, поэтому они применяются в качестве скорпомощных средств. Для продления эффекта необходим 3-4-кратный прием

препаратов в сутки. Однако данная группа препаратов имеет и серьезные ограничения в применении, поскольку описаны многочисленные случаи развития к ним толерантности.

Стоит отметить, что длительная спазмолитическая терапия в гастроэнтерологии имеет свои особенности. Так, нередко при панкреатите мы вынуждены давать больному большие дозы спазмолитиков, которые сначала

оказывают выраженный анальгетический эффект. Но одновременно они снижают перистальтику, вызывают застой и повышение давления в 12-перстной кишке, что увеличивает вероятность заброса дуоденального содержимого в протоки поджелудочной железы и способствует поддержанию хронического воспаления. В практической терапевтической практике у больных с панкреатитом это проявляется усилением болей после непродолжительного периода стихания болевого синдрома. Поэтому наиболее часто в гастроэнтерологии применяются препараты группы селективных м-холинолитиков или м-холинолитиков направленного действия.

– Евгений Иванович, расскажите, пожалуйста, о Вашем опыте исследования и применения Бускопана®.

– Этот препарат обладает как спазмолитическим, так и секретолитическим эффектами, и одновременно сохраняет физиологически необходимую перистальтическую активность 12-перстной кишки и тонкой кишки. Это обстоятельство имеет особое значение в терапии такого тяжелого заболевания, как хронический панкреатит. Помимо этого, препарат обладает блокирующим действием на М₃-холинорецепторы, которые находятся в бета-клетках инсулярного аппарата поджелудочной железы и регулируют секрецию инсулина.

Нами было проведено исследование с целью изучения метаболических изменений у больных с хроническим панкреатитом на фоне приема Бускопана®. В ходе исследования были выявлены особенности формирования развернутой картины метаболического синдрома у пациентов с рецидивирующей формой панкреатита,

которые выражались в развитии дислиппротеидемии атерогенного профиля и гиперинсулинемии натощак, как проявлений инсулинорезистентности. Анализ полученных данных позволил определить, что селективный преимущественно М₃-холинолитический эффект Бускопана® сопровождался положительной динамикой показателей углеводного и жирового обменов у больных с хроническим панкреатитом. В связи с этим можно сделать вывод о том, что оптимальным методом коррекции как моторных нарушений, так и нарушений углеводного и липидного видов обмена у **больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита является включение Бускопана® в состав базовой терапии.** В совокупности со спазмолитическим и секретолитическим эффектами препарата данные изменения положительно отражаются на клиническом течении заболевания и достоверно способствуют сокращению сроков регрессии болевого и диспепсического синдромов.

Селективность действия Бускопана® определяет направленность его действия на место спазма и минимальное развитие побочных эффектов. Бускопан® обладает широким терапевтическим размахом, он может назначаться в различных дозировках: от 30 мг до 60 и даже 90 мг в сутки без риска развития побочных эффектов. Препарат обладает универсальностью приема, его можно и нужно применять как в качестве курсовой терапии, так и в качестве средства «по требованию». Правильно обученный врачом пациент, в случае возникновения болевого синдрома в отпуске, командировке, может сам начать прием Бускопана® в целях купирования обострения в самом дебюте. Бускопан® характеризуется высокой скоростью наступления эффекта. Нами про-

ведено исследование электромиографической активности клеток гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, которое позволило документально подтвердить, что спазмолитический эффект после приема Бускопана® наступает уже через 30-40 мин. после приема внутрь, и максимальный эффект наступает через 1 час. Действие суппозитория ректальных гораздо быстрее – через 8-10 мин.

Бускопан® воздействует в основном на рефлекторный механизм, поэтому он дает возможность врачу в случае необходимости комбинировать препараты для спазмолитической терапии, добавляя, например, ингибитор фосфодиэстеразы.

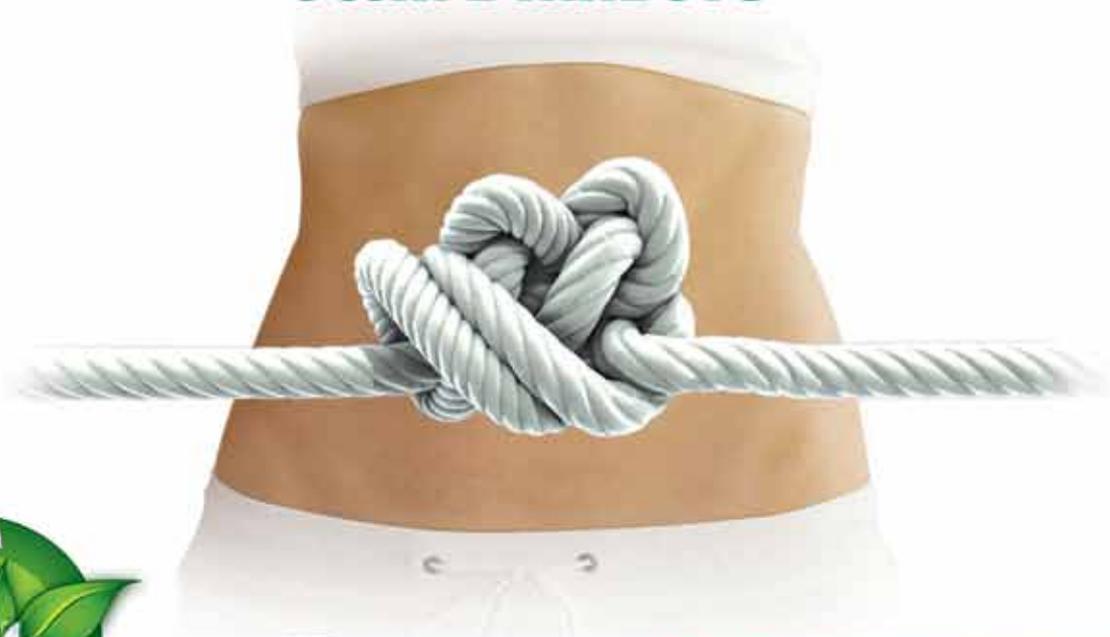
Препарат можно применять достаточно долго, поскольку к нему не развивается резистентность. Безусловно, продолжительность курса может определить только врач у постели больного. Стоит вспомнить высказывание французского хирурга Рене Лериша, который говорил, что болезнь – это драма, которая разыгрывается при потушенных свечах. Пациент обращается к врачу спустя несколько дней или недель после ее манифестации, но формируется она задолго до этого. Поэтому и лечебный курс не может составлять 2-3 недели, за это время можно лишь купировать обострение, но не вылечить заболевание. Поэтому терапия хронических заболеваний и даже функциональных нарушений должна быть довольно длительной, и Бускопан® – это препарат, который предназначен для длительного курсового лечения. **Насколько я знаю, Бускопан® является препаратом выбора не только у нас в стране, но и во всем мире.**

Подготовила
Ирина ФИЛИПОВА



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 бутилбромиду 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



Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мБХ» в РК
тел: +7 (727) 250 00 77; факс: +7 (727) 244 51 77

Гастроэнтерология Казахстана: курс на Маастрихт-4



«Клиническая гастроэнтерология: от теории к практике» – под такой тематикой прошло на пятом конгрессе «Человек и лекарство – Казахстан» заседание специальной сессии, посвященной проблемам современной гастроэнтерологии. Ее модератором стала заведующая кафедрой гастроэнтерологии Медицинского Университета Астана, президент Национальной Ассоциации гастроэнтерологов Казахстана, профессор Роза Рахимовна Бектаева.

В ходе обсуждения проблем современной гастроэнтерологии участники сессии остановились на таких актуальных проблемах, как современные подходы к профилактике рака желудка, адекватное проведение эрадикации НР-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки по Маастрихт-4, принятые мировым гастроэнтерологическим сообществом для лечения хеликобактерной инфекции. Были обсуждены проблемы с дисбиозами кишечника, которые осложняют пути оптимизации проводимой эрадикации, а также современные подходы к лечению кислотозависимых заболеваний. Учитывая высокую смертность в стране от заболеваний печени и их осложнений, участники сессии подробно остановились на современных возможностях лечения самого частого осложнения, приводящего к смерти пациентов – печеночной энцефалопатии. Также они были ознакомлены с современными методами лечения гепатита С, так называемой тройной терапией. Кроме того, об-

суждались современные подходы к фармакотерапии при заболеваниях пищеварительной системы, лекарственных и других поражениях органов пищеварения.

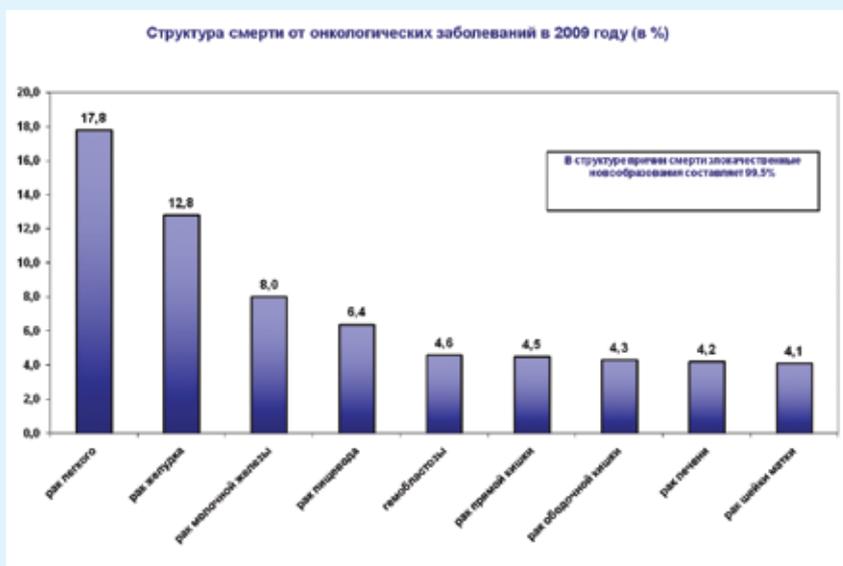
Сверить свои подходы к решению всех этих проблем с общеевропейскими позволила презентация, сделанная гостем конгресса из Италии, специалистом по гастроэнтерологии и эндоскопии пищеварительного тракта, доктором патофизиологии питания Центра исследований и лечения воспалительных заболеваний кишечника Франко Скалдаферри. Тема его доклада «Микрофлора кишечника: европейский взгляд на значение в клинической практике».

Казахстанский профессор Р.Р. Бектаева темой своей презентации выбрала одну из актуаль-

ных, не теряющую на протяжении десятилетий интереса со стороны исследователей проблему гастроэнтерологической науки и практики. Речь о хеликобактерной инфекции, открытие которой помогло мировой гастроэнтерологической науке разобраться с причинами многих заболеваний ЖКТ. На конгрессе в Алматы отечественный эксперт напомнила, что рассматривать *Helicobacter pylori* необходимо как фактор риска рака желудка. А это, согласитесь, уже совсем другая «весовая категория».

Роза Рахимовна начала свой доклад со знакомства со статистикой по онкозаболеваемости в Казахстане.

На первом слайде видно, что на первом месте по смертности стоит



рак легкого. Но это не должно успокаивать нас, предупреждает ведущий гастроэнтеролог нашей страны. Если суммировать все виды рака органов пищеварения – пищевода, желудка, печени, прямой и ободочной кишки, то смертность от злокачественных новообразований пищеварительной системы выходит в абсолютные лидеры! Такая же ситуация сегодня в мире. Не случайно **предраковая патология органов пищеварения названа главной проблемой гастроэнтерологии XXI века.** Эта проблема, таким образом, остается актуальной и для Казахстана. По распространенности среди населения заболевания органов пищеварения стоят на четвертом месте. А смертность здесь только за последние 4 года выросла с 35,7 до 48 процентов.

Связь *H. pylori* и рака желудка доказана множеством проведенных в мире авторитетных исследований. О том как проходит этот процесс, наглядно и убедительно показано на нижеприведенном слайде.

Новые подходы в лечении НР-ассоциированных патологий ЖКТ дает нам Маастрихт-4 – Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, принятые в ноябре 2010 года. Это стандартная тройная терапия для эрадикации *Helicobacter pylori*, включающая в себя ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол. Она остается выбором первой линии во всем мире. Маастрихт-4 пришел на смену Маастрихту-3, по которому лечат НР-ассоциированные заболевания в нашей стране, но еще далеко не все наши гастроэнтерологи имели возможность познакомиться с новой методикой. Впервые Маастрихт-4 был опубликован в журнале GUT только в феврале этого года. Так что лекция Розы Рахимовны Бектаевой «Новые аспекты эрадикации НР-инфекции. Маастрихт-4» вызвала неподдельный интерес у гастроэнтерологов из регионов.

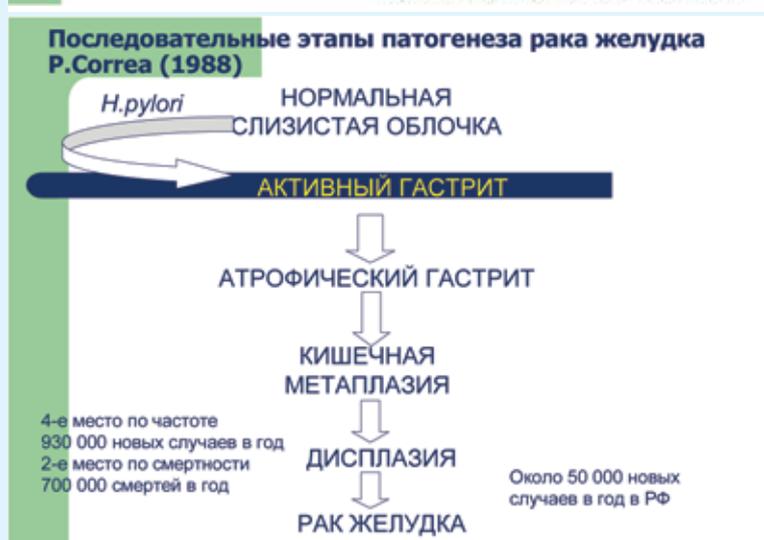
– Эффективность эрадикации тройной терапией по Маастрихт-3 в течение 7 дней составляет 69,6 процента, квадротерапией по Маастрихт-4 (10 дней) – 93,3 процента, и это дает нам большую пищу для размышлений, – делится Роза Рахимовна с коллегами своими профессиональными сомнениями, – каковы же причины неэффективности эрадикации? Я специально суммировала их, потому что у нас остаются старые огрехи, к ним добавляются новые познания, и мы должны понять, что



Частота рака пищевода и желудка в Казахстане (2006 – 2010 гг)

Диагноз, орган	Ранговое расположение	Выявление	
		I - II стад	III - IV стадия
Рак пищевода	5 место (5,0% - 5,0% - 4,5%)	24,1%	75,9%
Рак желудка *	3 место (10,2% - 10,2% - 9,5%)	22,3%	78,7%

Рак желудка* - 1 место в Казахстане в структуре рака органов пищеварения
Стат. Сб. – Астана – Алматы -2008-2010 г



мы делаем не так? Наблюдается рост резистентности хеликобактера к антибиотикам, в первую очередь, кларитромицину. Не исключается подавляющее влияние на иммунитет и самого микроба, в частности, нарушение фагоцитарных функций хозяина, что подтвердило множество проведенных исследований, в том числе и в России.

Показания к эрадикации по Маастрихт-4 остаются теми же, что и раньше. Это:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, а также после лечения осложнений – осложненные формы;
- MALТома (редкая опухоль –

В-клеточная лимфома, происходящая из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками);

- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка по поводу рака;
- близкое родство с лицами, страдающими РЖ (эрадикация *H. pylori* показана лицам, являющимся ближайшими родственниками больных раком желудка);
- желание пациента (после полной консультации врача).

Какие же дополнения к этому списку появились после принятия Маастрихта-4? Теперь эрадикация проводится при идиопатической железодефицитной анемии, и это актуально для нашей страны, где ЖДА является краевой патологией, комментирует ситуацию профессор Р.Р. Бектаева. Казахская академия питания много лет работала над оздоровлением этих лиц, в результате стала проводиться обязательная фортификация муки железом. Но если раньше КАП поддерживалась концепции, что причиной этой железодефицитной анемии являются алиментарные заболевания, то сегодня мы можем взглянуть по-новому на эту проблему. Установлено, что хеликобактер для своей жизнедеятельности потребляет железо. И в случае отсутствия четких аргументированных причин, скажем, для кровотечения, когда нет никакой органической патологии, и мы можем сказать, что следствием гепатологии является ЖДА – вот вам и показания к проведению эрадикации по Маастрихт-4.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура теперь также является показанием для проведения эрадикации, включена в этот список и недостаточность витамина В₁₂.

Для диагностики предлагается шире использовать неинвазивные методы – дыхательный тест с мочевиной С13 и тест ИФА на определение антигена *Hp* в кале, с контролем через 4 недели после эрадикации. Но в нашей стране второе исследование пока вообще не применяется, а первое – применяется очень



редко. И нам к этому придется еще прийти. Длительность эрадикации – не менее 10 дней, это проверено и подтверждено опытом зарубежных коллег. При резистентности к кларитромицину более 15% предлагается схема квадротерапии: ИПП, препарат висмута, 2 антибиотика (амоксциллин и левофлоксацин). Входящий в эти рекомендации метронидазол профессор Р.Р. Бектаева предлагает вообще не использовать в нашей стране в схеме эрадикации из-за высокой к нему резистентности *Hp*-инфекции.

Есть ряд аспектов, которые необходимо знать и учитывать при проведении антисекреторной терапии у лиц с *Hp*-инфекцией.

Во-первых, при длительной монотерапии ингибитором протонной помпы (достаточно 7 дней) *H. pylori* перераспределяется – из антрального отдела СОЖ он переходит в тело желудка, где более низкие значения рН, в итоге там происходит обсеменение *HP*, что приводит к распространению гастрита до пангастрита. А далее возможное прогрессирование, согласно каскаду Correa, до рака желудка.

Во-вторых, эрадикация *H. pylori* показана лицам, которые вынуждены длительно принимать НПВС. Перед их назначением следует провести антихеликобактерную терапию для профилактики язвообразования и кровотечения.

В-третьих, при необходимости длительного приема НПВС, при наличии язвенной болезни и/или кровотечения, поддерживающая терапия ингибиторами протонной помпы более эффективна, чем эрадикация инфекции.

В-четвертых, при необходимости длительного приема аспирина и при наличии кровотечения в анамнезе следует проводить тест для определения инфекции *H. pylori*, а при положительном результате назначать антихеликобактерное лечение.

Знание всех этих нюансов помогает дифференцированно и адекватно подойти к лечению каждого конкретного больного.

Резистентность к кларитромицину позволяют преодолеть препараты висмута, что было доказано в ходе ряда международных исследований. Так, при 14-дневной стандартной тройной терапии первой линии (ИПП + А+К+Висмут) эрадикация *H. pylori* составила 93,7%, а при 7-дневной – 80%. В то время как уровень эрадикации по международным рекомендациям составляет 90%. Положительное воздействие препаратов висмута подтвердили многие исследования.

Еще одно направление исследований по оптимизации эрадикации НР посвящено пробиотикам. Как сказано в Маастрихт-4: «**Определенные про- и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные эффекты**».

Это подтверждено в ходе многочисленных международных исследований.

Еще более обнадеживающие результаты показали исследования российских ученых.

– В заключение я хотела бы убедить вас от скороспелого подбора препаратов, которые не входят в схемы эрадикации (Маастрихт-4), – обратилась к коллегам в конце лекции профессор Р.Р. Бектаева, – хочу акцентировать ваше внимание на том, что группа экспертов, занимающихся изучением Хеликобак-



тера и разработкой Маастрихтов – с первого по четвертый, а через 4 года, даст Бог, мы получим Маастрихт-5, создают эти схемы на основе мета-анализов исследований, имеющих доказательный уровень, и каждый препарат, прежде чем его включить в эту схему, досконально изучается. Наши врачи, к сожалению, имеют тенденцию назначать больному то, что есть под рукой, что дешевле. И не раздумывая, меняют эти схемы. Что в результате? Рак желудка у нас остается на первом месте среди онкопатологии органов пищеварения. И это, несмотря на то, что мы уже более 10 лет применяем эрадикацию по Маастрихту, и рак желудка должен сократиться, как минимум, на одну треть! Как это происходит в тех странах, где применяют правильную схему эрадикации НР (Япония, Финляндия и другие западно-европейские страны). И я хотела бы, чтобы мы внесли свою лепту в решение этой проблемы.

Судя по многочисленным вопросам, единомышленников по Маастрихту у ведущего гастроэнтеролога республики в этот день стало намного больше.

Такому же детальному обсуждению на гастроэнтерологической секции были подвергнута такая актуальная проблема современной гастроэнтерологии, как гепатит С. С современными методами его лечения – тройной терапией, ауди-

торию познакомила заведующая кафедрой инфекционных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н., профессор А.К. Дуйсенова. Еще один доклад спикера Р.Р. Бектаевой «Хронические заболевания печени и энцефалопатия печени» помог гепатологам страны приобщиться к новым знаниям и в этой отрасли медицинской науки. О новых горизонтах терапии метаболических нарушений и возможностях оптимизации лечения патологии внутренних органов говорила с коллегами лектор Н.Р. Баркибаева из Семипалатинского государственного медицинского университета. А ведущий научный сотрудник ННМЦ Б.С. Ильясова из Астаны познакомила слушателей с современными подходами к лечению кислотозависимых заболеваний.

Благодаря опытным спикерам, участию в разговоре ведущих зарубежных и отечественных специалистов, современная клиническая гастроэнтерология открыла для казахстанских гастроэнтерологов в этот день много нового и интересного. А это им очень нужно для того, чтобы передовые технологии и современные методы лечения стали делом каждодневной врачебной практики.

Подготовила
Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Франко Скалдаферри: «МИКРОБИОТА – ЭТО ЦЕЛАЯ ПЛАНЕТА ВНУТРИ НАС»

В работе гастроэнтерологической секции на пятом конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» принял участие гость из Италии, специалист по гастроэнтерологии и эндоскопии пищеварительного тракта, доктор патофизиологии питания Центра исследований и лечения воспалительных заболеваний кишечника Франко Скалдаферри. Сделанный итальянским ученым доклад на тему «Микрофлора кишечника: европейский взгляд на значение в клинической практике» – это серьезный научный трактат о роли микробиоты в организме человека, подготовленный и прочитанный по всем канонам современного лекторского искусства – с яркими и очень информативными слайдами, результатами самых авторитетных международных исследований, убедительными выводами ученых с мировыми именами. Лекция доктора Скалдаферри, судя по реакции слушателей, очень понравилась участникам сессии. И мы решили дать возможность познакомиться с ней как можно большему числу казахстанских гастроэнтерологов, подготовив презентацию для печати в нашем журнале.



– Сегодня мы будем говорить об одной из «животрепещущих» тем современной гастроэнтерологии, – так начал свою лекцию профессор Скалдаферри после теплого приветствия гостей конгресса. – Наш организм – это целая планета внутри нас, он буквально наводнен различными микроорганизмами, и самые интригующие среди них – бактерии ЖКТ.

Но при традиционных методах исследования, сетует господин Скалдаферри, мы долгое время не могли обнаружить все бактерии, населяющие человеческий организм. И подавляющее их количество – примерно 80 процентов, оставались неисследованными. Когда были внедрены новые методы исследования, связанные с изменением экспрессии генов, очень много научных центров по всему миру начали более интенсивно и эффективно изучать микробиоту кишечника. Лектор пообещал, что в ближайшие 10 лет, учитывая

большое количество проводимых в этой отрасли знаний научных исследований, появится много новой информации о микробиоте.

Что же такое «кишечная микробиота»? – задается вопросом

доктор Скалдаферри. Но не дает общепринятой, всем известной трактовки этого понятия, а приводит высказывание ирландских ученых Ann M.O. Hara & Fergus Shanahan из Alimentary Pharmabiotic

The gut flora as a forgotten organ

BACTERIA	FUNGI	VIRUSES
<p>1 kg of bacteria, >3.300.000 genes, 8 bacterial divisions and more then 1100 species</p>		
<p>Leser et al, Environ Microbiol 2011 Qin et al, Nature 2011</p>		

YOUR BODY IS A PLANET

Of the 100 trillion cells inside each one of us, only 10 percent are actually human. The rest belong to aliens: bacteria, fungi, and other microbes.

BY JOSIE GLAUSIUSZ

1 HEAD LICE Pediculus humanus capitis (the head louse) has been around for a long time. One recent louse may have been found attached to a strand of hair 10,000 years old. The flat, wingless insects are tiny creatures and have mitochondria living inside them. A sample of an adult louse on human blood, and several other eggs, is to be seen.

2 DENTAL STREPTOCOCCUS If you start to lean regularly, you probably have a buildup of bacteria 100 to 500 cells thick on the surface of your teeth. The dominant species in this dental plaque are Streptococcus mutans and S. sobrius. Even if you brush diligently, these bacteria will still be there. They grow even after your teeth are clean and will stay put. The bacteria ferment sugars and secrete glycoproteins that form the basis of plaque.

3 ATHLETE'S FOOT FUNGUS Trichophyton and Epidermophyton are filamentous, parasitic organisms that infect cells that lead to common diseases. These species and their relatives can creep under the toenails and invade other areas of the skin, including the scalp and joints, where they trigger ringworm and psoriasis.

4 VAGINAL FLORA Roughly 100 billion members of the Lactobacillus family inhabit the vagina, secreting lactic acid and breaking off toxins. Inhabitants like the polysaccharide-covered Candida albicans.

5 HUMAN PAPILLOMAVIRUS More than 100 types of human papillomavirus (HPV) can infect humans, causing a variety of warts from the common wart to cervical and skin warts. At least 30 strains of HPV are sexually transmitted, and the CDC estimates that at least 30 percent of sexually active men and women will be infected with genital HPV at some point. Of particular concern are HPV types 16 and 18, which can cause cancers of the cervix, penis, vagina, and anus. The new vaccine Gardasil prevents the cancers caused by both HPV types.

6 SPINULES AND BACTERIOIDES At least 600 species of bacteria, including about 3.2 percent, live inside the human gut. The majority are from one of two phyla, the Firmicutes and the Bacteroidetes. They break down carbohydrates into small essential nutrients like vitamins B and K₂. They also crowd out harmful bacteria. An Cynthia Sears of Johns Hopkins Center for Global Health says, "Just by mere force of numbers, the bad bugs are kept out by the good bugs."

7 IMMENSE MITES A little arthropod most likely lives in the follicles of your eyebrows, and rarely leaving—except perhaps for a sporadic nighttime walk around your face. Demodex mites—egg-shaped, mite-shaped parasites—support production of about 20 percent of people under 20. They are more likely to infect us as we age, as nearly all elderly people carry them.

8 SHINGLES Once you have had chicken pox, the virus, called varicella-zoster, stays inside you forever, lying dormant in nerves near the spinal cord. Stress, aging, or a weakened immune system may reactivate the virus, which can then break along nerve tracts, causing painful pain and leaving skin rashes of different kinds as shingles. Research suggests that enhanced vaccination against chicken pox, now common in the United States, may lead to a significant increase in shingles among the elderly.

9 STREPTOCOCCUS On average, the skin supports about 1 billion bacteria. The most common include Staphylococcus aureus and Corynebacterium, which combine to produce body odor. Microbiologist Martin Blaser of the New York University School of Medicine analyzed the DNA of bacteria from the forearms of 60 people and discovered 102 separate species of bacteria. Most of those bacteria actually help to keep the skin healthy by competing with disease-causing organisms for nutrients. As Blaser explains, "It would be to lose without them."

(Glausiusz J. Discover June 2007)

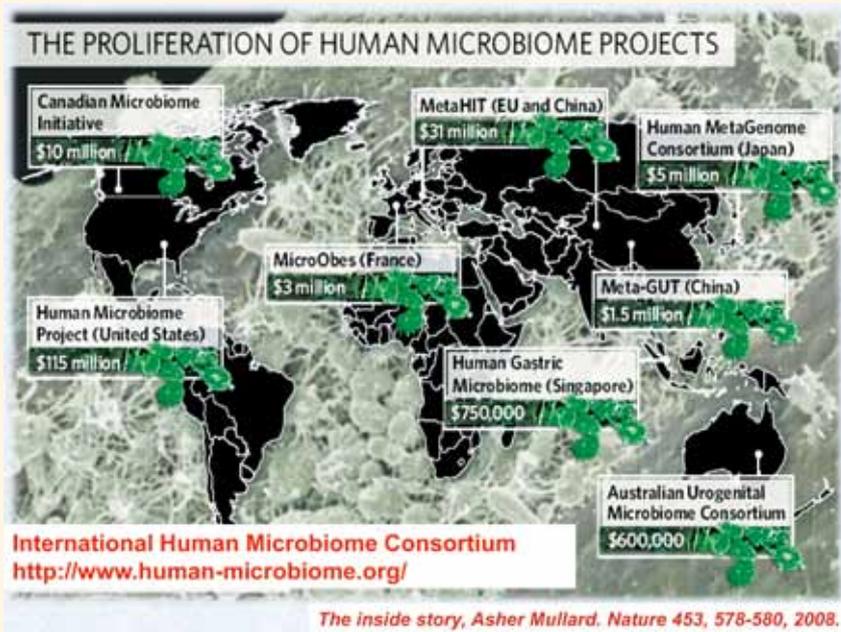
Centre National University о том, что кишечная микробиота – это тот орган, о котором мы порой... просто забываем. Было важным изменить названия некоторых семейств бактерий в связи с тем, что

мы узнали о них за последнее время. И лектор из Италии осовременивает знания казахстанских коллег. На слайде представлены три самые распространенные группы микробиоты, выявленные в соот-

ветствии с новыми подходами в ее изучении. Как видно, флора кишечника – это не только бактерии, а огромное количество микроорганизмов, в том числе грибы, вирусы, и их количество измеряется шестизначными цифрами!

Профессор из Италии знакомит аудиторию с результатами проводимых в мире исследований по изучению микробиоты. Они идут во всех странах – Австралия, Канада, США, Франция, Сингапур, Китай, Япония... Их большое количество, и суммы средств, выделенных на проведение таких мета-анализов, просто астрономические! В результате микробиота кишечника постепенно приоткрывает исследователям свои тайны.

С основными современными характеристиками МБ профессор Скалдаферри знакомит коллег из Казахстана, и у них есть прекрасная возможность получить из «первых рук» всю новую информацию. В результате загадочной пре-



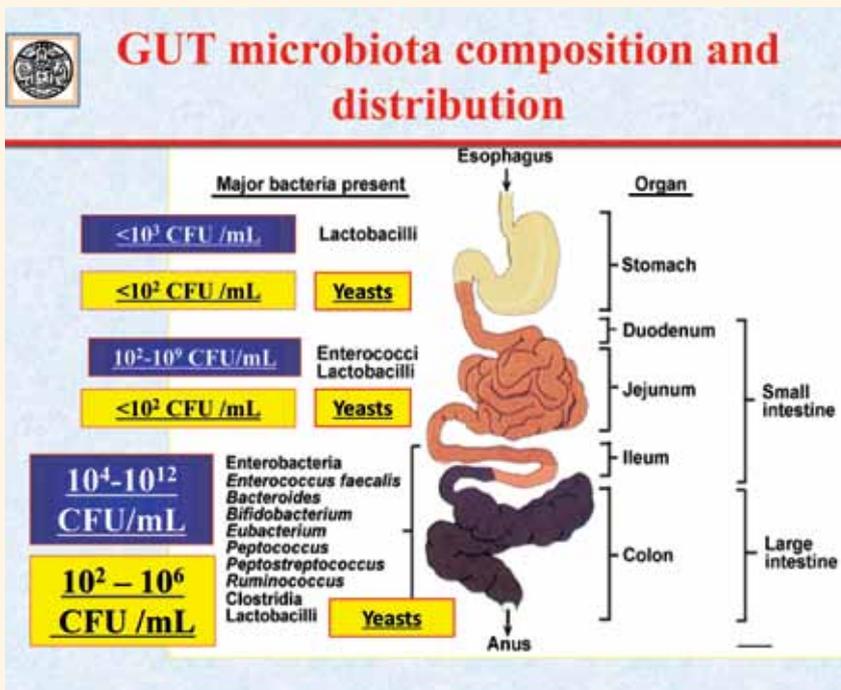
жде орган – микробиота, обретает вполне конкретные «очертания». 70-90 процентов ее составляют анаэробы, остальное – аэробы. Грамположительных бактерий (клостридии, бифидобактерии, лактобациллы и др.) в МБ больше, чем грамотрицательных: 60-80% и 20-40% соответственно. Микробиотой населены все органы человека, рассказывает лектор, и показывает в подтверждение этот слайд.

Лектор показывает на слайдах желудочно-кишечный тракт ребенка, и напоминает аудитории о тех «вечных истинах» материнства и детства, над которыми сегодня задумываются во всех странах мира. Говорит о важности грудного вскармливания, о предпочтении естественному родоразрешению взамен ставшего столь популярным среди нынешних «мадонн» кесаревоу сечению. Ведь именно благодаря естествен-

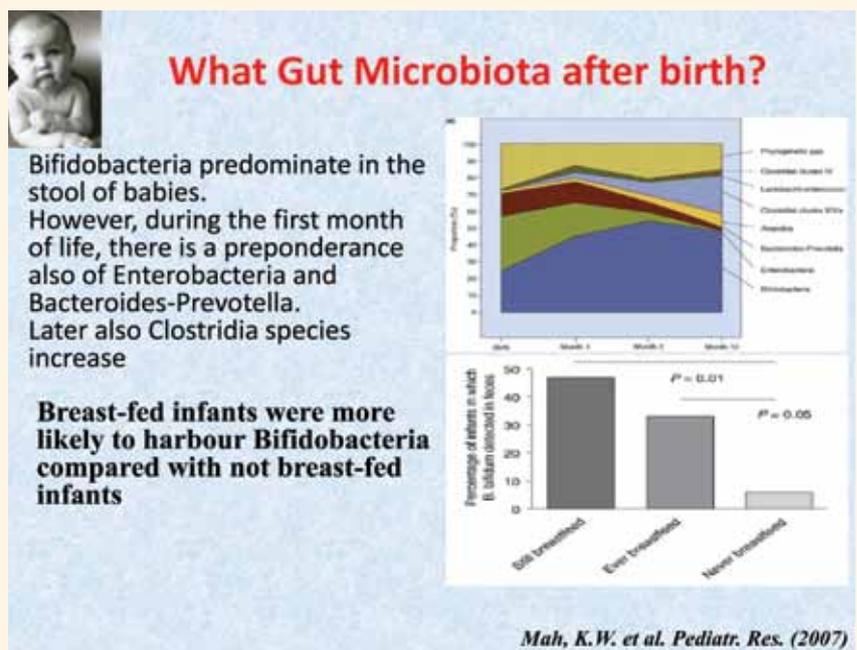
ным родам, ЖКТ ребенка, первоначально абсолютно стерильный, заселяется полезными бактериями, которые передаются ему от матери.

Кишечная микрофлора формируется в первый и второй год его жизни, вначале появляются бифидобактерии, затем энтеробактерии, бактероиды, и постепенно его ЖКТ заселяется целиком. И очень важно в этот период соблюсти все факторы, которые влияют на этот процесс, включая и диету, и осторожное отношение к антибиотикам, и многое другое. Ведь от того, правильно ли сформировалась микробиота в детском организме, будет зависеть состояние здоровья этого человека до конца жизни.

Подробно останавливается лектор из Италии на эффектах воздействия микробиоты на здоровье человека, детальнейшим образом рассматривает все ее функции. Барьерный или защитный эффект микробиоты, иммунокомпетентность, метаболическая/трофическая функции достаточно изучены. Но есть у нее и те, которые исследованы еще не до конца, не оценены по достоинству. Над этим еще предстоит поработать ученым, но и практические врачи вправе



Как видно, самая высокая концентрация микробиоты находится в толстой кишке. Присматриваемся к желудку – и в нем обнаруживается не только всем сегодня известный и досконально изученный *H.pylori*, но и другие бактерии, еще не до конца раскрывшие свой «характер». В кишечнике, благодаря новым методикам исследований, обнаружили участки слизистой, которые более жесткие, или плотные, но есть там и другие, с более мягкой слизистой. А в толстой кишке существуют различия между левыми и правыми ее отделами. И такие вот «сюрпризы» ожидали исследователей МБ на всем протяжении ЖКТ.



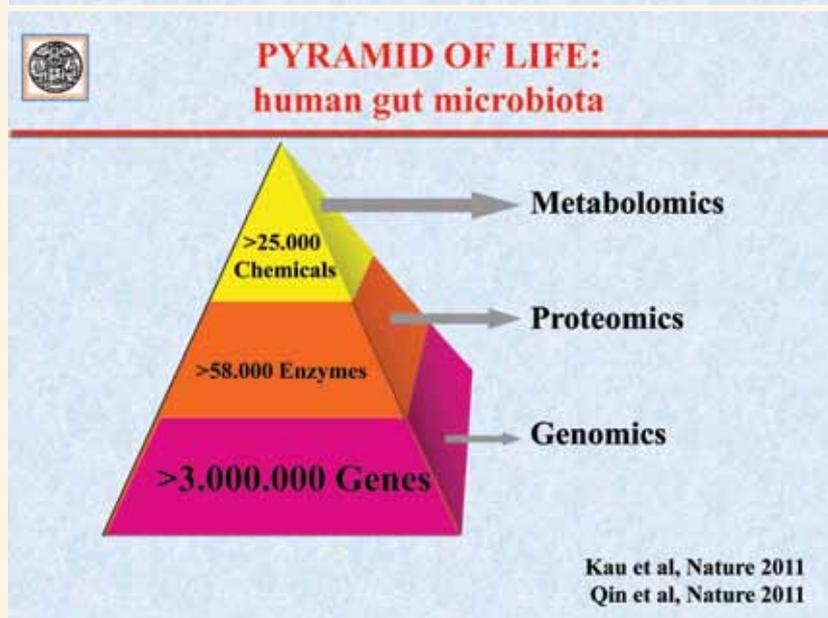
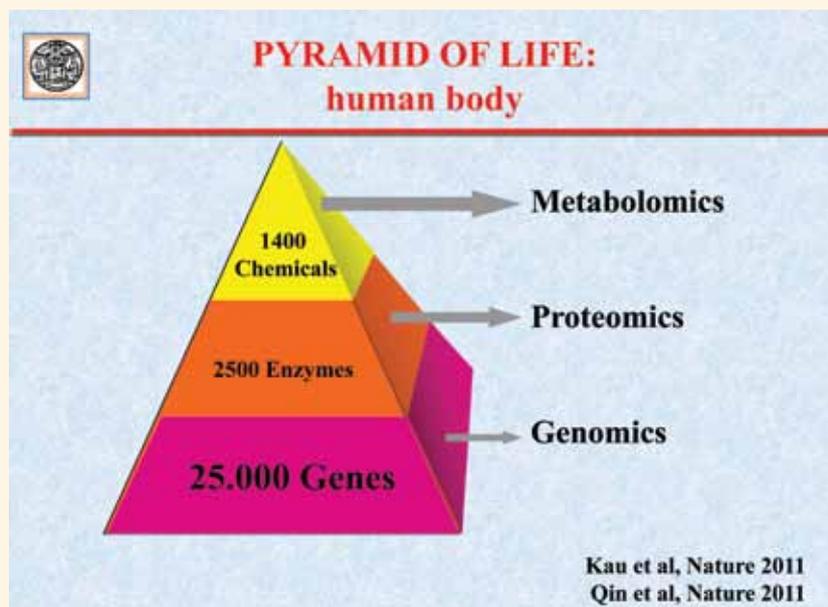
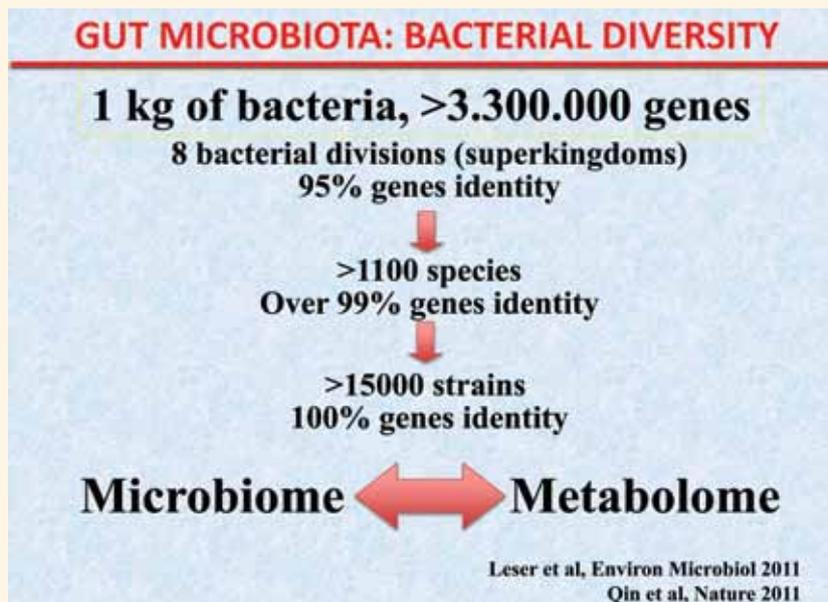
знать, в каком направлении они движутся. И господин Скалдаферри разъясняет аудитории, как на лекции для пытливых студентов, все механизмы влияния кишечной микробиоты на здоровье человека, как она воздействует на формирование иммунитета, как под ее воздействием происходят метаболические процессы и т.д.

Но почему столь велико влияние желудочно-кишечной микробиоты на здоровье человека? Полнее ответить на этот вопрос помогло открытие учеными микробиома человека. Один килограмм бактерий, которые находятся в вашем кишечнике, имеет свой геном, и в нем содержится более трех миллионов генов! Вместе с геномом хозяина он и составляет микробиом, открытие которого стало настоящей революцией в современной гастроэнтерологии. Организм человека и микробиота – это единое целое, они действуют очень синхронно. Все знают сегодня, что кишечник является одним из основных механизмов иммунной системы человеческого организма. На нижеприведенных слайдах видно, насколько глобальные, объемные, невидимые невооруженному глазу процессы происходят в микробиоте кишечника, и какое огромное влияние оказывают они на здоровье человека. Господин Скалдаферри говорит об этом с неописуемым восторгом:

– Вы только представьте себе: 25 тысяч генов экспрессируют в организме человека две с половиной тысячи ферментов, что составляет 1400 химических веществ в организме. А что же тогда способна сделать кишечная микробиота? Ведь у нее уже 3 миллиона генов! И она вырабатывает 25 тысяч химических веществ!

На этом пути исследователей ждет еще немало открытий, уверен лектор. Сам профессор Скалдаферри принимает в подобных опытах самое непосредственное участие.

– Наша группа, изучая защитный эффект микробиоты, обра-



тила внимание на *Bacillus clausii*. Мы взяли 10 здоровых человек и провели им ГЭФДС и биопсию. Затем разделили их на две группы, первая получала *Bacillus clausii* и ингибиторы протонного насоса, а вторая – только ингибиторы. Через месяц провели контрольное обследование, опять сделали ГЭФДС и биопсию, а также провели исследование экспрессии генов. И обнаружили, что несколько генов были супрессированы, а несколько – активированы. Один из таких генов – дефенсин, и он также активируется *Bacillus clausii*.

Из дефенсина вырабатываются антибиотики нашего организма, которые защищают нас от бактерий и других посягательств. Когда эти клетки перестают выполнять свою функцию, возникает воспалительный процесс. Эффект дефенсина также рассматривается при болезни Крона и язвенном колите. В наших исследованиях бактерия Клаузиуса была введена больным с колитами и у них при терапии улучшились показатели.

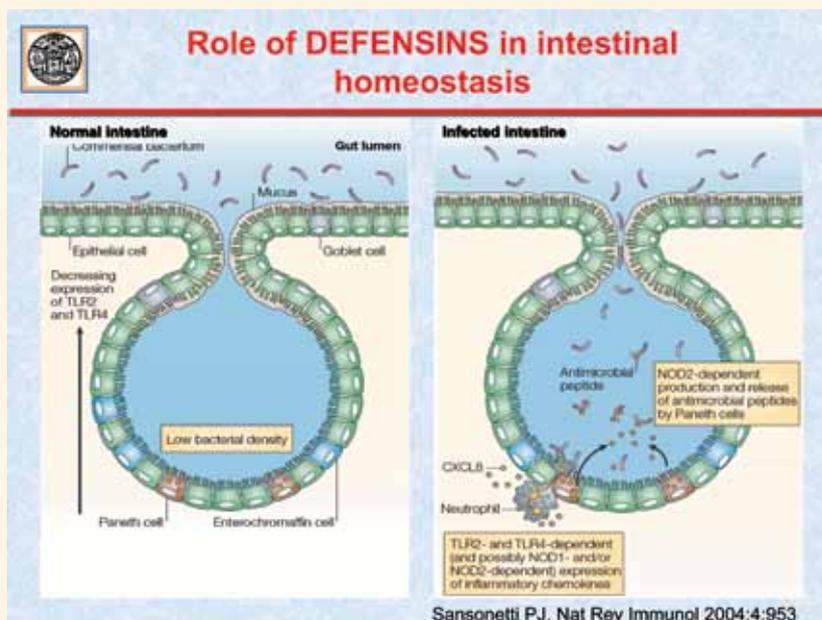
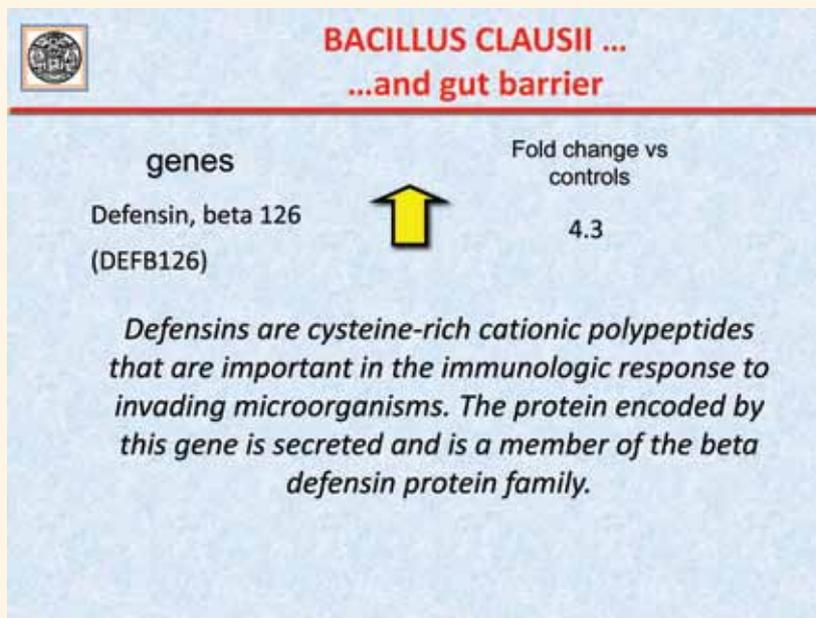
После лекции доктора Скалдаферри аудитория значительно обогатилась теоретическими зна-

ниями о микрофлоре кишечника, имела более четкое представление как ее лучше исследовать и лечить. И единодушно согласилась с лектором в той высокой оценке, которую он ей дал.

Кишечная микробиота – это очень важный орган, являющийся барьером для всех заболеваний. «Ищите микробиоту» – так, перефразировав знаменитое французское высказывание, сказали бы на этот счет гастроэнтерологи всего мира. Кишечная микробиота связана со многими заболеваниями ЖКТ, такими как острая диарея, воспалительные заболевания кишечника, рак толстой кишки, синдром раздраженного кишечника и др. Избыточный рост бактерий в тонком кишечнике, непереносимость пищи, ожирение и метаболический синдром, заболевания печени, гастродисфункциональные заболевания и острая диарея – все это очень тесно переплетено с состоянием кишечной микробиоты. Дальнейшее изучение микробиоты, по мнению итальянского эксперта, поможет лечить не только заболевания ЖКТ, но и многие другие, такие, как аллергия, НЖБП, ожирение и другие серьезные патологии человеческого организма.

Презентация, сделанная гостем конгресса из Италии, специалистом по гастроэнтерологии и эндоскопии пищеварительного тракта, доктором патофизиологии питания Центра исследований и лечения воспалительных заболеваний кишечника Франко Скалдаферри позволила участникам гастроэнтерологической секции Пятого конгресса «Человек и лекарство – Казахстан» значительно расширить свои теоретические и практические познания о микрофлоре кишечника, а также сверить свои позиции с европейскими подходами. И то, и другое пойдет на пользу нашим пациентам.

Подготовила
Нагима ТЛЕНЧИЕВА



Энтерожермина®

Споры «*Bacillus Clausii*»

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КИШЕЧНИКА



Споры устойчивы к химическим (желудочный сок) и физическим факторам

Возможен прием во время лечения антибиотиками

Вырабатывает витамины, в частности, группы «В»

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника и последующего эндогенного нарушения витаминного баланса
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста, характерные для интоксикации или нарушений микробной флоры кишечника и нарушений витаминного баланса.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в возрасте от 1 месяца до 2 лет: 1-2 флакона (5-10 мл) в день.

Детям от 2 до 12 лет: 1-2 флакона (5-10 мл) в день.

Детям старше 12 лет и взрослым: 2-3 флакона (10-15 мл) в день. Флаконы назначают с соблюдением регулярных интервалов (3-4 часа). Продолжительность лечения определяется индивидуально врачом и составляет от 6 до 14 дней. Содержимое флаконов принимают без разведения или разводя в воде, молоке, чае, апельсиновом соке.

Перед использованием содержимое флакона необходимо встряхнуть.

Этот препарат предназначен для приема внутрь. Не вводить парентерально и не применять другим способом!

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо из ингредиентов препарата.
- детский возраст до 1 месяца

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Возможное наличие видимых включений во флаконах Энтерожермины обусловлено агрегатами спор *Bacillus clausii*, поэтому оно не означает, что препарат претерпел изменения. Встряхивайте флакон перед применением. Данный препарат не противопоказан для применения при целиакии.

Во время антибиотической терапии препарат следует принимать в перерывах между отдельными дозами антибиотика.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Приём данного лекарственного препарата не противопоказан во время беременности и в период лактации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Без рецепта.

ТОО «Санofi-Авентис Казахстан»

050016, г. Алматы, ул. Кунаева, 216

Тел.: +7 727 244 50 96, 244 50 97, Факс: +7 727 258 25 96

www.sanofi-aventis.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

РК-БП-5-№013056 от 05.12.2008 г.
Разрешение №3211 от 08 ноября 2011

**Для приема внутрь
Не вводить инъекционно**



SANOFI

Когда ожирение становится гастроэнтерологической проблемой?

«Неалкогольная жировая болезнь печени – новая эпидемия века» – мастер-класс под такой тематикой на пятом конгрессе «Человек и Лекарство–Казахстан» прошел с большим успехом. Инициатор этого мероприятия – ТОО «PRO.MED.CS», попросила разработать и провести мастер-класс кафедру семейной медицины ЦНО Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. У сотрудников кафедры есть большой опыт организации обучающих программ, которые пользуются популярностью у врачей Казахстана, а также необходимые теоретические и практические знания по заявленной теме. На мастер-класс записалось более 70 человек, это практикующие врачи – терапевты, гастроэнтерологи, семейные врачи, эндокринологи и врачи других специализаций, которые в своей каждодневной практике сталкиваются с проблемой ожирения и хотели бы научиться лечить заболевания, связанные с избыточной массой тела, по самым современным методикам. Модератором мероприятия стала заведующая этой кафедрой, президент Ассоциации семейных врачей Казахстана, д.м.н., профессор Дамиля Сакеновна Нугманова.

Вообще, надо отметить, что проблема ожирения, или, как говорят медики, избыточной массы тела на нынешнем конгрессе «Человек и Лекарство–Казахстан» возникла практически на каждой тематической сессии. Ее обсуждали и кардиологи, и эндокринологи, и гастроэнтерологи, и пульмонологи, и педиатры...

– Избыточный вес и ожирение относятся к 5 основным факторам риска смерти, – заострила внимание аудитории на этой проблеме спикер Д.С. Нугманова, – по этой причине ежегодно умирают по меньшей мере 2,8 млн человек из взрослого населения планеты. Эксперты ВОЗ подсчитали, что на избыточный вес (ИВ) приходится 44% бремени диабета, 23% – ИБС, от 7 до 41% – онкологических заболеваний (данные за 2011 год).

Проблема эта, как выясняется, в последние десятилетия стала накатываться на человечество как снежный ком. С 1980 года число лиц с ожирением увеличилось в 2 раза. В 2008 году более 1,4 млрд людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточного веса, из них с морбидным ожирением было свыше 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин. В 2010 году более 40 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес. Казахстан-

ский эксперт акцентирует внимание на интересный факт – 65 процентов населения проживают в странах, где ИВ и ожирение приводит к смерти чаще, чем пониженная масса тела. Так, мы всегда считали, что в Африке люди недоедают и даже умирают от голода, а оказалось, что на черном континенте также стремительно идет ожирение населения. То есть, причины «новой эпидемии века» гораздо глубже общепринятых, распространенных суждений типа «меньше ешь – меньше толстеешь». Проблема ожирения оказалась не так проста, как казалось на первый взгляд, и с ней еще предстоит разобраться ученым.

Вооружить коллег по цеху новыми знаниями о патологиях ЖКТ было задачей специальной гастроэнтерологической сессии на конгрессе. А закрепить полученные теоретические познания на практике и разобраться, как правильно диагностировать болезни органов пищеварения, связанные с ожирением, как их правильно лечить и предупреждать, стало задачей мастер-класса.

– Если посмотреть на болезни ЖКТ, которые напрямую связаны с ожирением, то это, в первую очередь, неалкогольная жировая болезнь печени – НЖБП, – рассказывает профессор Д.С. Нугманова, – ее распро-



страненность в общей популяции – 20 процентов, а это практически каждый пятый житель нашей страны. У 75 процентов пациентов с ожирением имеется НЖБП, а с морбидным ожирением – уже все 100 процентов! Еще одно заболевание печени, связанное с ожирением – неалкогольный стеатогепатит (НСГ). И если его распространенность в общей популяции составляет 3 процента, то у пациентов с ожирением – от 25 до 75 процентов.

Итак, что такое НЖБП? Это клинико-гистологическое состояние с гистологическими особенностями, напоминающими повреждения печени при алкоголизме, но возникающие у

больных, которые не принимали или не принимают алкоголь.

Для уточнения диагноза, с чем в каждом конкретном случае имеет дело врач – с НЖБП или НСГ, делается биопсия. Гистологическая картина всех заболеваний печени практически одинаковая. Спектр гистологических нарушений варьируется от возникновения воспаления или фиброза (простой стеатоз печени) до стеатоза печени с некрозом и воспалением. Цирроз печени может развиваться у 25 процентов с НСГ, и он является основной причиной криптогенного цирроза печени. НЖБП является наиболее частой причиной болезни печени в препубертатном и пубертатном периоде. Не случайно врачи сегодня бьют тревогу по поводу роста ожирения у детей, особенно в подростковом возрасте.

Так что знать механизм возникновения всех патологий внутренних

органов при НЖБП и ее специфические проявления для врача-практика очень важно, и профессор Нугманова подробно останавливается на патогенезе этого заболевания. Показывает на слайдах, как снижается диффузная проводимость сигналов в печени из-за того, что ее ткани замещаются жиром. Обращает внимание на гистологическую картину НЖБП и НСГ, показывает, как выглядит печень при циррозе и т.д.

Органы при НЖБП и ее специфические проявления для врача-практика очень важно, и профессор Нугманова подробно останавливается на патогенезе этого заболевания. Показывает на слайдах, как снижается диффузная проводимость сигналов в печени из-за того, что ее ткани замещаются жиром. Обращает внимание на гистологическую картину НЖБП и НСГ, показывает, как выглядит печень при циррозе и т.д.

Имеются сильные эпидемиологические, биохимические и клинические доказательства того, что у большинства пациентов с НЖБП

есть инсулинорезистентность, – формирует коллег Дамиля Сакенова. Инсулинорезистентность входит в более широкое и модное понятие – метаболический синдром. Однако этот вопрос дискутируется кардиологами, половина из них считает, что метаболический синдром есть, другая, что его нет. Но если спросить гастроэнтерологов, сто процентов скажут, что инсулинорезистентность у таких больных есть, и болезни печени связаны как раз таки с ней. Она повышает липолиз, синтез триглицеридов, печеночный захват свободных жирных кислот и аккумуляцию печеночных триглицеридов.

Неалкогольный стеатогепатит развивается из НЖБП, когда избыточное скопление жира вызывает гибель клеток печени, что, в свою очередь, вызывает воспалительный ответ. Можно, в принципе, сказать, что НСГ – это разновидность НЖБП. А вот под-

вышены у 90 процентов больных. Соотношение АСТ/АЛТ обычно меньше единицы, что намного ниже, чем при алкогольном гепатите, при котором это соотношение превышает 2 и составляет в среднем 2,85. Но нормальный уровень АСТ и АЛТ не исключает наличие НСГ. Повышение щелочной фосфатазы и гипербилирубинемия не характерны, наблюдаются редко.

Итак, разобравшись, с каким же заболеванием – НЖБП или НСГ, пришел к вам пациент, мы должны назначить ему лечение. Этому важному моменту в программе мастер-класса было посвящено несколько сообщений. Вначале профессор Нугманова рассказала о медикаментозном лечении этих патологий, их специфике и особенностях врачевания.

Поскольку НЖБП возникает на фоне инсулинорезистентности, то гастроэнтерологи подумали, а давайте мы возьмем препараты, которые ее снижают, повышают чувствительность клеток к инсулину, – делится своими соображениями с аудиторией Дамиля Сакенова, – среди них всем нам известный метформин, и другая группа препаратов – тиазолидиндионы, которые снижают инсулинорезистентность. Курсы лечения 12 месяцев и более, и в данном случае эти препараты назначаются больным без диабета. В ходе одного рандомизированного контролируемого исследования метформин давали в дозе 2 гр в день в течение года. Наблюдалось снижение выраженности стеатоза, некрвоспалительной активности и фиброза.

Также испытывали при НЖБП пентоксифиллин – известный всем нам трентал. 1600 мг в день в течение 12 месяцев снижали показатели АЛТ и АСТ. 1200 мг в день (другое РКИ) давали снижение стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза, а также АЛТ и АСТ.

Далее испытывалось воздействие урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан), она давалась в большой дозе – 30 мг на 1 кг веса в день в течение 12 месяцев. На фоне ее приема у больных снизились АСТ, АЛТ и гамма-ГТП. В ходе следующего исследования урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) давалась уже в



течение полутора лет в дозе 23-28 мг на 1 кг веса в день, в результате уменьшалось лобулярное воспаление. Препарат улучшает выделение свободных жирных кислот, снижает синтез холестерина в печени, разжижает и увеличивает водную фракцию желчи, действует, условно говоря, как гепатопротектор.

Для профилактики возникновения статинового гепатоза – клинически доказана целесообразность совместного применения статинов и урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). С этой же целью испытывались статины, в одном РКИ их давали совместно с витамином С и Е. На фоне аторвастатина значительно снизилась персистенция НЖБП на протяжении почти четырех лет наблюдения. То есть, наука не стоит на месте, пытается использовать и старые, и новые препараты для лечения НЖБП. И находит много интересного, так препарат для снижения веса орлистат, как выяснилось, улучшает показатели гистологии печени. А вот по полиненасыщенным жирным кислотам Омега-3 пока недостаточно данных, но проводятся испытания, и есть надежда, что и их можно будет использовать для лечения этих заболеваний.

Отдельная тема разговора – онкопатология и заболевания печени. Патологическая цепочка – вначале ожирение, затем НЖБП, переходящая в НСГ – прослеживается достаточно ясно.

Выяснилось, что наблюдающийся в последние годы рост рака печени (РП) не связан, как полагали ранее, только с вирусными заболеваниями печени. Хотя риск РП напрямую связан с гепатитом С (от 24 до 60 процентов), но его распространенность среди населения – всего 2 процента, гепатита В – 0,4 процента. А количество рака печени, вызванного ожирением, больше в десятки раз! Поэтому гастроэнтерологи и занялись так вплотную проблемой избыточного веса и ожирения. Американское общество гастроэнтерологов, изучив механизм этого процесса, доказало взаимосвязь рака и ожирения. Проведенное в США исследование подтвердило, что 13 процентов больных раком печени имели НЖБП. Причем, четко прослеживается зависимость – чем больше масса тела, тем выше риск

рака печени. К факторам риска здесь относится также злоупотребление алкоголем, врожденные метаболические заболевания. А вот кофе и чай являются источником антиоксидантов, и, как показали исследования на животных и людях, их употребление снижает активность ферментов в сыворотке печени, уменьшает цирроз и рак печени.

Преподаватель семейной медицины Университета штата Висконсин, (Мэдисон, США) Дэвид Кютер, который приехал на конгресс в Алматы по приглашению кафедры семейной медицины КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, посвятил свое выступление немедикаментозным методам лечения печени.



У доктора Кютера – большой клинический опыт, более 35 лет проработал в одной семейной амбулатории и принял самостоятельно более 600 родов!

Американский лектор начинает свою презентацию с показа слайда, на котором популярная в США телеведущая Опра держит в руках сальник нормального размера, а стоящий рядом с ней в кадре доктор – очень большой сальник. Эта телепередача учит американцев основам здоровья, и она очень популярная. Откуда берутся наши болезни? – задаются вопросом ведущие, и показывают конкретный «враг» внутри тела человека. Этот механизм, машина, от которой, в конце концов, человек погибает, запускается в висцеральном жире, а к нему как раз и относится большой и малый сальник.

Но как узнать, что у человека большой сальник?

– Есть методики обнаружения излишков висцерального жира – по

окружности талии, по соотношению талия : бедра, – разъясняет доктор Кютер, – но, как семейный врач, я не могу концентрироваться только на одной болезни, в данном случае ожирении. Сальник нам нужен, каждый хирург знает, что здоровый, нормальный сальник помогает спасти жизнь больного, он как бы оборачивает разорванные при травме или прободении кишечника или аппендикс, что предотвращает вытекание содержимого в брюшную полость и развитие перитонита. Защита дает шанс человеку выжить, а хирургу 24-48 часов для проведения операции. Но сальник, если он излишен, становится источником болезней, фабрикой по производству различных био-

логических веществ, вызывающих болезнь – СД, метаболический синдром, НЖБП, гипертонию и др. И мы должны предупредить появление и прогрессирование этих заболеваний, их переход в НЖБП, НСГ, а затем в цирроз и рак печени.

Испытывалось множество методов того, чем же можно вылечить это состояние, делится с аудиторией информацией доктор Кютер, но когда вы пересмотрите всю литературу на этот счет, то увидите, что есть только один метод, имеющий хорошую доказательную базу по эффективности и безопасности – это снижение веса. Очень много доказательств того, что снижение веса замедляет прогрессирование заболевания, более того – заболевание подвергается обратному развитию!

В качестве доказательства лектор демонстрирует на экране результаты РКИ, в ходе которого опытная группа потеряла вес на 9 процентов, но при этом у них улучшились показатели гистологической картины аж на 72

УРСОСАН

Урсодезоксихолевая кислота

...бережная забота о Вашей печени

Показания к применению

- синдром билиарного сладка (холестаза); растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и невозможности удаления камней хирургическим или эндоскопическим методами
- острый и хронический гепатит
- токсические (в т.ч. лекарственные) поражения печени
- алкогольная болезнь печени
- неалкогольный стеатогепатит
- первичный билиарный цирроз печени в стадии компенсации
- первичный склерозирующий холангит
- кистозный фиброз печени при муковисцидозе
- послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей
- дискинезия желчевыводящих путей
- билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит
- профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии
- профилактика поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков

Способ применения и дозы

Урсосан принимают внутрь, не разжевывая и заливая достаточным количеством воды. При диффузных заболеваниях печени суточная доза Урсосана делится на 2-3 приема, капсулы принимают вместе с едой. При острых и хронических гепатитах назначают в суточной дозе 10 мг/кг, которая принимается 2-3 раза в день вместе с едой в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). При желчнокаменной болезни (растворение холестериновых желчных камней и билиарный сладка), дискинезии желчевыводящих путей суточная доза составляет 15 мг/кг и принимается однократно на ночь. Курс лечения для растворения камней продолжается до полного растворения с последующим приемом в течение 3-х месяцев для профилактики рецидивов камнеобразования. При дискинезии желчевыводящих путей курс лечения устанавливается врачом. При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите - по 250 мг (1 капсула) в сутки, перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет. После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. Для профилактики поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При токсических, лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более. При первичном билиарном циррозе: 10-15 мг/кг/сут (при необходимости - до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес до нескольких лет. При первичном склерозирующем холангите - 12-15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При неалкогольном стеатогепатите - 13-15 мг/кг/сут, в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При муковисцидозе детям старше 6 лет, с массой тела больше 34 кг, назначают в дозе 20-40 мг/кг/сут, в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. Детям с массой тела менее 34 кг (чаще в 6-13 лет) рекомендуется суточная доза - 10 мг/кг веса. В послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

Побочные действия

Редко: боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея (может быть дозозависимой), запоры, преходящее (транзиторное) повышение активности "печеночных" трансаминаз, аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения), обострение ранее имевшегося псориаза, алоpecia

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата наличие рентгеноположительных (с высоким содержанием кальция) желчных камней; нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищ; острый холецистит; острый холангит; цирроз печени в стадии декомпенсации; печеночная и/или почечная недостаточность; обтурация желчевыводящих путей; острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков эпиглема желчного пузыря; I триместр беременности и период лактации; детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий и ионообменные смолы (хolestирамин), снижают абсорбцию. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомидин или прогестины увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты. Урсодезоксихолевая кислота может повысить абсорбцию циклоспорина в кишечнике.

Особые указания

Применение урсодезоксихолевой кислоты во время II и III триместра беременности можно назначать после тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и риска для плода от применения препарата.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Применение препарата не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию



Регистрационное удостоверение: РК-ЛС-3-10503942 от 28.06.2011
Разрешение на продажу № 3422 от 24.05.2012

процента! А в группе контроля, где пациенты вес не потеряли, эти показатели были намного меньше.

– И здесь возникает чисто американская проблема, – рассуждает лектор, – не помню, кто говорил, что если человек на 70-90 процентов состоит из воды, то американцы на 99 процентов состоят из кукурузы. Кукурузный сироп используется в США при изготовлении всех продуктов быстрого питания, он есть во всех мороженых, пирожных и других сладостях. И это основная причина ожирения, ведь в кукурузном сиропе много фруктозы. Следующая проблема – трансжиры, это растительные жиры, которые подверглись гидрогенизации – растительное сало, маргарины. Это особенность питания американцев, и она больше всего и вызывает тревогу у врачей. И мы не устаем говорить своим пациентам – кушайте настоящую еду, а не глубоко переработанную.

Опытного семейного врача, принявшего за свою медицинскую практику около тысячи американских бэби, печалит статистика по детскому ожирению. Прогноз таков, что продолжительность жизни человечества уменьшится именно из-за ожирения, то есть сегодняшние дети проживут меньше, чем мы с вами, и все болезни в будущем будут связаны с ожирением, избыточной массой тела и глубоко переработанной пищей, т.е. ненатуральными продуктами.

– Следующий совет, – говорит доктор Кютер, – который обязательно надо давать пациентам – физическая нагрузка. Пока РКИ о влиянии физической нагрузки на развитие НЖБП не проводились, но в целом доказано, что физические нагрузки влияют на потерю веса. Многие полные люди ссылаются на занятость, мешающую им посещать спортзалы, следить за своим весом. Американский доктор показал юмористическую картинку. Врач говорит занятому пациенту: «Что вам больше нравится – выделить один час в сутки на физические занятия или же 24 часа в сутки быть мертвым?».

Лектор привлек внимание казахстанских коллег к тому, что больные с избыточной массой тела очень чувствительны к различным инфекциям, в частности, гепатитам А и В, поэтому

им рекомендуется вакцинация. Они чаще подвержены тяжелой пневмококковой инфекции, и от нее их тоже надо прививать. О вакцинации от гриппа и ОРВИ он и говорить не стал – в США ее делают всем! Необходимо выявлять и интенсивно лечить у пациентов с НЖБП сопутствующие заболевания, такие как гипертензия, гиперлипидемия и др. Обязательно снижать факторы риска, в частности, избегать алкоголя. И хотя патогенез НЖБП не связан с приемом алкоголя, уточняет американский доктор, надо таких больных предупреждать, чтобы они и не начинали злоупотреблять им, так как на фоне НЖБП и избыточного веса у них из-за алкоголя быстрее повреждается печень, чем у людей с нормальной массой тела.

В заключение докладчик еще раз подчеркнул: какие бы лекарства вы не использовали для лечения НЖБП и связанных с ней избыточной массы тела, гиперлипидемии и других осложнений, без потери веса это лечение будет неэффективным!

Избыточной массе тела была посвящена еще одна презентация, которую провела сотрудник той же кафедры семейной медицины КазНМУ, член Ассоциации семейных врачей Л.Ю. Соколова.

Людмила Юрьевна предложила «дистанцироваться» от печени и поговорить о других нарушениях со стороны ЖКТ и всего организма, также связанных с избыточной массой тела и ожирением. К ним относятся и функциональная диспепсия, все больше дающая о себе знать в последние годы, и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ, сложное многофакторное заболевание. **Лечить и ГЭРБ, и ФД гораздо сложнее, чем язву желудка. И на этом важном этапе автор презентации останавливается подробно, называя схемы лечения этих патологий в соответствии с общепринятыми подходами и нормами доказательной медицины, знакомя с действием как уже известных, так и недавно появившихся в арсенале гастроэнтерологов препаратов. Один из таких современных препаратов по лечению ГЭРБ и функциональной диспепсии является итотрид, выпускаемый под названием итомед. Препарат изо-**

бретен в Японии, прошел ряд рандомизированных контролируемых испытаний и с успехом применяется в мире. В отличие от известных метоклопрамида (церукал и домперидона (мотилиум) у итотрида гораздо меньше побочных эффектов и он может применяться длительно. И на протяжении всей лекции тема ожирения не остается вне поля зрения докладчика. Как подтверждают авторитетные международные исследования, и собственный клинический опыт докладчика, ИМТ и тут изрядно портит картину заболеваемости.

Врач-Пациент или Пациент – Врач

А в завершении этого профессионального разговора организаторы мастер-класса предложили слушателям «поиграть во врачей и пациентов». С тем чтобы аудитория смогла уже сейчас, не выходя с конгресса, опробовать на практике всю новую информацию – рекомендации мэтров современной гастроэнтерологии, новые схемы диагностики и лечения НЖБП и НСГ. Сотрудники кафедры раздали участникам игры карточки с описанием конкретных клинических случаев. «Врачам», получившим желтые карточки, предстояло поставить диагноз больному и назначить правильное лечение. А «пациентам» с зелеными карточками на руках – отвечать на уточняющие вопросы врача и зорко следить за тем, чтобы он не ошибся. Потом пары поменялись ролями, чтобы каждый смог опробовать на себе и ту, и другую роль. Клинические случаи для двух игр представили доценты кафедры Надежда Мажитовна Нуркина и Елена Борисовна Ужегова. Доценты по ходу ролевых игр проверяли и комментировали собранный анамнез, диагностические исследования, постановку диагноза и назначенное лечение; направляли врачей в нужное русло, объясняя то, что еще не было уяснено, поощряя и создавая в аудитории деловую атмосферу. Игра и мастер-класс удалась на славу, слушатели были очень довольны. Участники получили в конце не только сертификаты, но и призы за правильно поставленные диагнозы и назначенное лечение.

Подготовила
Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Второй фармацевтический форум Казахстана



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ
КАЗАХСТАНА

PHARMACEUTICAL FORUM OF KAZAKHSTAN

28-29 марта 2013 года



Нас поддержали:



Национальный центр экспертизы
испытания средств
охраны репродукции населения
и медицинской техники



НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ
Самаркандская компания



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДУНАРОДНЫХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

AVE VITAE



Национальная
медицинская
ассоциация



VIORTIS

Генеральные информационные партнеры:

КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК

Человек и Лекарство
Казахстан

Организатор:

CIERTO

Информационные
партнеры:

КМЖ
Казанский медицинский журнал

MedMedia
КАЗАХСТАН

МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ
МТК

ГЛАВНЫЙ
ВРАЧ

MedNews
ПОРТАЛ МЕДИКОСТОВ

Бюро по развитию
Здравоохранения
Казахстана

03portal

Карануз.kz

ЖЕРДЕМ

Здоровая
Семья

АРЕКАР.КЗ

Будь Здоров!

Телефон для справок 8-727-244-75-41, 255-00-11

www.forum.viortis.kz
www.acierto.kz

Применение препарата Креон® 25 000 в комплексе лечения пациентов с осложненными формами хронического панкреатита



Копчак В.М., Копчак К.В., Перерва Л.А., Зелинский А.И.
Национальный институт хирургии и трансплантологии им. АА. Шалимова
АМН Украины, г. Киев

Хронический панкреатит остается одной из основных нозологий в структуре заболеваний поджелудочной железы, встречаемость которой в отдельных странах колеблется от 60 до 100 случаев на 100 000 населения [8]. Из этих больных от 4 до 9% нуждаются в хирургической помощи. Такая необходимость в основном обусловливается наличием выраженного болевого синдрома и/или нарушением функции соседних органов – компрессией общего желчного протока, двенадцатиперстной кишки, верхней брыжеечной вены, воротной вены. Однако, решая задачу борьбы с болевым синдромом, операции, направленные на декомпрессию протоков поджелудочной железы, не останавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений паренхимы поджелудочной железы и часто не обеспечивают клинически значимого улучшения ее экзокринной функции. Таким образом, решив задачу коррекции болевого синдрома, клиницист сталкивается с необходимостью коррекции синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзокринной паренхимы в результате атрофии, фиброза, некроза, неоплазии либо после удаления большей части паренхимы органа. Учитывая огромную резервную возможность ПЖ, тяжелая степень экзокринной недостаточности развивается при гибели более 90% функционирующей экзокринной паренхимы [Калинин А.В., 2007]. Коррекция указанного состояния требует назначения заместительной терапии ферментами, которая является одним из важных и актуальных направлений комплексного лечения хронического панкреатита.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, оперированных по поводу осложненных форм хронического панкреатита, путем проведения анализа клинической эффективности препарата Креон® 25 000.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели из всех пациентов, находившихся на стационарном лечении за последние 4 года (78 человек), которым были выполнены продольная панкреатоеюностомия и операция Фрея, были выделены 2 группы с проявлениями экзо-

кринной недостаточности поджелудочной железы умеренной степени тяжести в количестве 40 и 38 человек.

Группа исследования состояла из 40 пациентов (мужчин – 32, женщин – 8), средний возраст которых составил $39 \pm 2,5$ года. Контрольная группа в количестве 38 человек состояла из 26 мужчин и 12 женщин (средний возраст $41 \pm 1,6$ года).

Средний срок госпитализации в группе исследования и в группе сравнения составил $13 \pm 1,7$ и $15 \pm 2,3$ суток соответственно.

В группе исследования все пациенты с 7-го послеоперационного дня получали терапию ферментным препаратом Креон® 25 000 в дозе 1 капсула 3 раза в сутки во

время приема пищи. Ферментная терапия назначалась курсом в 6 мес.

В контрольной группе ферментная терапия в послеоперационном периоде не назначалась.

Всем пациентам обеих групп в послеоперационном периоде выдавались диетологические рекомендации по общепринятым нормам.

Схема обследования пациентов включала в себя комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Проводили радиологическое исследование периода полувсасывания жиров и белков, микроскопическое исследование кала, определяли уровень эластазы-1 в кале.

Радиометрическим методом определяли период полувсасывания ^{131}I – триолеат глицерина, который у здоровых лиц изменяется в пределах $4,5 \pm 0,32$ ч.; а также период полувсасывания ^{131}I -альбумина, изменяющийся в норме в пределах $6,3 \pm 1,5$ ч.

Оценку внешнесекреторных нарушений поджелудочной железы путем определения уровня эластазы-1 в кале проводили в соответствии с рекомендациями производителя по ее значениям: уровни от 200 до 500 мкг/г кала расценивали как норму; уровни от 100 до 200 мкг/г кала расценивали как умеренно выраженную недостаточность; уровень менее 100 мкг/г кала расценивали как выраженную экзокринную недостаточность.

Оценка копрограммы проводилась по Л.В. Козловской и А.Ю. Николаеву (1984), показателями нормы которой являются: отсутствие нейтрального жира, мышечные волокна единичные (+ -), измененные зерна крахмала содержатся также в единичных количествах. При развитии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы появляется нейтральный жир в большом количестве (до +++), неизмененные мышечные волокна (до +++), неизмененные мышечные волокна до +++ и вне- и внутриклеточный крахмал в

значительном количестве (++) , что имело место у исследуемых нами пациентов.

Результаты исследования

Практически 76 (98%) больных, которым была выполнена продольная панкреатоеюностомия и операция Фрея, до начала исследования предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области, чаще после приема пищи, метеоризм; 17 (23%) пациентов отмечали слабоформенный стул, 16 (20%) – наличие в кале непереваренных остатков пищи.

Послеоперационный абдоминальный болевой синдром у больных, принимавших препарат Креон® 25 000, купировался достоверно быстрее, чем у пациентов группы сравнения.

Полное исчезновение болей к 14-му дню наблюдения было у 37 (92,5%) больных основной группы, что также оказалось достоверно выше, чем в группе сравнения – 31 (82%) пациент.

Уровень эластазы-1 в кале, до лечения препаратом Креон® 25 000, в основной группе был от 100 до 200 мкг/г у 25 (62,5%) больных – умеренно выраженная экзокринная недостаточность; уровень менее 100 мкг/г был у 11 (27,5%) больных – выраженная экзокринная недостаточность. В группе сравнения уровень эластазы-1 в кале до начала наблюдения был от 100 до 200 мкг/г у 23 (60,5%) больных, уровень менее 100 мкг/г был у 13 (34,2%) больных, у остальных пациентов уровень эластазы-1 в кале был в пределах нормы. После первой недели лечения уровень эластазы-1 в кале в основной группе нормализовался.

При копрологическом исследовании кала основной группы нейтральный жир выявлен в кале в большом количестве (+++) – у 14 (35%) больных, в умеренном количестве (++) – у 16 (40%), неизмененные мышечные волокна до (+++) – у 6 (15%), до (++) – у



ферменты



Креон®

в форме минимикросфер



УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Торговое название

Креон® 25000

Лекарственная форма

Капсулы, содержащие минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 300 мг

Показания к применению

С заместительной целью при экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- муковисцидоз
- хронический панкреатит
- состояние после панкреатэктомии
- рак поджелудочной железы
- состояние после частичной резекции желудка (гастроэнтеростома по Бильрот-II)
- закупорка протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (в том числе, вследствие новообразования)
- синдром Швахмана-Даймонда
- острый панкреатит в период восстановления энтерального питания

Способ применения и дозы

Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты.

Креон® 25000 капсулы принимают внутрь во время приема пищи. При необходимости приема более 1 капсулы Креон® 25000 1 капсулу принимают до, остальные – во время приема пищи.

Капсулы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. При затрудненном глотании (например, у маленьких детей или больных старческого возраста) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к мягкой пище, не требующей пережевывания, или принимают с жидкостью. При этом пища или жидкость, с которой перемешивают минимикросферы, должны быть кислыми (фруктовый сок или йогурт), чтобы не произошло преждевременного высвобождения и разрушения ферментов (pH < 5,5).

Разжевывание или повреждение минимикросфер может нарушить защитную кишечнорастворимую оболочку, в результате чего преждевременное высвобождение энзимов может вызвать раздражение слизистой полости рта и/или снизить терапевтический эффект препарата.

Дозировка при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

Дозировку и продолжительность лечения следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относится степень нарушения пищеварения и содержание жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основными приемами пищи (обед, завтрак или ужин), может варьировать от 25000 до 80000 Ед. липазы (Евр. Ф.), что составляет от 1 до 3 капсул Креон® 25000, а во время приема легкой закуски между основными приемами пищи доза составляет приблизительно половину индивидуальной дозировки, или 1/2-2 капсулы. Для оптимального индивидуального дозирования кроме Креон® 25000, существует дозировка с более низким содержанием ферментов.

Побочные действия

Часто

тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор

Нечасто

кожные аллергические реакции (крапивница, зуд)

В клинических исследованиях с участием пациентов с ВИЧ-инфекцией, острым панкреатитом, сахарным диабетом, а также детского возраста, не выявлено дополнительных побочных реакций.

Противопоказания

повышенная индивидуальная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или любому другому компоненту препарата

Производитель

Эбботт Продактс ГмбХ, Германия.
31535, Нойштадт ам Рюбенберге, Юстус-фон Либих Штрассе, 33.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании
Тел.: +7 (727) 244-75-44 (вн. 142)

РК-ЛС-5-№010898 от 20.02.2008 г.

Разрешение № 3412 от 26.06.2012 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании производителя Абботт Лабораториз С.А. в г. Алматы
050059, ул Достык 117/6, бизнес центр «Хан Тенгри 2»
Тел.: +7(727) 244-75-44 факс : +7 727 244-76-44
www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life

Новые горизонты коррекции метаболических нарушений: возможности оптимизации терапии патологии внутренних органов



Баркибаева Н.Р., Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Касым Л.
Государственный медицинский университет г. Семей

Широкая распространенность хронических заболеваний печени на современном этапе, отмеченная повсеместно на земном шаре, обусловлена прежде всего вирусным инфицированием, метаболическими и токсическими повреждениями печени [1–8]. Так и в Казахстане в 1,5–2 раза, аналогично с тенденциями во всем мире (G.L. Armstrong, 2000; В.В. Седов, З.Г. Апросина, 2002), возросла частота вирусных гепатитов. К сожалению, проведение этиотропной терапии имеет ограничения, и в подавляющем большинстве случаев просто недоступно. Помимо инфекционных факторов в формировании заболеваний печени существенный вклад оказывают вредные факторы, такие как алкоголь, гепатотоксические химические агенты. По экспертной оценке ВОЗ ответственность за развитие патологии печени в 50% случаев возлагается на самого человека. На современном этапе также возросла частота метаболических поражений печени – неалкогольной жировой болезни печени вследствие высокой распространенности обменных нарушений – сахарного диабета, ожирения [9, 10, 11]. Таким образом, на первый план в лечении патологии печени выступает коррекция вторичных метаболических нарушений [12–19], а назначение гепатопротекторов наиболее популярно вследствие их необходимости, доступности, безопасности. Ввиду широкого круга показаний, большого числа наименований, существующих стереотипов как у врачей, так и у самих пациентов, гепатопротекторы стали самыми продаваемыми медикаментами в аптечной сети.

Так в чем же истинное предназначение, действие, эффективность гепатопротекторов? Прежде чем представить себе, что же это за препараты – гепатопротекторы, как «работают» эти препараты, необходимо знать: какие биохимические процессы осуществляются в гепатоцитах, какие функции выполняет орган. Итак, печень играет важную роль в процессах пищеварения, обмена веществ и детоксикации [3, 6, 11, 13]. Осуществление послед-

ней функции возможно за счет:

- восстановительных процессов – например, превращения нитросоединений в амिनосоединения;
- окислительных процессов – например, дегидрирования этанола под действием алкогольдегидрогеназы;
- путем гидролиза (лекарственных веществ);
- путем конъюгации с различными обезвреживающими веществами (глюкуроновой

кислотой, серной кислотой, таурином, глицином, цистеином, уксусной кислотой.

Печень участвует в белковом обмене, процессах дезаминирования, переаминирования аминокислот, образовании глутатиона, синтезе коллагена. Печень – единственное место синтеза альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина. В печени осуществляется расщепление протеинов до мочевины, катаболизм аминокислот до

пуриновых и пиримидиновых оснований.

В печени осуществляется промежуточный обмен углеводов: превращении галактозы, фруктозы в глюкозу, синтез и распад гликогена, глюконеогенез, образование глюкуроновой кислоты.

Печень играет ведущую роль в обмене липидов – жирных, желчных кислот, жиров, тесно связанном холеретической, желчевыделительной функциями печени.

Все метаболические функции печени осуществляются благодаря содержащимся соответствующим ферментам. Различают:

- цитоплазматические ферменты (ЛДГ, АлАТ);
- митохондриальные (глутаматдегидрогеназа);
- ферменты, встречающиеся и в цитоплазме, и в митохондриях (АсАТ, малатдегидрогеназа).

В печени также образуются экскреторные ферменты, например, щелочная фосфатаза.

Гепатопротекторы – это большая группа комплексных препаратов как растительного (в большинстве случаев), так и синтетического происхождения,

нормализующие или усиливающие активность ферментов, тем самым улучшающие метаболические процессы в печени, способствующие восстановлению функций и защите печеночных клеток, а также ускоряющие нормальную регенерацию органа. Вместе с тем применение гепатопротекторов не ограничивается только изолированной патологией печени. Например, существует опыт применения этих препаратов и при ожоговой болезни, сахарном диабете, атеросклерозе, ожирении, токсикозе беременных, поражении миокарда. Общепризнанной классификации гепатопротекторов нет. Эта группа гетерогенна. Выделяют [14, 17]:

- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил, силибор и т.д.;
- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: хофитол, катерген, Лив-52, фламин и т.д.;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ): эссенциале, фосфоглив, эплир и т.д.;

■ органопрепараты животного происхождения: сирепар, гепатосан;

- стимуляторы метаболических процессов: гептрал, дипромоний, метионин, рибоксин, орнитин и др.;
- препараты с антиоксидантной, антигипоксической, метаболической активностью: мексидол;
- витамины и микроэлементы с антиоксидантной активностью: токоферол, аскорбиновая кислота и др.;
- препараты, нормализующие детоксикационную функцию: гепасол, гепамерц;
- препараты, нормализующие процессы желчеобразования и желчеотделения: урсосан, урсофальк;
- энтеросорбенты: активированный уголь, полифепан, лактофильтрум, и др.;
- препараты системной энзимотерапии: вобэнзим, флагэнзим.

Таким образом, витаминные препараты также обладают гепатопротективным действием. Однако на сегодняшний день

Таблица 1. Состав препарата ТАМИПОЛ

Витамины	РСД	NAG-АМА	FDA	Тамипул
А	800-1000 МЕ	3300 МЕ	3300 МЕ	3300 МЕ
Д	200 МЕ	200 МЕ	200 МЕ	200 МЕ
Е	12-15 МЕ	10 МЕ	10 МЕ	10 МЕ
С	60 мг	100 мг	200 мг	100 мг
В ₁	1.0-1.2 мг	3 мг	6 мг	3,81 мг
В ₂	1.2-1.7 мг	3.6 мг	3.6 мг	3.6 мг
В ₃	13-19 мг	40 мг	40 мг	40 мг
В ₆	1.6-2.0 мг	4 мг	6 мг	4,86 мг
Фолат	0,2 мг	0.4 мг	0.64 мг	0.4 мг
В ₁₂	2 мкг	5 мкг	5 мкг	5 мкг
РР	4-7 мг*	15 мг	15 мг	40мг
Биотин	30-100 мкг*	60 мкг	60 мкг	60 мкг

в определенном смысле статус витаминов нарушен и причиной тому существующие традиционные подходы; стереотипы применения; бесконтрольность назначения; безответственное самолечение; несоблюдение принципов терапии. Следует отметить, что рынок парентеральных витаминов устарел. Существуют широкие показания к применению витаминов в медицинской практике и зачастую необходимо применение комбинированных поливитаминов, однако известные пероральные комплексы усваиваются организмом человека только на 30%. И потому в фокусе нашего внимания оказался новый витаминный парентеральный комплекс – TAMIPPOOL (Тамипул), обладающий инновационными характеристиками. Это, прежде всего состав препарата (табл. 1): комбинация жирорастворимых и водорастворимых витаминов, дозировки соответствующие всем международным требованиям и суточным запросам орга-

низма (NAG-AMA – департамент пищевых продуктов и питания Американской медицинской ассоциации, FDA – управление по контролю за продуктами и лекарствами, РСД – рекомендованная суточная доза), оригинальная форма препарата для парентерального введения и конечно возможности коррекции метаболических нарушений гораздо шире, стабильность обеспечивается посредством специальной методики обработки, лиофилизации.

Препарат безопасен в применении, однако стоит помнить о несовместимости физически с ацетазоламином, хлортиазидом натрия или тетрациклина гидрохлоридом, или щелочными растворами, нестабильности в присутствии солей кальция, некоторые витамины в составе Тамипула могут вступать в реакцию с бисульфитом витамина К.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация терапии хронической патологии печени.

Установление диагноза, отбор для исследования

Назначения фоновой терапии

Включение в схему лечения Tamipool®

Рисунок 1. Дизайн исследования

Задачи исследования

Оценка эффективности препарата TAMIPPOOL при заболеваниях печени;

Определение индикаторов эффективности препарата TAMIPPOOL при заболеваниях печени;

Обоснования для применения препарата TAMIPPOOL при заболеваниях печени.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Были сформированы две группы: основная и контрольная, сопо-

Таблица 2. Характеристика больных с патологией печени (n=50)

№	Признаки	Количество всего	
		Абсолютное (чел.)	Относительное %
1	Муж/жен.	20/30	40/60
2	Средний возраст	47,5±3,9,	
3	Продолжительность заболевания муж/жен	6,1±1,07 года	
4	Токсические гепатиты	10	20
5	НЖВП	15	30
6	Циррозы печени	25	50
7	Болевой синдром	30	60
8	Диспепсии	30	60
9	Желтушный синдром	50	100
10	Холестаз	45	90
11	Портальная гипертензия	20	40
12	Гепатомегалия	35	70
13	ГЦН I	5	10
	II	15	30
	III	30	60

Таблица 3. Динамика клинических проявлений

№	Критерии	основная		контрольная	
		до	после	до	после
1	АлАТ	0,56±0,09	0,28±0,02**	0,49±0,07	0,31±0,02*
2	АсАТ	0,65±0,08	0,36±0,05±	0,43±0,09	0,0,27±0,01*
3.	Билируб.общ	41,27±4,68	24,85±3,51**	39,86±4,39	27,91±3,72*
4.	ЩФ	171,54±13,12	125,19±24,51*	158,37±27,76	117,81±36,53*
5.	тимол.	8,6±0,9	4,5±0,3**	7,9±0,8	5,3±0,4*
6.	общ. белок	52,41±2,6	59,8±3,1*	53,1±2,7	55,2± 2,1
7.	МНО	2,47±0,5	1,52±0,08*	2,1±0,6	1,7±0,5
8.	ПОЛ (ГР)	3,95±0,7	2,18±0,3*	3,19±0,09	3,5±0,08
9.	АОС (МДА)	0,43±0,05	1,05±0,09*	1,92±0,03	1,16±0,02

Здесь * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,005$

ставимые по возрасту, полу, нозологическим формам, продолжительности и тяжести течения патологии печени, объему фоновой терапии. Всего – 50 больных; средний возраст – 47,5±3,9, муж. 40%, жен. 60%. По нозологическому составу: с токсическими гепатитами (ТГ) – 20%, неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) – 30%, циррозами печени (ЦП) – 50%; с клиническими проявлениями: гепатоцеллюлярной недостаточностью, холестазом, портальной гипертензией, гепатомегалией и т.п. (табл. 2).

В качестве фоновой терапии всем больным назначался гепатопротектор Гептрал 400 мг в/в инфузионно. В основной группе в лечение включали ТАМІРООІ также в/в инфузионно курсом №10. Контроль эффективности терапии осуществлялся через 5-10 дней.

Всем больным помимо общеклинических методов исследования, включающих ОАК, ОАМ, Б/х – активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, уровня билирубина, тимоловой пробы, об-

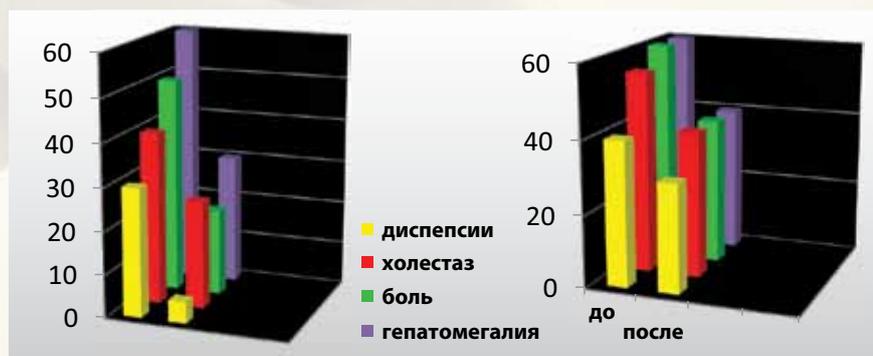


Рисунок 2. Динамика клинических признаков

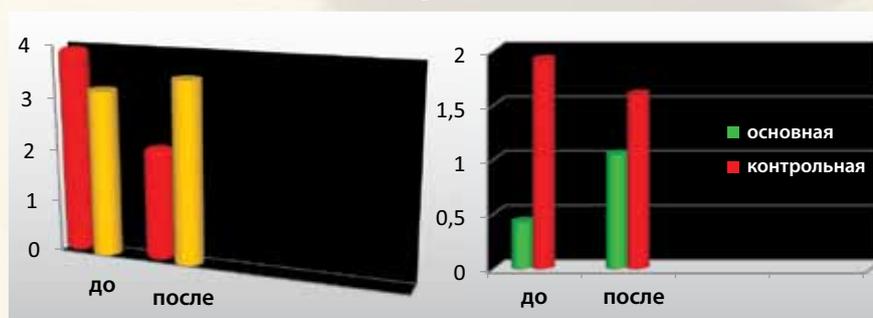


Рисунок 3. Динамика показателя ПОЛ/АОС

щего белка, белковых фракций, глюкозы, определяли коагулологические критерии, в том числе международное нормализованное отношение (МНО), а также биохимические исследования, направленные на исследование функции системы ПОЛ/АОС (глутатионредуктаза (ГР), глутатионпероксидаза, каталаза, малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты).

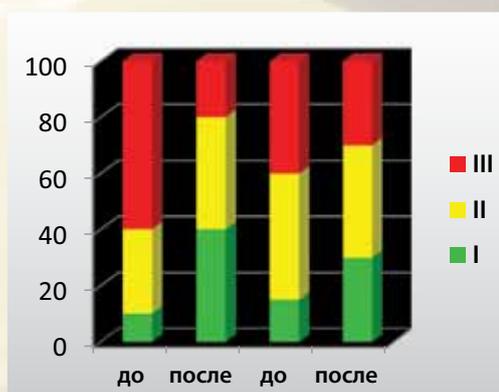


Рисунок 4. Динамика гепатоцеллюлярной недостаточности

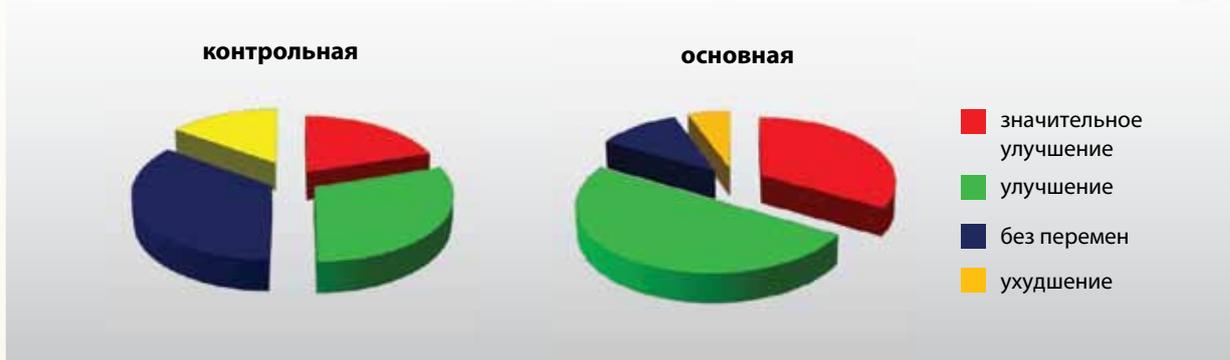


Рисунок 5. Суммарная эффективность лечения

Результаты лечения и их обсуждение

В основной группе больных отмечалось достоверное, более выраженное уменьшение проявлений болевого синдрома, диспепсий, холестаза и гепатомегалии (рис. 2).

Динамика клинических проявлений коррелировала с лабораторными показателями (табл. 3). Так в большей степени снижение лабораторных критериев отразилось в цитолитическом, желтушном синдроме и мезенхимально-воспалительном синдромах, и в меньшей степени ГЦН.

Необходимо отметить динамику показателей перекисного окисления липидов и продуктов ПОЛ – МДА. Так в основной группе (рис. 3) отмечалось достоверное снижение активности ГР на 44,8%, тогда как в контрольной группе активность ГР возрастала. Напротив концентрация МДА к окончанию основного курса лечения возросла в 2,44 в основной группе, а в контроле – снизилась в 0,6 раза.

Отчетливая клиническая эффективность применения препарата Тамипул коррелировала с динамикой гепатоцеллюлярной недостаточности (рис. 4). Так в основной группе отмечалось снижение тяжелой степени ГЦН на 40% - с 60 до 20%, тогда как в контрольной только лишь на 10%.

Настоящие показатели нашли свое отражение в суммарной

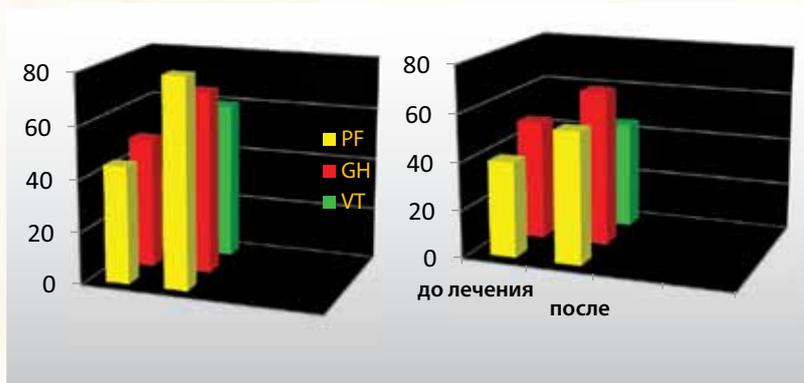


Рисунок 6. Изменение качества жизни больных с патологией печени

эффективности лечения (рис. 5). Действительно к окончанию исследования нами были отмечены положительные результаты терапии, преобладающие в основной группе: с улучшением – 75% больных, тогда как в контрольной группе отсутствие эффекта (35%) и ухудшение больных (15%) приводило к необходимости коррекции терапии.

Комплексное исследование качества жизни больных на основе анкетирования SM-32 обнаружило значительное снижение как критериев физического, так и психического здоровья, а именно физического, ролевого и психического функционирования на фоне снижения жизнеспособности. При этом понимание проблем с общим состоянием здоровья не коррелировало с психическим здоровьем, что обусловлено явлениями печеночной энцефалопатии. По результатам лечения с применением препарата Тамипул у больных отмечались признаки повышения качества жизни

(рис. 6) и прежде всего таких его критериев, как жизнеспособность, физическое функционирование, общее состояние здоровья, а в контрольной группе качество жизни после лечения мало отличалось от исходного его уровня.

Преобладание результатов терапии с положительным эффектом на 25% и сокращение количества койко-дней на 30% позволяют судить о наличии также экономической эффективности препарата Тамипул.

Таким образом применение препарата Тамипул, оказывающего гепатопротективное действие на основе метаболической коррекции, позволяет оптимизировать и повысить эффективность терапии заболеваний печени. Показаниями для применения препарата Тамипул являются хронические заболевания печени с выраженной гепатоцеллюлярной недостаточностью.

Список литературы находится в редакции

Тамипул

Поливитамины для в/в введения



Биотин + Пантотеновая кислота +
Фолиевая кислота

Внутривенно, капельно, медленно, 1 раз в день

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Кислота аскорбиновая 100 мг; витамин А 3300 МЕ; эргокальциферол 200 МЕ; тиамина гидрохлорид 3,81 мг; рибофлавина натрия фосфат 3,60 мг; пиридоксина гидрохлорида 4,86 мг; никотинамид 40 мг; декспантенол 15 мг; токоферола ацетат 10 мг; биотин 60 мкг; кислота фолиевая 400 мкг; цианокобаламин 5 мкг.

Показания к применению

- инфузионная витаминотерапия;
- предупреждение витаминodefицитных состояний после хирургических операций, ожогов разной степени, переломов, инфекционных заболеваний.

Способ применения и дозы

Для взрослых. Содержимое 1 флакона разбавить в 5 мл воды для инъекций. Встряхнуть, полученный раствор растворить в 500-1000 мл 5% раствора глюкозы или физрастворе. Внутривенно, капельно, медленно, 1 раз в день. Длительность лечения определяется лечащим врачом.

Побочные действия

- аллергические реакции.

Противопоказания

- беременность и период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Лекарственные взаимодействия

Несовместим с диакарбом, тиазидными диуретиками, тетрациклина гидрохлоридом. Эффективность препарата снижается при взаимодействии с солями кальция. Некоторые компоненты препарата взаимодействуют с витамином К.

Форма выпуска и упаковка

По 713,78 мг во флаконы вместимостью 5 мл.
По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещенных в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

**Перед применением
ознакомьтесь с инструкцией
по медицинскому применению**

РК-ЛС-3-№ 016306 от 14.07.10 до 14.07.13
Разрешение №2882 до 14.07.2013 года

- ✓ Витамин А стимулирует эпителлизацию, усиливает образование антител;
- ✓ Витамин В1 оказывает антиоксидантное, иммуностимулирующее действие;
- ✓ Витамин В12 повышает регенерацию, стимулирует кроветворение, функции печени и нервной системы, активизирует свертывающую систему крови, понижает содержание холестерина в крови;
- ✓ Витамин С оказывает противовоспалительное действие;
- ✓ Витамин D регулирует фосфорно-кальциевый обмен, нормализует развитие костных клеток;
- ✓ Витамин Е оказывает антиоксидантное действие, участвует в синтезе гемоглобина и белков, предотвращает повышенную проницаемость и ломкость капилляров;
- ✓ Витамин PP обеспечивает нормальный ход углеводного, белкового и жирового обмена;
- ✓ Пантотеновая кислота стимулирует процессы регенерации, окислительно-восстановительные;
- ✓ Фолиевая кислота занимает важное место в обмене и синтезе пуриновых кислот, метаболитов аминокислот.



Производитель «Celltrion Pharm. Inc.», Корея
Упаковано ТОО «СП Глобал Фарм»

За дополнительной информацией обращаться:
ТОО «СП Глобал Фарм», Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Джандосова, 184 Г. Тел.: 8 (727) 232-44-80, 232-44-82

Функциональная диспепсия: современные представления, механизмы и тактика ведения пациентов



Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Томаш О.В.
Кафедра внутренних болезней №2 Донецкого национального медицинского
университета им. М. Горького, г. Донецк

Под функциональной диспепсией (ФД) в настоящее время понимается симптомокомплекс, как связанный с приемом пищи, так и не зависящий от него. Он включает в себя: а) боль или дискомфорт в эпигастральной области; б) тяжесть после еды; в) раннее насыщение. Достаточно часто ФД может сочетаться с тошнотой, отрыжкой, вздутием и жжением в эпигастрии. Распространенность неисследованной диспепсии в разных странах – 7–40%, из них на долю ФД приходится 50–70%. Она нарушает физические, психические и социальные аспекты качества жизни. Степень снижения последнего при ФД близка к таковой у пациентов с астмой и воспалительными заболеваниями кишечника.

В соответствии с Римскими критериями III (2006), **диагноз ФД правомочен при наличии у пациента как минимум одного из следующих длящихся не менее 3 последних месяцев и возникших впервые не менее полугода назад симптомов:**

- чувства переполнения после еды, тревожащего больного;
- раннего насыщения;
- эпигастральной боли;
- эпигастрального жжения.

При этом указывается, что обязательно **должны отсутствовать органические, системные или метаболические заболевания**, которые могли бы сопровождаться аналогичными симптомами.

В современной классификации **клинические формы ФД сведены к двум ее вариантам: постпрандиальному дистресс-синдрому (ПДС) и эпигастральной боли (ЭБ).**

Диагностические критерии ПДС (симптомы возника-

ют как минимум несколько раз в неделю):

- беспокоящее пациента чувство переполнения после приема *обычного объема* пищи, и/или
- раннее насыщение, *препятствующее* приему *обычного объема* пищи.

Критериями, подтверждающими диагноз ПДС, являются ощущение вздутия в эпигастрии, а также тошнота или чрезмерная отрыжка после еды. На данный вариант приходится примерно половина всех случаев ФД.

Диагностические критерии ЭБ (необходимо сочетание всех критериев):

- боль или жжение в эпигастрии умеренной или выраженной интенсивности, возникающее не реже 1 раза в неделю;
- интермиттирующий характер боли;
- отсутствие абдоминальной

боли другой локализации и боли в грудной клетке;

- отсутствие улучшения после дефекации или отхождения газов (это улучшение характерно для синдрома раздраженной кишки (СРК));
- отсутствие критериев функциональных расстройств ЖП и сфинктера Одди.

Наличие жгучей (но не распространяющейся за грудину!) боли и ее возможная зависимость от приема пищи (как возникновение, так и облегчение после еды) подтверждают диагноз ЭБ. Изолированная ЭБ встречается примерно у четверти пациентов с ФД.

Как в случае ПДС, так и при ЭБ диагноз правомочен, если их симптомы длятся не менее 3 последних месяцев и впервые возникли не менее полугода назад. Возможно сочетание ПДС с ЭБ у одного и того же пациента, а также трансформация одной формы ФД в другую. Кроме того, достаточно часто ФД сочета-

ется с другими функциональными заболеваниями ЖКТ (прежде всего СРК), а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Этиопатогенетические причины ФД весьма разнообразны. В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь ее симптомов с нарушением желудочной секреции, моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в том числе желудочной аккомодации и эвакуации), висцеральной гиперестезией, нарушенными кортико-висцеральными взаимодействиями, центральным нарушением восприятия, генетическими и психосоциальными факторами, острым и/или хроническим воспалением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Следует отметить, что отсутствует четкая взаимосвязь между патогенетическим механизмом и клиническими проявлениями ФД.

Поскольку синдром диспепсии не является специфичным, диспептические симптомы можно трактовать как проявление ФД только при исключении всех возможных органических причин! Таким образом, эта патология, как и любое другое функциональное заболевание, является диагнозом исключения.

Поэтому нозологическая диагностика данного синдрома строится прежде всего на верификации заболеваний, входящих в круг **органической** диспепсии (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, рак желудка, ГЭРБ, заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря). Необходимо также помнить о возможности вторичного нарушения моторики верхних отделов ЖКТ (например, гастропарез при сахарном диабете, пищеводная дисмоторика при системной склеродермии). Только убедившись в отсутствии этой патологии, следует вести речь о ФД.

Также необходимо обращать внимание на наличие так называемых **симптомов тревоги** (alarm symptoms), или «**красных флагов**» (red flags), обнаружение которых исключает диагноз ФД и требует проведения тщательного диагно-

стического поиска с целью выявления более серьезного органического заболевания. К таким симптомам относятся лихорадка, дисфагия, частая рвота, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, пальпируемые образования в брюшной полости, примесь видимой крови в кале, немотивированное похудение, анемия, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, семейный онкологический анамнез, манифестация симптомов в возрасте старше 40 лет.

При обследовании больных в обязательном порядке проводят **клинический и биохимический анализы крови, анализ кала на скрытую кровь, фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости**, по показаниям – рентгенологическое исследование с взвесью сульфата бария, компьютерную томографию. Теоретически возможное проведение электрогастрографии, скинтиграфии желудка с изотопами технеция и индия (для диагностики нарушения моторики верхних отделов ЖКТ) весьма проблематично в рутинной клинической практике.

В мире и в Украине продолжают дискуссии относительно того, **каким должен быть диагностический оптимум при наличии диспепсии** у пациента без симптомов тревоги. При этом предложены 2 различных подхода. Первый предполагает проведение комплекса диагностических мероприятий (в том числе ФЭГДС и УЗИ органов брюшной полости). Второй подразумевает терапию *ex juvantibus*, и только в случае ее неэффективности – проведение углубленного обследования. Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки. Действительно, у большинства не имеющих симптомов тревоги пациентов (особенно молодых) комплексное лабораторно-инструментальное обследование не выявляет никакой органической патологии. Таким образом, затраченные на обследование время и средства принципиально не влия-

ют на назначаемое в дальнейшем лечение. Однако при отсутствии инструментальной диагностики (прежде всего ФЭГДС) диспепсия так и остается неисследованной. При этом врач, по сути, лечит не заболевание, а симптомы патологии, которую он не верифицировал. В этой ситуации всегда остается вероятность наличия у пациента недиагностированного органического заболевания (иногда жизнеугрожающего!), требующего совершенно иной лечебной тактики. Современные национальные стандарты ведения больных с диспепсией пока не позволяют формулировать клинический диагноз как «неисследованная диспепсия». Кроме того, высокая распространенность в Украине эрозивно-язвенной патологии и рака желудка не позволяет слепо копировать рекомендации, предложенные специалистами западных стран, в которых эта патология гораздо менее актуальна. Так, например, Азиатский консенсус по ведению больных ФД (2011) предусматривает обязательное проведение ФЭГДС и тестирование на *Helicobacter pylori* (*Hp*). И, наконец, совершенно справедливо указывается, что проведение инструментальных исследований позволяет не только уточнить нозологический диагноз, но и успокоить пациента с повышенным уровнем тревожности (ведь именно они чаще обращаются за медицинской помощью при наличии симптомов диспепсии).

Необходимо отметить еще одну национальную проблему, существующую в рамках ведения больных с ФД. Достаточно часто у этих пациентов при ФЭГДС выявляется хронический гастрит (ХГ) (гастродуоденит). Как известно, основная его причина – хеликобактерная инфекция. Украина, к сожалению, относится к странам с высоким уровнем инфицированности населения *Hp*, причем инфицирование происходит в детском или молодом возрасте. Это приводит к тому, что при ФЭГДС у большинства обследуемых (особенно старших возрастных групп) действительно

обнаруживаются эндоскопические признаки хронического гастрита. Но ошибка терапевта (а иногда, к сожалению, и гастроэнтеролога) заключается в том, что он отождествляет **эндоскопический** диагноз с **клиническим**. Эта широко распространенная практика справедливо критикуется ведущими украинскими гастроэнтерологами. Следующим ошибочным шагом зачастую становится определение «кислотности желудочного сока», поскольку этого требовали гастроэнтерологические руководства 70-80-х годов прошлого века. Итог такого подхода – лечение «хронического гастрита с пониженной/повышенной кислотностью»...

В связи с этим хочется акцентировать внимание на двух моментах. Во-первых, не нужно лечить «повышенную» или «пониженную кислотность», поскольку та или иная (отличная от среднего уровня) желудочная секреция сама по себе не является патологией! Медикаментозная коррекция секреторного статуса желудка необходима только в двух ситуациях. При наличии у пациента так называемых кислотозависимых заболеваний (прежде всего ГЭРБ и пептических гастродуоденальных язв) требуется максимально эффективное подавление кислотной продукции, что, как правило, достигается назначением ингибиторов протонной помпы (ИПП) или H₂-блокаторов. Что касается «пониженной (нулевой) кислотности», то истинная гипо-/ахлоргидрия действительно может приводить к нарушению пищеварения в виде явлений мальдигестии и мальабсорбции. В этом (и только в этом!) случае необходима заместительная терапия препаратами, содержащими HCl и ферменты желудочного сока. Классическим примером подобной ситуации является аутоиммунный атрофический гастрит, при котором действие аутоантител направлено против вырабатывающих HCl париетальных клеток. К счастью, в практической деятельности эта патология встречается достаточно редко. При наличии морфологически доказанной

атрофии, следствием которой является гипо-/ахлоргидрия, совершенно неэффективны так называемые «стимуляторы желудочной секреции» – плантаглюцид, сок подорожника и т.п.

Во-вторых, как уже было сказано, на сегодняшний день сама формулировка **клинического** диагноза как «хронический гастрит» считается неправомерной. Многочисленные исследования показали отсутствие какой-либо связи между наличием у пациента синдрома диспепсии, с одной стороны, и наличием ХГ, а также его активностью, с другой. Большинство лиц, имеющих эндоскопически (а иногда и морфологически) установленный диагноз ХГ, никогда не имели, не имеют и, возможно, не будут иметь диспептических жалоб. В то же время у многих пациентов молодого возраста, прежде всего детей, не имеющих (или еще не имеющих) ХГ, диспепсия встречается достаточно часто. Именно поэтому **в современной гастроэнтерологии ХГ считается морфологическим понятием, а не клиническим диагнозом**. В связи с этим уместно подчеркнуть, что единственным методом исследования, подтверждающим наличие этой патологии, является морфологическое исследование гастробиоптатов. Оно позволяет оценить наличие и степень выраженности характерных для ХГ изменений (инфильтрация слизистой оболочки желудка различными клетками, атрофия, метаплазия и т.д.). Национальная практика диагностирования ХГ на основании эндоскопического заключения не соответствует современным требованиям.

Гетерогенность патофизиологических механизмов ФД обуславливает разнообразие подходов к ее лечению. Последнее представляет собой сложную задачу, поскольку требует комплексного подхода с включением не только тех или иных лекарственных препаратов, но и мероприятий по нормализации образа жизни, режима и характера питания, при необходимости – психотерапевтических методов. Эти подходы были сформулированы К. McQuaid

еще в 1998 г. в виде **заповедей** для практических врачей, которые остаются актуальными и сегодня.

Заповеди при лечении больных с функциональной диспепсией (McQuaid К., 1998):

- Определите причину, заставившую больного обратиться за медицинской помощью. Тщательно выясните медицинский, семейный и социальный анамнез больного. Это позволит выявить стрессы, которые вызвали ухудшение самочувствия.
- Выясните, не могли ли изменения рациона питания или прием каких-либо лекарственных препаратов вызвать появление у больного диспептических жалоб. Убедите пациента в необходимости отказа от курения, кофе, алкоголя.
- В беседе с больным characterize ФД как реально существующее заболевание. Избегайте говорить пациенту, что причина всех имеющихся у него жалоб «в его голове».
- Обсудите с пациентом патофизиологические механизмы имеющихся у него диспептических расстройств, включая изменения гастроинтестинальной моторики, повышенную висцеральную чувствительность, нарушенную нервную регуляцию двигательной функции ЖКТ.
- При обдумывании плана лечения ставьте перед собой реальные цели. Имейте в виду, что большинство симптомов являются хроническими и характеризуются волнообразным рецидивирующим течением.
- В случаях рефрактерности диспептических симптомов не забывайте о возможности их психогенной природы и обращайтесь за помощью к психологу или психотерапевту.

Из столь любимых в национальной гастроэнтерологической практике диетических ограничений в настоящее время доказана лишь эффективность уменьшения содержания животных жиров в рацио-



Рисунок 1. Алгоритм ведения больных с диспепсией. Адаптировано из National Institute for Health and Clinical Excellence. *Managing dyspepsia in adults in primary care. London: NICE, 2004 (update 2005)*

не. У отдельных пациентов может быть полезным отказ от индивидуально непереносимых продуктов.

В мета-анализах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показана эффективность целого ряда лекарственных средств в уменьшении клинической симптоматики при ФД: ИПП, H₂-блокаторов, антацидов, прокинетики, антидепрессантов. Традиционно считалось, что антисекреторные препараты более эффективны для купирования ЭБ, а прокинетики – для лечения ПДС. Однако результаты РКИ последних лет не подтверждают эту точку зрения.

В 2005 году Национальным институтом здоровья и клинического мастерства (NICE, Великобритания) был предложен алгоритм лечения пациентов с ФД (рис. 1).

В соответствии с алгоритмом NICE пациент с диспепсией при отсутствии симптомов тревоги изначально не нуждается в диагностических исследованиях. Лечение следует начинать с модифицирую-

щих мероприятий (режим и рацион питания, стрессы, вредные привычки). Кроме того, в случае приема препаратов, способных вызывать диспептическую симптоматику (аспирин, НПВП), целесообразна их отмена. В качестве следующего шага предлагается лечение ИПП в течение 1 мес. Сохраняющиеся или рецидивирующие симптомы требуют оценки *Hr*-статуса пациента с последующей эрадикационной терапией при наличии инфекции («test and treat»). Отсутствие эффекта от эрадикационной терапии или возобновление симптоматики у *Hr*-негативных пациентов обосновывает использование H₂-блокаторов или прокинетики (также в течение 1 мес.). В случае эффективности лечения на любом уровне целесообразно прекращение медикаментозной терапии и переход к мероприятиям «самопомощи» (self care). В дальнейшем при рецидиве симптомов возможно повторное использование препаратов, оказавшихся эффективными на последней ступени лечения, в режиме «по тре-

бованию». Отсутствие эффекта от всех предлагаемых шагов ставит под сомнение правильность постановки диагноза ФД; для его верификации требуются дополнительные обследования.

Однако современные рекомендации по ведению пациентов с ФД предполагают дифференцированный подход к терапии в зависимости прежде всего от *Hr*-статуса больного. Первым шагом в лечении *Hr*-положительного пациента с ФД (а таких в Украине, очевидно, большинство) должна быть эрадикационная терапия, проводимая в соответствии с Маастрихтским консенсусом. Считается, что такое лечение максимально эффективно у пациентов с ЭБ. Следует помнить, что и после эрадикации *Hr* симптомы ФД могут сохраняться или возобновляться в дальнейшем. В этом случае позитивная роль антихеликобактерной терапии заключается в снижении риска пептических гастродуоденальных язв и *Hr*-ассоциированного рака желудка.

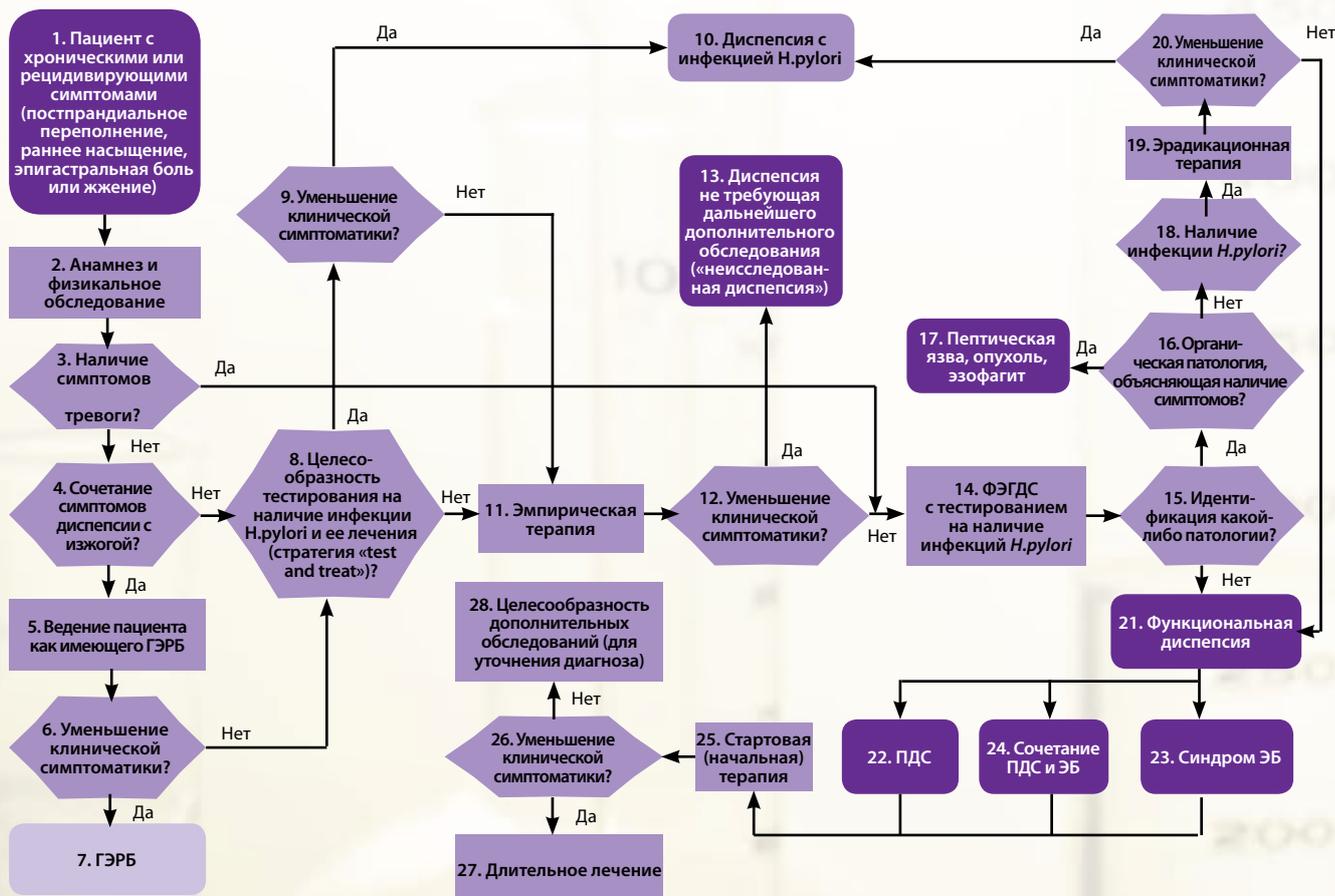


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с синдромом диспепсии (Task J, Talley N.J., 2010)

В качестве следующего шага в лечении пациентов с сохраняющимися в отсутствие *Hp*-симптомами ФД (он же – первый у исходно *Hp*-негативных лиц) рекомендована антисекреторная терапия. Многочисленные исследования показали сопоставимую эффективность при этом ИПП и H_2 -блокаторов (считается, что при отсутствии выраженной исходной «гиперацидности» ИПП не имеют преимуществ перед H_2 -блокаторами; кроме того, ИПП могут замедлять эвакуацию из желудка, что негативно влияет на симптоматику ПДС). В последнее время многие исследователи все чаще высказывают обоснованное мнение о нецелесообразности лечения ИПП ФД. Доказано, что длительный прием ИПП сопровождается развитием клинически значимых побочных эффектов (синдром отмены с возникновением клинической симптоматики даже у исходно здоровых «бессимптомных» лиц; нарушение всасывания Ca, Mg, Fe, витамина

V_{12} ; повышение риска переломов в связи со сниженной минерализацией костной ткани; более частое возникновение кишечных и респираторных инфекций). В связи с этим использование при ФД в качестве стартовой антисекреторной терапии H_2 -блокаторов представляется более обоснованным и безопасным. У пациентов, не ответивших на лечение антисекреторными препаратами, могут быть эффективны прокинетики. На любом из этапов лечения при повышенном уровне тревожности следует рассмотреть целесообразность назначения антидепрессантов и анксиолитиков (в том числе с целью повышения порога болевой чувствительности). В нескольких РКИ показана эффективность фитотерапии, особенно традиционных восточных сборов. Длительность терапии на каждой ступени (кроме антихеликобактерной) составляет не менее 1 мес. При достаточной эффективности она может использоваться

и в дальнейшем при возврате симптомов (лечение «по требованию»). Полное отсутствие эффективности проводимого лечения заставляет усомниться в правильности поставленного диагноза, в связи с чем могут потребоваться дополнительные диагностические мероприятия. Таким образом, следует помнить, что ФД – одно из наиболее распространенных заболеваний, правомочность диагноза которого определяется, помимо всего прочего, его присутствием в МКБ-10 (код K30). В 2010 году Римский фонд (Rome Foundation) предложил тактику ведения пациентов с синдромом диспепсии в виде диагностического алгоритма. Он более подробный, чем алгоритм NICE (2005), но в то же время понятен и доступен для выполнения в реальной клинической практике, в том числе национальной (рис. 2).
Список литературы находится в редакции

Изучение эффективности ингибитора протонной помпы – Пантасан ай.ви и Пантасан в таблетках при лечении больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью



Салханов Б.А., Алдашева Ж.А., Жансеитова Г.П., Бисенкулова Д.У.
Алматинский государственный институт усовершенствования врачей,
Республиканский медицинский колледж, г. Алматы

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК), эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) являются весьма широко распространенными заболеваниями. Так, по данным литературы, ЯБ поражает до 10% взрослого населения в развитых странах мира, а ГЭРБ – от 10 до 45% взрослого населения. Наряду с широкой распространенностью эти заболевания имеют весьма опасные для здоровья и жизни людей осложнения в виде перфорации, пенетрации, стриктур и стенозов, а также малигнизации. К примеру, 10–60% язв желудочной локализации могут озлокачествляться и почти в одной трети случаев такое опасное осложнение ГЭРБ, как пищевод Баретта, может привести к развитию аденокарциномы пищевода, обуславливая достаточно высокий уровень смертности населения от этих заболеваний [1, 3, 4]. Эти данные подчеркивают важное медико-социальное значение рассматриваемых патологий в современном обществе.

Вопросы лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и хронических рефлюкс-эзофагитов, несмотря на длительное их изучение, все еще далеки от своего окончательного решения. До сих пор довольно большая часть людей, страдающих этими заболеваниями, протекающими с развитием грозных осложнений, подвергаются вынужденным во имя спасения самой жизни пациентов хирургическим методам лечения. В результате этого современное общество затрачивает огромные средства на реабилитацию

и сохранение трудоспособности этих лиц.

В настоящее время абсолютным большинством гастроэнтерологов мира общепризнано, что главным этиологическим фактором развития язвенной болезни является хеликобактерная инфекция, которая выявляется почти в 100% случаев дуоденальных язв и в 80-90% случаев желудочных язв [5, 7, 8, 9, 12]. А в патогенезе развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни одним

из ведущих звеньев является фактор кислотно-пептической агрессии (повышенная желудочная секреция соляной кислоты) [1, 2, 3, 7].

Следовательно, основной задачей консервативного лечения больных с обострением ЯБЖ и ДПК, эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, а также ГЭРБ является уничтожение НР-инфекции, максимально быстрое и устойчивое подавление желудочной секреции, т.е. антисекреторная терапия, направленная на подавление секреторной функции желудка, и тем самым спо-

собствующая купированию болевого синдрома при эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны и ведущего признака обострения ГЭРБ – изжоги [2, 5, 6, 8, 9, 10, 11]. Таким образом, антисекреторная терапия при этих заболеваниях занимает ведущее место. Подобная терапия становится еще более обоснованной и оправданной, так как ЯБЖ и ДПК, и ГЭРБ являются главными кислото-зависимыми заболеваниями.

Для этих целей используются различные антисекреторные средства, отличающиеся между собой механизмами действия на желудочную секрецию (холинолитические средства, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, блокаторы гастриновых рецепторов и ингибиторы протонной помпы). Из их числа наиболее эффективными в отношении антисекреторной активности являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако таблетированные и капсулированные формы большинства ИПП оказывают свой антисекреторный эффект лишь через 1-2-3 дня после достижения ими протонирования. В связи с этим для быстрого достижения клинического эффекта при обострении язвенной болезни и других эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны требуется инъекционная форма ИПП.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Казахстана появился препарат пантопрозола, имеющий как инъекционную, так и таблетированную формы выпуска под торговыми названиями Пантасан ай.ви и Пантасан – таблетки. Они прошли экспертизу в Национальном центре экспертизы лекарственных средств и Инструкция по медицинскому применению утверждена в соответствующих организациях.

Выпускается Пантасан ай.ви в виде лиофилизированного порошка по 40 мг для приготовления раствора для инъекций, Пантасан в таблетках, покрытых энтеросолюбильной оболочкой по 40 мг. Производитель – «SUN pharmaceutical industries LTD», Индия.

Цель исследования

Изучить клиническую эффектив-

ность ИПП – препарата для внутривенного введения Пантасан ай.ви и Пантасан в таблетках при лечении больных язвенной болезнью, эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Задачи исследования

1. Изучить влияние внутривенного капельного введения 40 мг раствора Пантасан ай.ви, разбавленного в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида в течение 30 минут 1 раз в сутки на скорость купирования болевого синдрома при обострении язвенной болезни и эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны.

2. Определить порядковый номер инъекции препарата, оказывающего наибольший клинический эффект – прекращение болевого синдрома при обострении язвенной болезни и эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны.

3. Изучить влияние препарата на сроки рубцевания эрозивно-язвенных дефектов у больных с обострением язвенной болезни и эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны.

4. Изучить сроки купирования изжоги у больных ГЭРБ и удельный вес больных, у которых удалось добиться заживления эрозий и язв слизистой оболочки пищевода, в результате перорального приема Пантасана в таблетках по 40 мг в течение 1 месяца.

5. Изучить возможное влияние препарата на показатели гемограммы, белкового обмена, функции печени и почек.

Методы исследования

Клиническое наблюдение в динамике; эндоскопическое исследование перед началом, через 2 и 4 недели лечения больных язвенной болезнью, эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и через 4 недели лечения больных ГЭРБ; определение ДНК хеликобактер пилори в кале методом ПЦР перед началом лечения и спустя 4-6 недель после окончания курса лечения; общий белок и белковые фракции сыворотки крови; сахар крови; при необходимости – гликемический профиль;

мочевина крови; креатинин крови; общий анализ крови; АСТ, АЛТ, ЩФ, тимоловая проба.

Применение препаратов Пантасан и Пантасан ай.ви. при эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны

Были обследованы 30 пациентов, из которых у 17 имела место язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а у 13 – эрозивное поражение гастродуоденальной зоны. В числе пациентов 16 мужчин и 14 женщин в возрасте от 23 до 70 лет, средний возраст пациентов – 44,33 года.

Диагноз был верифицирован на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов дополнительных исследований, включая эндоскопическое исследование и определение ДНК НР-инфекции в кале методом ПЦР.

В таблице 1 представлен анализ частоты клинических признаков у больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и их динамика к концу курса лечения.

Из таблицы 1 следует, что у всех пациентов перед началом курса лечения наблюдались боли в эпигастральной области, у 60% – изжога, у 33,3% – тяжесть в эпигастральной области, у 30% – тошнота, у 13,3% – кислая отрыжка и запоры и у 10% – диарея.

Курс лечения включал в себя диету №1, внутривенное капельное введение 40 мг препарата Пантасан ай.ви, растворенного в 100 мл 0.9% раствора хлорида натрия 1 раз в день. Длительность введения препарата зависела от быстроты купирования болевого синдрома и продолжалась от 2 до 5 дней. После купирования болевого синдрома лечение больных с НР(+) тестом продолжалось в виде курса эрадикационной терапии, включающей в себя Пантасан в таблетках по 40 мг 2 раза в сутки 7 дней в сочетании с амоксициллином по 1.0x2 раза и кларитромицином по 0,5x2 раза в сутки. При необходимости Пантасан в таблетках назначали по 40 мг в сутки до 4-8 недель (до рубцевания язвы). При эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны с НР(-) тестом лечение проводилось

Таблица 1. Частота симптомов у больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и их динамика к концу лечения

Симптомы	До лечения	После лечения
Боли в эпигастральной области	30 (100%)	0
Изжога	18 (60%)	2 (6,7%)
Тяжесть в эпигастральной области	10 (33,3%)	4 (13,3%)
Тошнота	9 (30%)	3 (10%)
Кислая отрыжка	4 (13,3%)	0
Диарея	3 (10%)	5 (16,7%)
Запоры	4 (13,3%)	1 (3,3%)

Таблица 2. Динамика жалоб на боли в эпигастральной области под влиянием Пантасана ай.ви

Болевой синдром	Число наблюдений	После I инъекции	После II инъекции	После III инъекции	После IV инъекции	После V инъекции	Итого
Уменьшился	30	11 (36,7%)	15 (50%)	4 (13,3%)	-	-	30 (100%)
Прекратился	30	-	2 (6,7%)	9 (30%)	12 (41%)	7 (23,3%)	30 (100%)
Без динамики	30	-	-	-	-	-	-

без применения эрадикационной терапии лишь Пантасаном в таблетках по 40 мг в сутки до полного рубцевания эрозивно-язвенных дефектов (до 4 недель). Лечение проводилось в амбулаторных условиях.

В результате курса лечения боли в эпигастральной области прекратились у всех пациентов, а частота остальных жалоб значительно уменьшилась (табл. 1). Следует отметить, что частота диареи среди пациентов возросла с 10 до 16,7%, что нами было расценено как проявление антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с применением амоксициллина и кларитромицина.

В таблице 2 представлены результаты анализа динамики частоты жалоб на боли в эпигастральной области среди наблюдавшихся пациентов под влиянием внутривенного введения раствора 40 мг Пантасана ай.ви.

Как свидетельствуют данные таблицы 2, уже после первой инъекции Пантасана ай.ви боли в эпигастральной области уменьшились более чем у одной трети пациентов, после второй инъекции – у абсолютной большей части (у 86,7%), а после третьей инъекции эпигастральные боли уменьшились у всех пациентов. Наряду с этим следует отметить, что у 6,7% пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны эпигастральный болевой синдром прекратился после второй инъекции

препарата, еще у 30% – после третьей, у 41% – после четвертой, полностью прекратился у всех больных после пятой инъекции препарата.

Примерно такая же динамика наблюдалась и в отношении пальпаторной эпигастральной болезненности, с той лишь разницей, что пальпаторная болезненность купировалась в чуть более поздние сроки, что отражено в таблице 3.

Таким образом, данные таблиц 2 и 3 позволяют прийти к выводу о том, что внутривенные капельные введения раствора Пантасана ай.ви в дозе 40 мг 1 раз в сутки позволяют купировать болевой синдром у абсолютной большей части пациентов уже после второй и третьей инъекций и полностью купировать – после четвертой и пятой инъекций препарата.

Эндоскопическое исследование больных показало, уже через 2 недели лечения с использованием Пантасана ай.ви и Пантасана в таблетках в составе эрадикационной терапии у 20% больных наступала эпителизация эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и у 30% – уменьшились их количество и размеры (табл. 4). При эндоскопическом исследовании через 4 недели установлено уменьшение количества и размеров повреждений у 40% и полное рубцевание их у 60%. У остальных 20% пациентов полное рубце-

вание язвенных дефектов и эрозий произошло через 8 недель лечения.

Как свидетельствуют данные таблицы 4, через 2 недели лечения положительная динамика в макроскопической эндоскопической картине наблюдается в половине случаев наблюдений и в таком же количестве случаев повреждения остаются без динамики. Через 4 недели лечения положительная динамика наблюдается у всех пациентов, причем у 60% из них имеет место полное рубцевание язв и в 40% случаев – уменьшение размеров и количества эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Следует подчеркнуть, что в 20% случаев полное заживление поврежденной слизистой оболочки наступило лишь спустя 8 недель.

Перед началом курса лечения из 30 пациентов методом ПЦР у 21 установили присутствие в кале ДНК хеликобактер пилори, у 7 – отсутствие, а у 2 определение не производили. То есть из числа обследованных НР(+) тест был у 75%, НР(-) тест имел место в 25% случаев. Спустя 4-6 недель после окончания курса эрадикационной терапии с использованием Пантасана из 21 пациента с НР(+) тестом у 18 тест стал отрицательным, т.е. эффективность эрадикационной терапии равняется 85,7%. Следует отметить, что контрольное исследование на наличие НР-инфекции не

Таблица 3. Динамика частоты пальпаторной болезненности в эпигастральной области под влиянием инъекций Пантасана ай.ви

Пальпатор. болезненность	Число наблюдений	После I инъекции	После II инъекции	После III инъекции	После IV инъекции	После V инъекции	Итого
Уменьшилась	30	4 (13,3%)	15 (50%)	11(36,7%)	-	-	30 (100%)
Прекратилась	30	-	-	10 (33,3%)	10 (33,3%)	10 (33,3%)	30 (100%)
Без динамики	30	-	-	-	-	-	-

Таблица 4. Динамика эндоскопической картины гастродуоденальной зоны в ходе лечения Пантасаном

Характеристика эрозивно-язвенных повреждений	Число наблюдений	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 8 недель
Уменьшились размеры и количество повреждений	30	9 (30%)	12 (40%)	-
Зарубцевались полностью	30	6 (20%)	18 (60%)	6 (20%)
Без динамики	30	15 (50%)	-	-
Итого	30	30	30	6

проводилось 12 пациентам, из которых 2 пациентам оно не проводилось изначально, семерым пациентам не проводилось в связи с отрицательным результатом перед началом лечения, 3 пациента отказались от проведения контрольных исследований.

Контрольные исследования (общие анализы крови и мочи, анализы общего белка и его фракций, сахара, мочевины, креатинина крови, ферментов цитолиза и холестаза – АСТ, АЛТ, ЩФ, тимоловой пробы) в конце курса лечения с использованием препарата Пантасан ай.ви внутривенно капельно по 40 мг в сутки до 5 инъекций и недельного перорального применения в составе эрадикационной терапии, а в части случаев перорального применения в течение 4-8 недель по 40 мг 1 раз в сутки отрицательного влияния не выявили, свидетельствуя об отсутствии побочных эффектов проводимой терапии. Исключение составляют 4 случая послабления стула, сухости во рту и тошноты, которые нами были расценены как проявления легкой степени выраженности антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с применением амоксициллина и кларитромицина.

На основании проведенных исследований команда врачей, проводивших клиническую апробацию, оценивают эффективность лечения удовлетворительной – у 30 пациен-

тов (100%), малоэффективной – у 0 пациентов. Переносимость препаратов Пантасан ай.ви и Пантасан в таблетках: хорошая – у 25, удовлетворительная – у 5 человек, неудовлетворительная – не выявлена.

Применение препарата Пантасан в таблетках при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Материалом для исследования служили 30 пациентов, из числа которых 19 (63,3%) страдали эндоскопически позитивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни I-III степени, 11 (36,7%) – эндоскопически негативной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (т.е. незрозивной рефлюксной болезнью). В числе пациентов было 16 мужчин и 14 женщин в возрасте от 23 до 70 лет, средний возраст пациентов равнялся 44,33 годам.

Диагноз был верифицирован на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов дополнительных исследований, включая эндоскопическое исследование.

После окончательного установления диагноза ГЭРБ больным назначалось лечение, в составе которого главным образом использовалась диета №1, в качестве основного лечебного средства – Пантасан в таблетках по 40 мг 1 раз в сутки до 2 месяцев (до полной эпителизации

эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки пищевода). После полной эпителизации эрозивно-язвенных поражений рекомендовался длительный курс поддерживающей терапии Пантасаном в таблетках по 40 мг в сутки до 26–52 недель. Эндоскопические контрольные исследования проводились через 2, 4 и 8 недель лечения.

Из числа наблюдавшихся пациентов у 14 имели место боли в эпигастральной области, у 27 – изжога и жжение за грудиной, у 10 – кислая отрыжка и у 8 – отрыжка горечью.

В таблице 5 представлены данные анализа частоты главного симптома ГЭРБ – изжоги и чувства жжения за грудиной.

В таблице 6 представлены результаты анализа частоты эпигастрального болевого синдрома и его динамики в ходе лечения

Так, по данным таблицы 5 и 7, из 19 больных с ГЭРБ количество и размеры эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки пищевода уменьшились у 26,3% спустя 2 недели после начала лечения, через 4 недели – у 21,1%, через 8 недель – у 10,5%, в то время как в эти же сроки эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода зарубцевались полностью соответственно у 15,8%, 52,6% и у 15,8%, составляя в итоге 84,2%. Из числа 11 больных с НЭРБ через 2 недели лечения улучшение

Таблица 5. Частота изжоги и жжения за грудиной у больных с ГЭРБ и их динамика в результате лечения

Изжога и жжение за грудиной	Число наблюдений	После I дня	После II дня	После III дня	После IV дня	После V дня	Итого
Уменьшились	30	7(23,3%)	14(46,7%)	9 (30%)	-	-	30 (100%)
Прекратились	30	1(3,3%)	3 (10%)	7 (23,3%)	13 (43,3%)	6 (20%)	30 (100%)
Без динамики	30	22 (73%)	5 (17%)	0	0	0	

Таблица 6. Частота эпигастрального болевого синдрома у больных с ГЭРБ и его динамика в ходе курса лечения

Эпигастральный болевой синдром	Число наблюдений	После I дня	После II дня	После III дня	После IV дня	После V дня	Итого
Уменьшился	29	9 (31%)	13 (44,8%)	7 (24,1%)	-	-	29
Прекратился	29	-	4 (13,8%)	12 (41,4%)	8 (27.6%)	5 (17.2%)	29
Без динамики	29	20 (69%)	3 10.3%)	0			

Таблица 7. Динамика эндоскопической картины пищевода в результате лечения

Характеристика эрозивно-язвенных повреждений	Число наблюдений	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 8 недель	Итого
Уменьшились размеры и количество повреждений	19 – ГЭРБ	5 (26,3%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)	11(57,9%)
Зарубцевались полностью	19	3 (15,8%)	10 (52,6%)	3 (15.8%)	16 (84,2%)
Улучшение (11 – НЭРБ)	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	-	11 (100%)

эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 54,5%, а к концу 4 недель лечения значительное уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки дистального отдела пищевода наблюдалось у всех 11 пациентов.

Таким образом, лечение пациентов с эндоскопически позитивной и негативной формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с использованием 40 мг Пантасана в таблетках в суточной дозе уже на ранних этапах лечения приводит к значительному улучшению клинического течения болезни, обуславливая полное рубцевание эрозивно-язвенных повреждений в течение 8 недель у 84,2% больных с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ и значительное улучшение макроскопической эндоскопической картины через 4 недели лечения у всех больных неэрозивной рефлюксной болезнью.

Выводы

1. Пантасан ай.ви при внутривенном введении обладает высокой и быстро наступающей антисекреторной активностью, обуславливая быстрое купирование болевого синдрома

при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны и при пероральном применении Пантасана в таблетках в составе семидневной эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции положительный эффект достигается в 85,7% случаев.

2. Вышеописанная схема использования препарата, а также продолжение внутривенной терапии монотерапией Пантасаном в таблетках без сочетания с антибактериальными препаратами приводит к заживлению эрозивно-язвенных дефектов через 2 недели у 20%, через 4 недели – у 80%.

3. Пантасан обнаруживает высокую клиническую эффективность при лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью уже на первой неделе его применения, обуславливая купирование болевого синдрома и изжоги, а также чувства жжения за грудиной у всех наблюдавшихся пациентов, что подтверждается полной эпителизацией эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки пищевода через 4 недели у 68,4% больных и через 8 недель – у 84,2% пациентов с эндоскопически позитивной формой болезни и полным восстановлением эндоскопиче-

ской картины дистальной части СОП у всех пациентов с эндоскопически негативной формой болезни.

4. Применение Пантасана до 5 дней внутривенно по 40 мг в сутки, а также в составе эрадикационной терапии по 80 мг в сутки в течение 7 дней и монотерапия Пантасаном в таблетках в течение 4-8 недель не оказывало побочных эффектов на показатели периферической крови, биохимический статус организма и на функциональное состояние гепатобилиарной и мочевыделительной систем.

Эти данные позволяют рекомендовать применение Пантасана ай.ви для купирования болевого синдрома при эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны, а также в составе эрадикационной терапии для достижения высокой степени эффективности эрадикации при НР-ассоциированных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки и для повышения клинической эффективности лечения как эндоскопически позитивной, так и эндоскопически негативной форм ГЭРБ.

Список литературы находится в редакции

Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата



Подымова С.Д.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

S-аденозил-L-метионин (SAMe, адеметионин) представляет собой природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты, которое синтезируется в печени. SAMe широко распространен во всех биологических системах организма и вовлечен в разнообразные метаболические процессы.

S-аденозил-L-метионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: транسمетилировании, транссульфурировании и аминокпропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAMe. Результаты разностороннего действия S-аденозил-L-метионина на метаболизм явились основанием для его использования в гепатологии для профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза, защиты печени от гепатотоксических веществ, алкоголя, наркотиков, медикаментов, инфекционных агентов. Кроме того, обратим внимание, что адеметионин является основным источником метильных групп в головном мозге. Главным образом он участвует в реакциях синтеза биологических полиаминов, играющих важную роль в передаче нейроморальных сигналов и регенерации нервов. Кроме того, в головном мозге адеметионин проявляет анти-

токсическую активность. Важно подчеркнуть, что метаболизм экзогенного адеметионина, входящего в состав препарата Гептрал, происходит по тому же пути, что и у эндогенного адеметионина. Это было подтверждено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Все эти эффекты лежат в основе уникальной антидепрессивной активности адеметионина, известной более 25 лет. Ключевыми областями применения S-аденозил-L-метионина в клинической практике являются:

- острые и хронические заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза;
- лекарственные гепатиты;
- алкогольная болезнь печени:
 - жировой гепатоз;
 - алкогольный гепатит;
 - фиброз печени;
 - цирроз печени;
- острая печеночная недостаточность;
- депрессия, в том числе сопровождающая различные соматические заболевания (в дан-

ной ситуации адеметионин применяют как мягкий антидепрессант).

Клиническое применение адеметионина

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал) – единственный современный безопасный препарат, улучшающий метаболизм печеночных клеток с антидепрессивной активностью. Еще в 1980-90-е годы было показано, что нарушенный синтез SAMe связан с хроническими заболеваниями печени независимо от их этиологии. Пятнадцатилетний опыт применения препарата в России позволяет рассматривать его эффективность прежде всего при заболеваниях печени, протекающих с синдромом внутрипеченочного холестаза и алкогольной болезни печени [4,2].

Внутрипеченочный холестаза

По современным представлениям под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Традиционно по этиологическому принципу холестаза подраз-

деляется на внутрипеченочный и внепеченочный. Последний связан с нарушением оттока желчи, вызванном механическими факторами. Синдром внутрипеченочного холестаза развивается под действием лекарств, инфекционных агентов, а также вследствие нарушения аутоиммунных, метаболических или генетических факторов [2]. Внутрипеченочный холестаз в зависимости от уровня повреждения может быть классифицирован на внутридольковый (печеночно-канальцевый) и междольковый (протоковый). Внутридольковый холестаз вызывается недостаточной секрецией желчи клетками печени и желчными канальцами из-за повреждений клеточных органелл. Междольковый холестаз связан с деструкцией и сокращением числа малых междольковых протоков – дуктулов, дукт. Деструкция и исчезновение междольковых и септальных желчных протоков характерны для таких хронических холестатических заболеваний печени, как первичный билиарный цирроз, аутоиммунная холангиопатия. При этих заболеваниях желчные протоки являются центральной мишенью для развития аутоиммунного воспаления.

Формирование желчи включает в себя три этапа:

- 1) захват из крови и перенос в гепатоциты желчных кислот, билирубина, холестерина и других компонентов;
- 2) метаболизм, синтез новых компонентов желчи, транспорт в цитоплазме гепатоцитов;
- 3) секреция в желчные канальцы.

Перенос растворенных веществ из крови в желчь осуществляется транспортными системами, расположенными на билиарной, синусоидальной и канальцевой поверхностях гепатоцита. Базолатеральная поверхность плазматической мембраны содержит Na^+/K^+ -АТФазу, поддерживающую градиент ионов вне и внутри клетки. Кроме того Na^+/K^+ -АТФаза совместно с K^+ -каналом участвуют в создании трансмембранного потенциа-

ла, приблизительно равного 35 мВ. Этот электрохимический потенциал используется клеткой для поддержания ионного состава и рН, а также Na^+ -зависимого захвата желчных кислот [11]. В осуществлении двух первых этапов желчеобразования принимают участие белки-переносчики, в том числе натрийзависимый белок, участвующий в захвате желчных кислот, билирубина; белок, транспортирующий Na^+ и желчные кислоты, обеспечивающий поступление в гепатоцит конъюгированных с таурином желчных кислот, а также $\text{Na}-\text{HCO}_3$ -ионообменники, поддерживающие нормальный уровень рН в гепатоцитах. В процессе метаболизма и транспорта желчи внутри гепатоцитов принимает участие эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Большое значение имеет трансцитозольный везикулярный транспорт желчных кислот, билирубина, липидсодержащих веществ.

Активный транспорт растворенных веществ через каналикулярную мембрану осуществляется за счет действия АТФ-зависимых насосов, в состав которых входят различные протеины.

В патогенезе внутрипеченочного холестаза важную роль играет нарушение функций мембран печеночных клеток. Состав и текучесть плазматических мембран гепатоцитов оказывают влияние на активность ферментов и рецепторов. Мембранная текучесть определяется соотношением фосфолипидов к холестерину. Сниженная мембранная текучесть обычно связана с повышенным содержанием холестерина, что имеет место при лекарственном холестазе (эстрогены, анаболические стероиды). Большинство холестатических заболеваний печени связано с глубокими нарушениями цитоскелета гепатоцитов. Разрушение цитоскелета гепатоцитов происходит под воздействием вирусов, цитокинов, алкоголя. Эти изменения приводят к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также

могут служить причиной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводят к обратному току желчи в синусоиды [6].

Другой механизм – нарушенный внутриклеточный транспорт везикул, зависящий от состояния микротрубочек. Подавление движения везикул ведет к снижению количества функционирующих транспортеров на канальцевой мембране, способствуя таким образом холестазу.

Избыточная концентрация желчи приводит к печеночным и системным нарушениям, при этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию как токсичных, так и повышенных нормальных желчных кислот, которые вызывают повреждение мембран гепатоцитов, митохондрий, блокаду синтеза АТФ, накопление цитозольного кальция, а также свободных радикалов. Свободные радикалы запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Лечение внутрипеченочного холестаза состоит в воздействии на причинный фактор, а также основные патогенетические механизмы – восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи из гепатоцитов в кишечник и купирование симптомов заболевания. Наиболее перспективными препаратами, воздействующими на основные звенья патогенеза внутрипеченочного холестаза, являются адеметионин и урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

В имеющихся публикациях подтверждена эффективность адеметионина в уменьшении клинических и биохимических показателей холестаза у больных острыми и хроническими заболеваниями печени.

Manzillo G. et al. [14] при анализе результатов лечения 420 больных с острыми и хроническими заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза из 12 итальянских центров в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приходят к следующим общим итогам. Применение адеметионина в дозе 800 мг вну-

тривенно в течение 2 нед. и далее 1600 мг перорально 8 нед. привело к ответу на терапию у 60% больных, получавших препарат, и у 34% больных, принимавших плацебо. Снижение кожного зуда выявлено у 77,6% лечившихся адеметионином по сравнению с 27,8% в группе плацебо. Важно подчеркнуть, что в исследование не включались больные, злоупотребляющие алкоголем, получающие противовирусную или гормональную терапию или другие препараты для лечения заболеваний печени.

В контролируемом открытом испытании 640 пациентов с внутрипеченочным холестазом как осложнением хронических заболеваний печени (цирроз – 309 больных, хронический вирусный гепатит – 190, первичный билиарный цирроз – 16, первичный склерозирующий холангит – 14) получали адеметионин по одной из двух схем: по 500 мг ежедневно внутримышечно или 800 мг/сут. внутривенно в течение 15 дней [9].

После 7 дней лечения ответная реакция со стороны уровня билирубина и активности ЩФ была обнаружена у 39% пациентов, получавших препарат внутримышечно, и у 43% больных, которым препарат применялся внутривенно, в конце лечения ответная реакция выявлена соответственно у 61 и 62% больных. Зуд уменьшился или исчез у 74% пациентов с внутримышечным введением препарата и у 69% больных с внутривенным введением, снижение или исчезновение усталости соответственно у 72 и 69% больных. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности краткосрочного лечения адеметионином больных с внутрипеченочным холестазом на фоне хронических заболеваний печени, причем обе схемы введения препарата давали хорошую ответную реакцию.

Применение адеметионина целесообразно для купирования синдрома внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных хроническим гепатитом С на фоне терапии рофероном А. Снятие холестаза у этих пациентов позволяет

провести полноценный курс интерферонотерапии [1].

А.Р. Рейзис и соавт. [5] описано антихолестатическое действие адеметионина у подростков-наркоманов, больных гепатитом В и С. Обычно эта форма гепатита, связанная с парентеральным путем заражения, протекает тяжело, с упорным холестазом и выраженным синдромом цитолиза. Терапия Гептралом приводила к быстрому снятию астенического синдрома, разрешению холестаза и снижению активности ферментов.

Лечение адеметионином эффективно при тяжелом холестазе беременных [12, 15]. Roncaglia N. et al. [21] в контролируемом рандомизированном исследовании сравнительной эффективности УДХК и адеметионина у 46 пациенток с холестазом беременных пришли к выводу об одинаковой эффективности обоих препаратов в отношении кожного зуда. При этом отмечена более выраженная положительная динамика показателей желчных кислот, ферментов цитолиза и билирубина под влиянием УДХК. Большинство авторов на основании проведенных исследований считают возможным использование Гептрала или УДХК изолированно или совместно при внутрипеченочном холестазе беременных [8].

Наш опыт применения адеметионина у больных хроническими заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза основывается на результатах лечения 32 пациентов [3]. Среди них цирроз печени был диагностирован у 23 больных, хронический вирусный гепатит – у 9. Этиологические факторы цирроза: вирусный гепатит С – у 3 больных, алкогольный – у 2, смешанный – у 2, первичный билиарный (ПБЦ) – у 16. У большинства больных диагноз был подтвержден результатами пункционной биопсии печени. Ранее по поводу внутрипеченочного холестаза все 16 больных ПБЦ получали лечение различными препаратами: фенобарбиталом, преднизолоном, вазозаном. К началу лечения Гептралом какой-либо положительный

эффект предшествующей терапии отсутствовал. Критерием для включения в исследования служило повышение билирубина и активности щелочной фосфатазы в 2 и более раз по сравнению с нормой. Курс лечения состоял из 16 внутривенных вливаний Гептрала в дозе 800 мг/сут., и 16 дней перорального приема препарата по 1600 мг/сут.

При анализе результатов отмечен отчетливый положительный эффект адеметионина на выраженность астенического синдрома, который к концу лечения полностью исчез у 54% больных и уменьшился у остальных. Кожный зуд полностью исчез у 22% больных, имевших его к началу терапии, и уменьшился у 31%. Важно подчеркнуть, что через 2-3 нед. после окончания терапии отмечено уменьшение кожного зуда еще у 15% больных. Желтуха полностью исчезла у 15% пациентов, имевших ее к началу лечения, уменьшилась у 85% больных.

Влияние на биохимические показатели выразилось в снижении билирубина, активности ЩФ и ГГТП на фоне лечения. После завершения курса терапии уровень общего билирубина снизился в 1,3 раза, прямого – в 1,5 раза. Наибольшее снижение пришлось на фазу внутривенного введения препарата. К окончанию курса терапии отмечено также снижение основных показателей холестаза – ГГТП и ЩФ, их значения снизились соответственно в 1,5 и 1,4 раза. Наибольшее снижение активности ферментов отмечалось во вторую фазу перорального приема адеметионина. У 12,5% больных значения ферментов холестаза нормализовались, во всех случаях это были больные с хроническим вирусным гепатитом. У 9% исследованных, которыми явились больные с ПБЦ IV стадии, на фоне лечения наблюдалось нарастание активности ЩФ в среднем в 1,3 раза. При отдаленном наблюдении за этими больными через месяц после завершения лечения значения ГГТП и ЩФ вернулись к исходным или оказались ниже таковых. В ходе исследования отмечено положительное влияние

адеметионина на уровень холестерина крови у больных, которые имели исходное его повышение. Отмечено отчетливое снижение активности трансаминаз под влиянием Гептрала. К концу полного курса терапии активность АлАТ и АсАТ снизилась соответственно в 2,2 и 1,8 раза. Наибольшее снижение активности трансаминаз выявлено у больных хроническим вирусным гепатитом – более чем в 2,5-3 раза, – в этих наблюдениях исходные значения превышали норму в 8-10 раз. К концу лечения у 21% больных активность трансаминаз снизилась до нормальных цифр. При статистической обработке биохимических показателей в общей группе больных с внутриспеченочным холестазом до и после лечения Гептралом статистически значимой разницы не получено. Однако при отдельном рассмотрении больных с внутриспеченочным холестазом на фоне хронических заболеваний печени и пациентов с ПБЦ оказалось, что снижение активности ГГТП и ферментов цитолиза в группе хронического гепатита и цирроза носит статистически значимый характер. У больных ПБЦ имелась отчетливая тенденция к улучшению показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза. Однако выявленная разница не носила статистически достоверный характер, что можно объяснить далеко зашедшим процессом: у наблюдавшихся больных была III–IV стадия ПБЦ. Меньшая эффективность при применении адеметионина в далеко зашедшей стадии цирроза печени может объясняться новыми данными о метаболизме аденозилметионина. Установлено, что при далеко зашедшей стадии цирроза подавляется выработка промотора гена, регулирующего синтез фермента метионаденозилтрансферазы (МАТ), что, по-видимому, и объясняет отсутствие желаемых результатов лечения. Изучение отдаленных результатов было проведено у 25% исследуемых (все больные с ПБЦ) в сроки от 2 до 3 мес. после окончания курса терапии. У всех больных отмечено

сохранение положительного результата клинических и биохимических показателей. Уровень билирубина (общего и прямого), ЩФ и ГГТП оставались в тех же пределах, что и в конце курса лечения. У 50% больных наблюдалось дальнейшее снижение выраженности кожного зуда. У остальных кожный зуд оставался в тех же пределах, что и в конце лечения. Отмечено также сохранение положительного результата лечения при исследовании уровня АлАТ и АсАТ. Повторные курсы лечения в сроки от 6 мес. до 3 лет после первого курса терапии выявили снижение уровня билирубина, ЩФ и ГГТП. Привыкания к препарату не отмечено. Сказанное следует отнести и к больной с хроническим гепатитом В+С и синдромом внутриспеченочного холестаза, рецидивировавшим на фоне лечения интерфероном, которой было проведено 4 курса Гептрала. В результате каждого из них наблюдалось снижение ферментов холестаза и цитолиза.

Заслуживает внимания публикация Т. Di. Perri et al. [19] о результатах открытого мультицентрового исследования влияния адеметионина на качество жизни у 371 больного хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени после 2 нед. внутримышечного и 6 нед. назначения препарата внутрь. Результаты показали, что адеметионин эффективен в улучшении клинических, биохимических показателей, а также параметров качества жизни у больных с хроническими заболеваниями печени. Уже один курс терапии адеметионином приводил к статистически достоверному изменению показателя качества жизни, даже если ни один из больных не достигал статуса полного благополучия. Повторные курсы имели тенденцию к увеличению процента пациентов с улучшенным восприятием качества жизни. Побочные эффекты, отмеченные нами при применении адеметионина, незначительны, у отдельных больных отмечались неприятные ощущения в эпигастральной области, которые ни в одном случае не явились по-

водом для отмены препарата. Осложнений при применении адеметионина не было. Таким образом, имеющиеся публикации о клинических испытаниях адеметионина и собственный опыт свидетельствуют об эффективности препарата при хронических заболеваниях печени с синдромом внутриспеченочного холестаза. У большинства больных происходит снижение степени выраженности кожного зуда и биохимических критериев внутриспеченочного холестаза – уровня прямого билирубина, ГГТП, ЩФ, что связано с антихолестатическим эффектом SАМе. На фоне лечения выявлена также положительная динамика в выраженности синдрома цитолиза.

Эффективность препарата не снижается при проведении повторных курсов лечения, отмечено улучшение параметров качества жизни.

Алкогольные повреждения печени

Нарушение метаболизма метионина ассоциируется с повреждением печени более 60 лет. Уровень метионина в сыворотке повышен у больных с алкогольным циррозом печени, у них же отмечается сниженный клиренс метионина после орального приема препарата [7]. Сходные изменения метаболизма метионина получены в экспериментальных исследованиях при повреждении печени, вызванном этанолом или четыреххлористым углеродом [15]. Ключевым моментом для понимания нарушений обмена метионина явилось обнаружение у больных циррозом печени снижения активности фермента метил-аденозилтрансферазы (МАТ) – синоним S-адеметионинсинтетазы (SАМе-S) на 50% по сравнению с контрольной группой. Эти находки были продемонстрированы также во многих экспериментальных моделях алкогольного и токсического повреждения печени у мышей и бабуинов [13]. Снижение активности приводит к нарушению клеточного синтеза адеметионина и нарушению многих метаболических реакций, протекающих с его участием. С современных позиций адемети-

онин воспринимается не только как продукт метаболизма метионина, но как клеточный переключатель, который регулирует такие важные печеночные функции, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению. Установлено, что адеметионин и зависимые от него метаболиты, такие как фосфатидилхолин, обладают протективным эффектом в экспериментальных моделях повреждения печени и у пациентов с циррозом.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что парентеральное и оральное применение SАМе может увеличивать концентрации глутатиона в печеночной ткани [10]. Препарат восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану. В экспериментальных моделях повреждения печени и в моноцитах периферической крови больных с алкогольным циррозом McClain C.J., Hill D.B., Song Z. [17] показано, что адеметионин снижает продукцию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (TNF- α).

Основываясь на результатах экспериментальных и клинических исследований, было спланировано известное исследование Mato [16] для оценки эффективности лечения адеметионином (1,2 г/сут.) у 123 пациентов алкогольным циррозом печени в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании на протяжении 24 мес. У 84% больных имелось гистологическое подтверждение диагноза. При оценке тяжести цирроза 75 пациентов отнесены к классу А по Чайлду-Пью, 40 – к классу В и 8 – к классу С.

Эффективность лечения оценивалась на основании показателей выживаемости или проведения пересадки печени за период менее 2 лет. Общая смертность составила в конце исследований 16% в группе приема адеметионина и 30% в группе плацебо, хотя разница не была статистически достовер-

ной. При исключении из группы с приемом адеметионина больных с продвинутым циррозом печени (класс С) показатель общая смертность/пересадка печени стал достоверно выше в группе плацебо по сравнению с лечеными адеметионином ($p=0,046$). Эти результаты подтверждают, что длительное применение адеметионина может улучшить выживаемость или удлинить сроки пересадки печени у пациентов с алкогольным циррозом, особенно с компенсированной и субкомпенсированной стадиями.

Более того, было показано, что лечение адеметионином безопасно: значимые побочные эффекты, такие как тошнота, изжога, преходящая бессонница, иногда диарея, хотя и отмечены, но их частота одинакова с группой плацебо.

Следует отметить, что в анализе Rambaldi A., Glud C. [20] Кокрановской базы данных из 434 пациентов авторы не смогли прийти к доказательному подтверждению или опровержению эффективности адеметионина при алкогольной болезни печени и считают необходимым более длительное рандомизированное исследование.

Таким образом, применение адеметионина у больных с алкогольной болезнью печени уменьшает повреждение печени за счет предотвращения снижения уровня эндогенного SАМе и глутатиона. Оптимально назначение адеметионина пациентам с компенсированным и субкомпенсированным циррозом и более легкими формами алкогольной болезни печени. Лечение должно проводиться длительно – от нескольких месяцев до года и более. При длительном применении адеметионин улучшает жизненный прогноз больных с алкогольной болезнью печени.

Другие области применения

Благоприятное воздействие адеметионина на депрессивные симптомы привело к использованию его в качестве антидепрессанта в странах Европы более 25 лет. Антидепрессивная активность SАМе

была изучена более чем в 45 рандомизированных контролируемых испытаниях у взрослых пациентов в Европе и США. SАМе подавляет симптомы депрессии при кратковременном лечении и показан при легкой/пограничной депрессии.

Адеметионин дает выраженный положительный эффект при развитии гепатотоксических лекарственных реакций, обусловленных химиотерапией у онкологических больных. Показана также эффективность SАМе в небольшой дозе – 400 мг/сут. – для профилактики лекарственного гепатита на фоне приема циклоспорина у больных псориазом [18].

Уникальная роль адеметионина в метаболизме и многообразии механизмов действия позволяют предположить другие клинические эффекты этого препарата. Кроме того, возможно, имеются перспективы использования SАМе для профилактики метаболических и депрессивных реакций в стрессовых ситуациях.

Заключение

Приведенные данные собственных исследований и анализ имеющихся в литературе экспериментальных и клинических исследований применения Адеметионина свидетельствуют о его несомненной эффективности в лечении заболеваний печени различной этиологии, протекающих с синдромом внутрипеченочного холестаза, а также в лечении холестаза беременных. Адеметионин является перспективным препаратом для лечения алкогольной болезни печени – особенно компенсированного и субкомпенсированного цирроза печени. При длительном применении адеметионин улучшает жизненный прогноз больных алкогольной болезнью печени. За многие годы применения препарата не зарегистрировано значимых осложнений. Адеметионин хорошо переносится больными, улучшает качество жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции



ГЕПТРАЛ

адеметионин

С заботой о жизни

Торговое название
Гептрал
Международное непатентованное название
Адеметионин

Лекарственная форма
Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 400 мг в комплекте с растворителем

Показания к применению
- внутрипеченочный холестаз при хронических гепатитах, циррозе печени
- внутрипеченочный холестаз у беременных в III триместре
- печеночная энцефалопатия
- депрессивный синдром
- абстинентный синдром

Способ применения и дозы

Лечение может быть начато с парентерального введения препарата (внутривенно медленно или внутримышечно) с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток.

Лиофилизированный порошок растворяют в специальном растворителе непосредственно перед применением. Неиспользованный остаток выбросить.

Гептрал не следует смешивать с целочными растворами, или с растворами, содержащими ионы кальция. Не следует применять порошок в случае изменения его цвета. Внутривенное введение проводят очень медленно.

Взрослым

Начальная терапия (парентеральное введение). 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно или из расчета 5-12 мг/кг/сутки. Суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной терапии – 15-20 дней при лечении депрессивного синдрома, 14 дней – для других показаний.

При проведении начальной терапии Гептралом в форме таблеток (пероральный прием): 800 мг (2 таблетки) в сутки или из расчета 10-25 мг/кг/сутки. Суточная доза не должна превышать 1600 мг.

Поддерживающая терапия: 2 – 3 таблетки в сутки, внутрь (800 – 1600 мг/сутки).

Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Пациенты пожилого возраста

Лечение рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, принимая во внимание снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Побочные действия

Не всегда для развившихся побочных явлений было возможным установить причинную связь с препаратом.

Часто

- тошнота, боли в животе, диарея

Редко

- инфекции мочевыводящих путей

- спутанность сознания, бессонница

- головокружение, головная боль, парестезии

- сердечно-сосудистые расстройства, «приливы», поверхностный флебит

- рвота, сухость во рту, зноб, зноб, желудочно-кишечные расстройства,

(диспепсия), метеоризм (вздутие живота), желудочно-кишечная боль,

желудочно-кишечное кровотечение

- печеночная колика

- гипергидроз

- зуд, кожная сыпь

- артралгии, мышечные судороги

- астения, озноб, гриппоподобные симптомы, недомогание, слабость, гипертермия

- периферические отеки

- реакции в месте введения

- анафилактические реакции

Очень редко

- реакции в месте введения, некроз кожи в месте введения

- отек гортани, отек Квинке

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата

Лекарственные взаимодействия

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и клонипрамин. Следует с осторожностью применять Гептрал

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании производителя Абботт Лабораториз С.А. «г. Алматы

050059, ул. Достык 117/6, бизнес центр «Хан Тенгри 2»

Тел.: +7(727) 244-75-44 факс: +7 727 244-76-44

www.abbott.com

одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как клонипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особые указания

Недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может привести к уменьшению концентрации адеметионина, поэтому рекомендуется их сопутствующее применение в обычных дозах.

Гептрал не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в маниакацию или манию при лечении адеметионином.

Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии Гептралом симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются. Пациенты с депрессией нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения.

Печеночная недостаточность

Коррекции дозы не требуется. Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией.

Почечная недостаточность

Гептрал применять с осторожностью.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Гептрала (адеметионина) у детей не установлены.

Беременность и период лактации

Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Гептрал применяют в I и II триместрах беременности только в случае крайней необходимости.

В период лактации Гептрал применяется только если польза от его применения превышает риск для младенца.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: управление транспортными средствами и управление транспортными средствами и другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при узких видах деятельности.

Производитель

Наименование и страна организации-производителя

Фарма Лерль, Франция

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз С.А., Швейцария

Наименование и страна организации-упаковщика и ответственного за выпуск серии

Абботт С.р.л., Италия

Отпуск из аптек

По рецепту

Перед применением внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

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

Тел.: +7 (727) 2447544 (вн.142)

PK-PC-5-№014448 от 25.08.2009

Разрешение

№ 3474 от 19. 07. 2012



Abbott
A Promise for Life

Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника на фоне хронических заболеваний печени



Селиверстов П., Чихачева Е., Тетерина Л., Радченко В.
СПбГМА им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Дисбиотические нарушения при хронических заболеваниях печени ухудшают течение основной патологии. Линекс, улучшая микрофлору кишечника, уменьшает проявления дисбиоза (боли, метеоризм, диспепсия), что благотворно сказывается на качестве жизни больных и прогнозе.

Детоксицирующую функцию в организме человека в основном осуществляют печень (защита организма посредством окислительных реакций) и микрофлора пищеварительного тракта (с помощью гидролитических восстановительных процессов) [6].

Микрофлору рассматривают как филогенетически сложившуюся систему множества микробиоцинозов, характеризующихся определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека. Долгое время считалось, что заселяющие поверхность слизистой оболочки бактерии формируют биопленку, которая примыкает непосредственно к апикальной части эпителия [8]. Однако в последнее время установлено, что консорциумы микроорганизмов образуют грозди (колонии) на апикальной поверхности эпителия. Эти микроорганизмы составляют так называемую нормальную, или комменсальную (резидентную, или аутохтонную), микрофлору конкретного биотопа в отличие от микроорганизмов, которые находятся в просвете открытой полости

(кишки, трахеи и т.д.), попадая туда с воздухом, пищей, водой (поэтому называются транзитными, или случайными). Считается, что состав резидентной микрофлоры определяется особенностями рецепторов, расположенных на эпителиальных клетках полости, а численность микроорганизмов контролируют гуморальные и клеточные компоненты местного и системного иммунитета. У каждого участка слизистой поверхности характерный только для него состав микрофлоры [8]. Нормальная микрофлора погружена в слизистую, или энтеральную (пристеночную), среду организма. Состав энтеральной среды включает муцин, продукты жизнедеятельности микроорганизмов (метаболиты), низкомолекулярные фрагменты пищи, гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы. Это особая среда в иерархии внутренних сред организма, которая обладает свойствами, промежуточными между свойствами внешней и внутренней сред. Микрофлора кишечника формирует микроботканевый комплекс, который обладает трофическими и регу-

ляторными связями. Стабильность нормальной микрофлоры зависит от состояния лактофлоры кишечника [2]. К потенциально патогенной микрофлоре относят бактероиды, клостридии, эшерихии коли. Продукты метаболизма патогенных и гнилостных бактерий могут оказывать токсическое воздействие на организм человека.

Микрофлора кишечника обеспечивает не только колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечника по отношению к патогенной флоре, но и поддерживает функциональную активность клеток ретикулоэндотелиальной системы и мононуклеарных фагоцитов, стимуляцию синтеза секреторных антител и эндогенных интерферонов. На фоне изменения микробиоценоза нарушается формирование биопленки кожных покровов и слизистых оболочек. Обладая многочисленными факторами специфической и неспецифической защиты, она, взаимодействуя кооперативно с внутрипросветной и пристеночной микрофлорой и макроорганизмом, защищает экосистему от патоген-

ных микроорганизмов (колони- зационная резистентность).

Микробиота также участвует в детоксикации экзо- и эндогенных субстратов и метаболитов (амины, меркаптаны, фенолы, мутагенные стероиды и др.). С одной стороны, она представляет собой массивный сорбент и выводит из организма токсичные продукты с кишечным содержанием, с другой – утилизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд [12; 17; 20]. Таким образом, взаимоотношения хозяин-микробиота носят сложный характер, реализуемый на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях.

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых механизмов различных заболеваний, и в первую очередь патологии печени. При манифестации нарушений в каких-либо органах трудно выделить снижение колонизационной резистентности кишечника в самостоятельное патогенетическое звено, так как различные метаболические изменения складываются в единый дисметаболический процесс [8; 9].

Изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта могут быть как кратковременными (дисбактериальные реакции), так и стойкими (дисбиоз или дисбактериоз).

На разных этапах учения о микробиоценозе кишечника существовало несколько определений дисбактериоза. Впервые термин введен А. Nissle в 1916 г.; под дисбактериозом первоначально понимали изменения, связанные только с кишечной палочкой. В настоящее время дисбактериоз кишечника рассматривают как клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормальных микроорганизмов (избыточный рост), переходом различных видов в несвойственное состояние,

метаболическими, иммунологическими нарушениями, клиническими проявлениями.

До недавнего времени термин «дисбактериоз» присутствовал только в отечественной литературе. Зарубежные исследователи применяли термин *bacterial overgrowth syndrome* – синдром избыточного бактериального роста (включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа), а в ряде случаев также феномены контаминации и транслокации. Сегодня термин «дисбиоз» встречается в англоязычных публикациях [13].

Основное различие понятий «синдром избыточного бактериального роста» и «дисбактериоз кишечника» заключается не столько в терминологических нюансах, сколько во вкладываемом в него содержании: при синдроме избыточного бактериального роста речь идет об изменении не микробного пейзажа толстой кишки, а состава микрофлоры тонкой кишки. Однако отметим, что оба понятия не первичны, а являются следствием влияния различных факторов, в том числе функциональной или органической патологии различных систем макроорганизма, но при этом нарушения микробиоценоза могут способствовать ее утяжелению и в ряде случаев участвовать в формировании осложнений [1].

Нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 70–90% больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), причем тяжесть клинических проявлений нередко связывают с выраженностью изменений микробиоценологии кишечника [3; 4; 11]. Есть много предрасполагающих к развитию дисбиоза моментов: уменьшение количества микроорганизмов (бифидо- и лактобактерии, кишечная палочка) на фоне различных воздействий (психогенных, химических, механических, лекарственных – антибиотики и др.), нарушение соотношения бактерий в разных отделах кишечника, усиление размножения условно-патогенной и появление патогенной микрофлоры.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации. Микрофлора в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Вследствие этого гепатоэнтеральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Пониженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [6; 7]. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению микробиоты кишечника и в конечном итоге – к развитию дисбиоза.

При оценке функционального состояния печени в клинической практике, как правило, подразумевается деятельность паренхиматозных клеток – гепатоцитов. Вместе с тем в печени существуют особые структуры – непаренхиматозные клетки, синусоиды и пространства Диссе; это прежде всего клетки Купфера, эндотелиоциты, Ито (жиронакапливающие) и рiт-клетки. Указанные структуры, участвующие в обеспечении гомеостаза, принято называть клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Их функционирование во многом обусловлено микробиоценологией толстой кишки, функциональным состоянием гепатоцитов.

На поверхности клеток Купфера и эндотелиоцитов синусоидов об-

наружено множество рецепторов к эндотоксинам, антигенам, иммуноглобулинам, иммунным комплексам и т.д., что обеспечивает их элиминацию из кровеносного русла. Помимо опосредованного механизма элиминации эндотоксинов из крови существует не менее интересный вариант поддержания гомеостаза – прохождение токсинов через «печеночное сито», представляющее собой фенестрированный эндотелий печеночных синусоидов, т.е. фильтр, позволяющий отделить крупные эндотоксины от более мелких токсических образований, которые в дальнейшем будут «распознаны» рецепторами микроворсин гепатоцитов. Не менее важной функцией клеток системы мононуклеарных фагоцитов является способность к синтезу факторов, регулирующих кровоток в сосудах печени и свертывание крови.

Регуляция деятельности мононуклеарных фагоцитов печени очень сложна. Клетки синусоидов легко переходят из одного функционального состояния в другое. Основной регуляторный механизм осуществляется путем примирования (кондиционирования) клеток Купфера. В реальной жизни в качестве примиряющего стимула выступают многие токсические ингредиенты, в частности липополисахариды эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры толстой кишки. Стимулированные эндотоксином клетки мононуклеаров вырабатывают более 20 первичных медиаторов воспаления – интерлейкинов, среди которых провоспалительным эффектом обладают ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и др. Под их влиянием в гепатоцитах происходит торможение активности монооксигеназ, нарушается сложная кооперация клеток мононуклеаров синусоидов с гепатоцитами, что приводит к замедлению в печени гидролиза эфиров холестерина, желчных кислот, их экскреции вместе с другими компонентами желчи. В синусоидах печени происходят быстрая маргинация и адгезия нейтрофилов, экспрессия

межклеточных адгезивных молекул (in trcellural adhesion molecule – ICAM-1). Адгезивные интегрины являются рецепторами нейтрофилов, состоят из Mac-1 (CD-11b)/CD-18) и лимфоцитарного функция-ассоциированного антигена-1 (CD-11b)/CD-18).

Повышенное поступление липополисахаридов, других эндотоксинов кроме непосредственного влияния на обмен холестерина и желчных кислот нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами. При этом в печеночных клетках наблюдаются повреждение мембран и дегенерация органелл. Синусоидальные клетки и гепатоциты в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Их функционирование осуществляется по принципу дублирования и взаимной поддержки. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени. При эндотоксемии наблюдаются их пролиферация, хемотаксис и избыточная продукция компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и перичеллюлярно [12, 20]. Последствием прогрессирования процесса является развитие перичеллюлярного и перивенулярного фиброза, соединительнотканых септ и, как следствие, цирроза печени.

Ухудшение течения цирроза печени часто ассоциируют с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий, способствуя развитию феномена бактериальной транслокации [18]. Проникновение кишечной микрофлоры в брюшную полость приводит к ее инфицированности и развитию спонтанного бактериального перитонита. В этом случае смертность среди больных с циррозом печени классов В, С по Чайльд-Пью достигает 50%, а у 69% пациентов возникает рецидив в течение года [1]. Частота высева-

ния патогенной кишечной флоры при циррозе класса С в 5 раз выше, чем при циррозе А; наиболее часто определяются штаммы *Escherichia coli*.

Маркером бактериальной транслокации, прогнозирующим частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка. При циррозе печени на 2–3 порядка (по сравнению с ХВГ) усиливается рост условно-патогенной флоры – *Klebsiella*, *Enterobacter*, стафилококка золотистого и грибов рода *Candida*.

Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации у больных циррозом служит синдром избыточного бактериального роста. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно, вследствие их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего это грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella*), а также энтерококки. Указанная бактериальная флора способна проникать даже через гистологически неизмененную слизистую оболочку кишечной стенки.

Отек слизистой кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем – к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование биопленки из муцина и IgA.

Важным этапом развития бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты. Бактерии, попав в собственную пластинку кишечной стенки, подвергаются фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунитета, что наблюдается у иммунокомпрометированных пациентов с ХЗП, микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы либо поступают в системный кровоток через

грудной лимфатический проток, вызывая бактериемию и эндотоксинемию. При далеко зашедшем цирротическом процессе с проявлениями печеночной недостаточности уменьшается количество клеток Купфера и нарушаются их функциональная активность, а также механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, уменьшение внутриклеточного содержания бактерицидных ферментов и гликогена.

Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Значительное количество эндотоксина попадает в общий кровоток в обход синусоидов, по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксинемия является ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, служит дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки. Более того, при диффузных заболеваниях печени снижается продукция факторов системы комплемента, уменьшается их концентрация в крови и в асцитической жидкости.

У больных циррозом печени с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензии указанные нарушения могут стать одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний. Очевидна роль избыточной бактериальной пролиферации в кишечнике в развитии печеночной энцефалопатии, что обусловлено интенсивным образованием кишечной микрофлорой помимо аммиака других нейротоксических метаболитов – меркаптана, короткоцепочечных жирных кислот, фенолов и др.

Клиническими исследованиями показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с дисбактериозом кишечника, включают как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза [19]. В формировании стеатоза и стеатогепатита выделяют экзогенные факторы риска – избыточное поступление в гепатоцит из кишечника

продуктов гидролиза липидов (жирных кислот), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, и эндогенные – повышение концентрации и нарушение окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, усиливающимся при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину; накопление в гепатоцитах триглицеридов; относительный или абсолютный дефицит апопротеинов В, С1-С3, Е.

Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена повышением продукции фактора некроза опухоли- α жировой ткани, увеличением концентрации свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром P450-2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит играет избыточный бактериальный рост в кишечнике. Так, по результатам водородного дыхательного теста у 50–75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается при неалкогольном стеатогепатите с исходом в цирроз печени [5].

На сегодняшний день единой классификации дисбиоза у больных ХЗП не существует. Многие авторы придерживаются классификации В. Бондаренко (1994), по степени выраженности основанной на данных клинического и микробиологического (оценка качественного и количественного состава микрофлоры) исследования, и выделяют IV степени дисбиоза кишечника [2].

Клинические проявления дисбиоза при хроническом гепатите характеризуются рядом особенностей. Наиболее частые из них – расстройства стула (неустойчивый стул, диарея, запор), метеоризм, абдоминальный болевой синдром (монотонная, тянущая, распирающая боль), син-

дром желудочно-кишечной диспепсии, симптомы полигиповитаминоза и мальдигестии. Частота болевого симптома в эпигастрии при дисбиозе существенно уменьшается по мере его прогрессирования. Напротив, боль в правом подреберье увеличивается при прогрессировании нарушений микробиоты, что может быть обусловлено растяжением фиброзной капсулы печени, а также расстройствами в билиарной системе на фоне усиления дисбиотических процессов [10]. По мере нарастания кишечного микробиоценоза чаще определяются болезненность в околопупочной области, правом подреберье, зоне Шофара, шум плеска в слепой кишке. Для данной категории больных характерны проявления астеновегетативного (слабость, утомляемость, сонливость), геморрагического (кровоточивость из десен и носа), холестатического (кожный зуд, иктеричность склер и кожи) синдромов.

В лейкоцитарной формуле у больных ХЗП наблюдается наличие умеренного сдвига влево за счет увеличения содержания палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, увеличение СОЭ. Прогрессирование дисбиоза сопровождается нарастанием содержания общего билирубина, его фракций, активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, снижением уровня альбуминов, протромбинового индекса, усугублением изменений липидограммы. В то же время отмечается выраженность синдрома иммунного воспаления за счет достоверного увеличения содержания γ -глобулинов и иммуноглобулинов, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета [14–17].

Морфологические изменения структуры печени у больных хроническим гепатитом зависят от степени кишечного дисбиоза. Белковая, зернистая и жировая дистрофия гепатоцитов чаще встречается у больных хроническим гепатитом с минимальными проявлениями дисбиоза. По мере его прогрессирования увеличивается выраженность гидропи-

ческой и жировой дистрофии. Фокальный внутريدольковый некроз не зависит от степени дисбиоза. В то же время ступенчатый и мостовидный некроз преобладает у больных с дисбиозом III и IV степени. Перипортальный и перипортальный фиброз отмечается у пациентов с минимальными проявлениями нарушения микробиоты, а тяжелый портотальный и портотальный фиброз чаще выявляется при выраженных проявлениях дисбиоза. Изменения морфологической структуры печени коррелируют с содержанием различных групп микроорганизмов.

Лечение пациентов с хроническими заболеваниями печени и проявлениями дисбиоза целесообразно проводить по нескольким направлениям. Это этиотропная терапия, мероприятия по восстановлению нарушенной метаболической функции печени, активизации клеток ретикулоэндотелиальной системы и устранение дисбиоза кишки. Из-за тесной кооперации перечисленные подходы в равной степени важны. Выделить какой-то один из них не представляется возможным.

Полипипрагмазия в лечении данной категории больных нецелесообразна; особенно это следует учитывать при использовании препаратов, нарушающих процессы синтеза и секреции желчи, антибиотиков. Нарушение ферментативных систем печеночных клеток, разбалансированность механизмов контроля их функций вследствие изменения кооперации в системе микробиота-моноклеары синусоидов-гепатоцит не оставляют надежд на достижение положительного метаболического эффекта без медикаментозного вмешательства. Успешная их реализация возможна при длительном использовании препаратов желчных кислот, пробиотиков и пребиотиков. Комплекс этих препаратов отличается абсолютным отсутствием гепатотоксического эффекта, что актуально с многих позиций.

Для коррекции нарушенных функций печени при ХЗП применяют препарат урсодезоксихолевой

кислоты Урсофальк, относящийся к группе гепатопротекторов. Он инициирует восстановление физиологических функций гепатоцитов, обладает иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим, цитопротективным, антифибротическим, антиапоптотическим, литолитическим, мембраностабилизирующим эффектами, а также антиоксидантной активностью, усиливает продукцию желчи (холеретический эффект) и обеспечивает достаточное ее поступление из печени в желчные пути (холекинетический эффект), что способствует нормализации пищеварения. Нами также установлен пребиотический эффект препарата Урсофальк.

В настоящее время выделяют 3 направления коррекции нарушений микробиоценоза кишечника:

- ❖ селективная деконтаминация; по нашим и литературным данным могут быть использованы противомикробные препараты широкого спектра действия, в частности из группы нитрофуранов (макмирор);
- ❖ заместительная терапия с использованием препаратов пробиотической группы;
- ❖ «стимуляция» штаммов нормальной микрофлоры, где применяются пищевые волокна и препараты пребиотической группы.

Важным компонентом в коррекции дисбиоза при ХЗП является функциональное питание, предусматривающее систематическое употребление продуктов естественного происхождения, оказывающих регулирующее воздействие на организм человека. По мнению отечественных ученых, к продуктам функционального питания относятся продукты, содержащие лактобактерии, антиоксиданты, органические кислоты, другие факторы. Функциональное питание оказывает влияние на всасывание микроэлементов (Ca, Mg) в толстой кишке, способствует снижению концентрации холестерина, уровня глюкозы крови, оказывает антиканцерогенное, иммуномодулирующее действие. К компонентам функционального питания относят-

ся пробиотики, пребиотики, синбиотики и симбиотитки.

Пробиотики – препараты или продукты питания, содержащие живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры. Важным механизмом их действия является антагонистический эффект в отношении патогенных штаммов кишечной микрофлоры, обусловленный действием метаболитов нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота.

В последние годы в лечении дисбиоза кишечника у больных с заболеваниями печени используют комбинированные препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии. Из пробиотиков, применяемых у больных с дисбактериозом кишечника на фоне ХЗП, хорошо зарекомендовал себя Линекс, лечебное действие которого заключается во временном замещении функций собственной кишечной микрофлоры пациента в условиях ее подавления, в частности на фоне применения антибиотиков.

Входящие в состав препарата лактобациллы, *S. faecium* и бифидобактерии обеспечивают поступление «лечебной» микрофлоры в разные отделы кишечника в количественно и качественно сбалансированном соотношении, когда микробные его компоненты оказывают не только зубиотическое действие, но и выполняют все функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Н (биотин), РР, К, Е, фолиевой и аскорбиновой кислот, являются поставщиком коферментов (токоферолов, b-аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты, и т.д.). Снижая рН кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D.

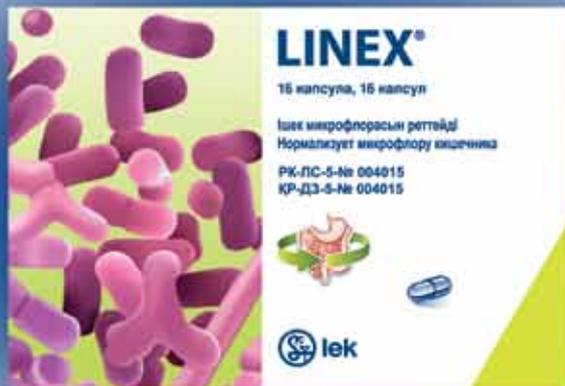
Препарат Линекс нормализует микрофлору толстой кишки у пациентов с ХЗП (снижается количество представителей условно-патогенной флоры – условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков, грибов рода *Candida* и отмечается рост количества представителей нормальной микрофлоры кишечни-

ЖҰМЫСТЫ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРЕДІ

Тамақтану режимі бұзылуының салдарын жояды

Қолданар алдында нұсқаулықпен мұқият таныс болыңыз.

▲ Іштің кебуі ▲ Жайсыздық ▲ Диарея



▲ Вздутие ▲ Дискомфорт ▲ Диарея

НОРМАЛИЗУЕТ РАБОТУ

Устраняет последствия нарушенного режима питания

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

- ▲ Іштің кебуі
- ▲ Жайсыздық
- ▲ Диарея
- ▲ Вадутіе
- ▲ Дискомфорт
- ▲ Диарея
- ▲ Климат ауыстыру
- ▲ Тамақтану режимі бұзылуы
- ▲ Антибиотиктер қабылдау
- ▲ Смена климата
- ▲ Нарушение режима питания
- ▲ Прием антибиотиков

Саудалық атауы
Линекс®

Қолданылуы

- антибиотиктерді, сульфониламидтерді, химиотерапиялық препараттарды, сәулемен емдеуді қабылдау кезінде және әртүрлі емдеуден кейінгі дисбактериозды емдеу және алдын алуда
- жедел ішек жұтқасында (бактериялық және вирустық этиологиядағы) көшенді ем құрамында
- дәреттің бұзылуы: созылмалы іш қатуы, диарея (3 жасқа дейінгі балаларда тек дәрігердің тағайындауы бойынша)
- жолаушылар диареясы
- тамақтану, ем-дәм тәртібі бұзылғандағы диспептикалық синдром (көкіру, жүрек айнуы, құсу, метеоризм, іштің ауырулары)

Қолдану тәсілі және дозалары

Капсулаларды тамақтану кезінде аз мөлшердегі сумен қабылдайды. Егер бала бүтін капсуланы жұта алмаса, оны ашып ішіндегіні аздаған мөлшердегі сұйықтықпен (шай, шырын, қант қосылған су) араластырып беру керек.
Өмірінің алғашқы күнінен бастап 2 жасқа дейінгі балаларға күніне 3 рет тамақтан кейін 1 капсуладан аздаған мөлшердегі сумен беру ұсынылады.
2-ден 12 жасқа дейінгі балаларға күніне 3 рет тамақтан кейін 1 немесе 2 капсуладан аздаған мөлшердегі сумен ішу ұсынылады.
Ересектер мен 12 жастан асқан балаларға күніне 3 рет тамақтан кейін 2 капсуладан аздаған мөлшердегі сумен ішу ұсынылады.
Дисбактериоздағы емдеу курсы 10-12 күнді құрайды. Емдеу ұзақтығы дисбактериоздың өршу себебіне және организмнің дербес ерекшеліктеріне байланысты болады.
Жедел ішек жұтқасындағы, диарея және диспептикалық синдромдағы емдеу курсы 5-7 күнді құрайды.
Егер емделушінің жағдайы капсуланы екі күн қабылдағаннан кейін жақсармаса, дәрігерге көріну қажет.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың кез-келген компонентіне жоғары сезімталдық (көтере алмаушылық)
- сүт өнімдерін көтере алмаушылық

Жүктілік және лактация

Жүктілік және лактация уақытында дәрілік затты пайдалануға қарсылық жоқ.
Алайда препаратты тағайындау туралы шешімді дәрігер қабылдайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецептсіз
23.05.2011 ж. КР-ДЗ-5-№004015
28.06.2012 ж. №3544 рұқсаттама

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) саласы бойынша шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы: «Новартис Фарма Сервиссз АГ» филиалы 050059, Алматы қ., Жамақбаев к-сі., 155А үй.

Қолданар алдында нұсқаулықпен мұқият таныс болыңыз.

Торговое название
Линекс®

Показания к применению

- лечение и профилактика дисбактериоза после лечения антибиотиками, сульфаниламидами, химиотерапевтическими препаратами, лучевой терапии
- острые кишечные инфекции (бактериальной и вирусной этиологии) в составе комплексной терапии
- нарушения стула: хронические запоры, диарея (у детей до 3-х лет только по назначению врача)
- диарея путешественников
- диспептический синдром при нарушении режима питания, диеты (отрыжка, тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе)

Способ применения и дозы

Капсулы принимают с небольшим количеством воды во время еды. Если ребенок не может проглотить целую капсулу, ее необходимо вскрыть и смешать содержимое с небольшим количеством жидкости (чай, сок, подсахаренная вода).
Детям с первого дня жизни до 2 лет рекомендуется принимать по 1 капсуле 3 раза в день заливая небольшим количеством жидкости. Детям с 2 до 12 лет рекомендуется принимать по 1-2 капсуле 3 раза в день, заливая небольшим количеством жидкости.
Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется по 2 капсулы 3 раза в день, заливая небольшим количеством жидкости.
Курс лечения при дисбактериозе составляет 10-21 день. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма.
Курс лечения при острых кишечных инфекциях, диарее и диспептическом синдроме составляет 5-7 дней.
Если состояние пациента после двух дней приема капсул не улучшается, необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания

- повышенная чувствительность (непереносимость) к любому из компонентов препарата
- непереносимость молочных продуктов

Беременность и период лактации

Во время беременности и лактации использование лекарственного средства не противопоказано. Однако решение о назначении препарата принимает лечащий врач.

Условия отпуска из аптеки

Без рецепта

КР-ЛС-5-004015 от 23.05.2011
Разрешение №3544 от 28.06.2012г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции Филиал «Новартис Фарма Сервиссз АГ» г. Алматы ул. Жамақбаева, 155А

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ка – бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов).

Таким образом, улучшая микрофлору кишечника, Линекс положительно влияет на течение хронических заболеваний печени, являясь не симптоматическим, а патогенетическим средством лечения больных ХЗП с дисбиозом кишечника и преобладанием в клинической картине болей, метеоризма, диспепсических проявлений. Пробиотик Линекс проявил себя как средство с многогранной клинической эффективностью. В составе комплексной терапии он способствует улучшению результатов лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе печени, и коррекции дисбиоза кишечника.

Применение Линекса в значительной степени снижает выраженность диспепсических расстройств, улучшает кишечное пищеварение, эффективно оптимизирует состав кишечного микробиоценоза, оказывает иммуномодулирующее действие, повышает качество жизни

пациентов с ХЗП. У больных с ХЗП на фоне дисбиоза нами выявлены анальгезирующий эффект Линекса, а также его влияние на синдром цитолиза, о чем свидетельствует снижение активности трансаминаз в крови. Из изложенного выше следует, что Линекс обладает системным влиянием не только на микробиоценоз, но и на течение основного заболевания.

Пребиотики – большее число соединений, которые избирательно стимулируют рост и (или) метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов и обитают в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. Пребиотическим эффектом обладают: олиго-, моно- и полисахариды (лактоулоза, ксилит, пектин, инулин); растворимые и нерастворимые пищевые волокна (псиллиум); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, картофельный, кукурузный, рисовый); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты

(витамины А, С, Е, каротиноиды); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота) и др. Пребиотики благотворно влияют на многие функции организма и не оказывают побочных эффектов при длительном применении.

Перспективным направлением в коррекции микробиоценоза кишечника у пациентов с ХЗП является применение в базисной терапии пищевых волокон. Псиллиум (Мукофальк) обладает рядом положительных эффектов: пребиотическим, противовоспалительным, гиперлипидемическим, применяется для нормализации стула при запоре и диарее.

Таким образом, существует тесная многоуровневая взаимосвязь между развитием ХЗП и структурными изменениями микрофлоры кишечника, которые во многом определяют тяжесть заболевания печени. С учетом сказанного необходим комплексный и поэтапный подход к диагностике и терапии этих состояний.

Впервые опубликована в журнале «Врач», 3/2011

Литература

1. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта // Новости медицины и фармации - Гастроэнтерология. - 2010; 313: 68.
2. Бондаренко В.М. Дисбактериоз. - М.: Медицина, 1994. - 334 с.
3. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. - СПб., 2003. - С. 36.
4. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. - Казань, 2003. - С. 86.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. - М.: М-Вести, 2002. - 416 с.
6. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - СПб., 2000. - С. 44.
7. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. - 2004; 6 (6): 406-409.
8. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. - М., 1998. страницы
9. Bellantani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. - 2000; 132: 112-117.
10. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. - 2000; 32: 141-156.
11. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development // Am. J. Clin. Nutr. - 1999; 69: 1046-1051.
12. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // Hepatology. - 1999; 31: 9-16.
13. Malo M., Nasrin Alam S., Mostafa G. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota // Gut. - 2010; 59: 1476-1484.
14. Medina J., Fernandez-Salazar L., Garcia-Buey L. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Diabetes Care. - 2004; 27: 2057-2066.
15. Nagayama K., Kurosaki M., Enomoto N. et al. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression // Hepatology. - 2000; 31: 745-750.
16. Nesvizhski I., Vorobeacutev A., Belonosov S. et al. Analysis of ordinary microbial relationships in human colonic dysbacteriosis // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. - 1997; 3: 23-26.
17. Persico M., Persico E., Suozzo R. et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels // Gastroenterol. - 2000; 118: 760-764.
18. Seeff L., Miller R., Rabkin C. et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults // Ann. Intern. Med. - 2000; 132: 105-111.
19. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // Hepatology. - 2005; 41 (3): 422-433.
20. Wigg A., Robert J., Dymock R. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor - alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. - 2001; 48: 206-211.
21. Wu W., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. - 2008; 14 (2): 313-317.

Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*



Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышников Н.
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Согласно новейшим международным рекомендациям, в условиях роста резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам необходимо при выборе терапии 1-й линии учитывать региональный уровень резистентности микроорганизма к кларитромицину, а для повышения эффективности и безопасности лечения следует применять высокие дозы ингибиторов протонной помпы, увеличить длительность терапии до 10–14 дней, дополнительно использовать пробиотики и пребиотики.

Уже почти 30 лет продолжается интенсивное изучение микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), особенно вопросов лечения инфекции. В 1997 г. были разработаны первые рекомендации, касающиеся диагностики инфекции, показаний для антихеликобактерной терапии и различных вариантов лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Данные рекомендации получили название Первое маастрихтское соглашение, или Маастрихт-1. В дальнейшем в связи с получением новых данных о свойствах возбудителя, расширением спектра заболеваний, в возникновении которых *H. pylori* играет патогенетическую роль, и появлением информации об эффективности различных схем эрадикационной терапии были разработаны рекомендации Маастрихт-2 (2000) и Маастрихт-3 (2005). Последний пересмотр основного документа, регламентирующего тактику ведения пациентов с *H. pylori* ассоциированными заболеваниями, произошел в 2010 г. (Маастрихт-4). Данные рекомендации экспертов

еще не опубликованы, однако изложены на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter pylori* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка (симпозиум «Маастрихт-4», 13 сентября 2011 г., Дублин, Ирландия), а также представлены на интернет-сайтах [4, 6, 7].

Создание новых рекомендаций продиктовано необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к большинству традиционно используемых антибиотиков, что приводит к снижению эффективности эрадикации с 80-90 до 30-60% и даже до 12,5-18,3% [3, 5, 9, 12]. Следовательно, возникает необходимость постоянного пересмотра стандартных схем лечения и создания новых подходов к терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Согласно 4-му Маастрихтскому соглашению, для лечения хеликобактериоза рекомендованы сле-

дующие схемы лечения инфекции *H. pylori* [4, 6, 7]:

- тройная стандартная терапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП)+ кларитромицин+ амоксициллин (7-14 дней);
- последовательная терапия: ИПП+амоксициллин (5 дней), затем ИПП+кларитромицин+метронидазол (5 дней);
- квадротерапия без препаратов висмута: ИПП+амоксициллин+кларитромицин+метронидазол (10 дней);
- квадротерапия на основе препаратов висмута:
- ИПП+висмут трикалия дидитрат+тетрациклин+метронидазол (10 дней);
- тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

В 3-м Маастрихтском соглашении уже указывалось, что следует избегать использования схемы тройной терапии, содержащей кларитромицин, без предварительного определения антибиотикорезистентности микроорганизма в регионах, где предел устойчиво-

Таблица. Схемы, рекомендуемые для эрадикации *H. pylori* соглашением Маастрихт-4

Терапия	Устойчивость <i>H. pylori</i> к кларитромицину	
	низкая	высокая
1-й линии	Схемы на основе кларитромицина, в качестве альтернативы схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия)
2-й линии	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в терапии 1-й линии, или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
3-й линии	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам

сти к кларитромицину превышает 15-20% [11]. В 4-м Маастрихтском соглашении предложены различные подходы к терапии 1-й, 2-й и 3-й линии для регионов с низкой и высокой устойчивостью микроорганизма к кларитромицину (см. таблицу) [4, 6, 7].

В условиях возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизма крайне актуально использовать в схемах эрадикационной терапии как 1-й, так и 2-й линии **препараты висмута**, первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к которым отсутствует и при применении которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотикассоциированная диарея и дисбиоз кишечника [8].

Цитопротективные свойства висмута трикалия дицитрата обеспечивают эффективную защиту клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита, в том числе постэрадикационного [1]. Пролиферативный эффект ионов висмута по отношению к эпителию желудка обеспечивает способность препаратов висмута стимулировать обратное развитие атрофии [1]. В связи с этим наиболее терапевтически обоснованным считается прием препаратов висмута (в частности висмута трикалия дицитрата) до 28 дней после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационных схем. Такая пролонгированная терапия обеспечи-

вает более выраженное уменьшение воспалительных, атрофических проявлений и лучшее заживление эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует окончательной эрадикации *H. pylori* за счет собственной антихеликобактерной активности и, будучи кишечным антисептиком, благоприятно влияет на состояние кишечной эндоэкологии [8].

Большое внимание в настоящее время уделяют эффективности **последовательной эрадикационной терапии**, которая рекомендована 4-м Маастрихтским соглашением как одна из основных схем эрадикации и является альтернативой классической тройной терапии [4, 6, 7]. Основная цель этого варианта лечения – преодоление возрастающей устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Следовательно, данная концепция может быть признана новым стандартом в лечении хеликобактериоза, особенно в странах с высокой резистентностью микроорганизма к кларитромицину. При назначении последовательной терапии 10-дневный курс лечения делат на 2 этапа: первые 5 дней пациент получает ИПП и амоксициллин в стандартных рекомендованных дозах; в последующие 5 дней он продолжает принимать ИПП, но амоксициллин заменяют кларитромицином, назначая дополнительно тинидазол или метронидазол. В составе последовательной терапии возможно также использование препаратов висмута.

Точные механизмы высокой эффективности последовательной терапии пока неясны. Видимо, назначение амоксициллина приводит к «ослаблению» клеточной стенки бактерий, что препятствует образованию каналов, блокирующих действие кларитромицина и вызывающих резистентность бактерии к нему, и способствует развитию максимально выраженного фармакологического эффекта антибиотиков, принимаемых во 2-ю фазу. Одной из причин более высокой эффективности последовательной терапии может быть прием пациентами дополнительного антибактериального препарата (тинидазола или метронидазола) [8].

Наиболее масштабной работой, посвященной последовательной терапии хеликобактериоза, является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, выполненное D. Vaira и соавт. (Италия) с 2003 по 2006 г. Согласно полученным результатам, эффективность эрадикации при использовании последовательного режима была значительно выше, чем при стандартной тройной терапии (соответственно 89 и 77%; $p=0,0134$). Использование последовательной терапии сопровождалось значительно более высокой эффективностью у пациентов, инфицированных штаммами, устойчивыми к кларитромицину (соответственно 89 и 29%; $p=0,0034$) [14].

Тем не менее, прежде чем рекомендовать последовательную терапию в качестве терапии 1-й линии,

необходимо провести новые широкомасштабные исследования в Европе и Северной Америке. Значение проведения подобных исследований для определения места последовательной терапии в лечении хеликобактериоза подчеркивают Американская коллегия гастроэнтерологов и ученые – составители 3-го Маастрихтского соглашения [11].

Четвертым Маастрихтским соглашением также разработаны рекомендации по особенностям использования эрадикации в случае возникновения **аллергических реакций** [4, 6, 7]. Так, при наличии указаний в анамнезе на непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда рекомендованы следующие схемы эрадикации:

- в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину – ИППП+кларитромицин+метронидазол;
- в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину – ИППП+висмут трикалия дидцитрат+тетрациклин+метронидазол;
- в качестве терапии спасения в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к фторхинолонам рекомендуется схема ИППП +левофлоксацин+кларитромицин (терапия 2-й линии).

Продолжение приема ИППП после завершения курса антибактериальных препаратов обоснованно в случае язвы желудка и осложненной язвы и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки [8].

К методам **повышения эффективности эрадикационной терапии**, согласно 4-му Маастрихтскому соглашению, относятся [4, 6, 7]:

- использование высоких доз ИППП;
- увеличение длительности терапии до 10-14 дней (повышает эффективность лечения на 5%);
- использование пробиотиков и пребиотиков – некоторые из них продемонстрировали многообещающие результаты

при использовании в качестве адьювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов).

Повышение дозы ИППП увеличивает концентрацию препарата в крови и, следовательно, усиливает антисекреторный эффект. При использовании высоких доз препаратов данной группы в схемах эрадикации серьезные побочные эффекты не успевают возникнуть в связи с коротким курсом приема препаратов. Однако увеличение дозы антисекреторных препаратов не всегда оптимально с точки зрения соотношения цена/качество и не уменьшает частоту развития осложнений язвенной болезни – например, кровотечения [15].

Увеличение сроков эрадикационной терапии – самый распространенный вариант повышения эффективности лечения инфекции *H. pylori*, так как он одобрен стандартами и, следовательно, обеспечивает юридическую безопасность врача при возникновении конфликта с пациентом в случае неэффективности лечения или возникновения побочных эффектов. Пролонгирование курса антихеликобактерной терапии до 10-14 дней, согласно выводам 3-го Маастрихтского соглашения об оптимальной продолжительности лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, повышает эффективность эрадикации на 9-12% по сравнению с 7-дневной схемой лечения [11], а согласно постулатам 4-го Маастрихтского соглашения – только на 5% [4, 6, 7]. Итальянские исследователи показали, что 14-дневная терапия комбинацией ИППП +амоксциллин+кларитромицин достоверно эффективнее, чем такая же 7-дневная схема (70 и 57% соответственно) [13]. Ученые из Хорватии при сравнении эффективности 7-, 10- и 14-дневных схем эрадикационной терапии установили, что в случае использования комбинации ИППП +амоксциллин+кларитромицин эффективность эрадикации выше 80% отмечена только при дли-

тельности терапии 10 и 14 дней, а в случае использования схемы ИППП +амоксциллин+метронидазол – только при 14-дневном лечении [10].

Тем не менее, ряд авторов не считают этот способ достаточно эффективным и патогенетически обоснованным, так как при увеличении сроков приема антибиотиков возрастает как частота побочных эффектов, так и цена лечения, что снижает приверженность пациентов к терапии.

Дополнительное использование пробиотиков и пребиотиков в схемах эрадикационной терапии получает все более широкое распространение. Наиболее перспективным считается использование в качестве дополнительных средств эрадикационной терапии как *Lactobacilli* spp., так и *Bifidobacteria* spp., которые выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка [2, 8]. Последние исследования показали, что дополнительное назначение к стандартной эрадикационной терапии пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus faecium* улучшает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, антибиотико-ассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [8].

В заключение отметим, что своевременная и адекватная эрадикационная терапия в соответствии с новейшими рекомендациями является залогом успеха в восстановлении здоровья многих людей, считается эффективным фактором профилактики рака желудка, а для обеспечения ее максимальной эффективности необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Врач», 1/2012

Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы



Пахомова И.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Пищеварение – это многоэтапный физиологический процесс, в основе которого лежит ферментативное расщепление сложных молекул пищи (белков, жиров, углеводов) на простые для их последующего всасывания. Процесс переработки осуществляется по мере продвижения пищевых масс по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), строится по конвейерному типу, непрерывен и состоит из нескольких этапов. В ротовой полости пища смешивается со слюной, обладающей амилазной активностью, и подвергается механической обработке. Значение желудка состоит в депонировании и разжижении пищи под действием соляной кислоты и пепсина, денатурировании и начальном гидролизе белка, создании пищевого комка для эвакуации в двенадцатиперстную кишку (ДПК).

Основные гидролитические процессы происходят в тонкой кишке, где пищевые вещества расщепляются до мономеров, всасываются и поступают в кровь и лимфу. Важно отметить, что большую роль в понимании процесса пищеварения сыграло учение А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере, состоящем из трех взаимосвязанных последовательных этапов [1]:

- **полостное** пищеварение, включающее формирование химуса и гидролиз пищевых компонентов до олиго- и мономеров, в котором ключевую роль играют ферменты поджелудочной железы – ПЖ (табл. 1);
- **мембранное** пищеварение, включающее заключительный гидролиз нутриентов, происходящий на наружной мембране энтероцитов с помощью кишечных гидролаз, при этом ферменты ПЖ, адсорбированные на нутриентах, продолжают играть активную роль;
- **всасывание.**

При этом ведущее значение отводится полостному пищеварению, где, как было отмечено, важную позицию занимают ферменты ПЖ. Нарушение полостного пищеварения может быть следствием разных заболеваний, связанных не только с патологией ПЖ, но и обусловленных другими причинами. В этой связи важно отметить большую роль для пищеварения таких органов, как печень, желчевыводящие пути, а также ДПК, в которой объединены все основные пищеварительные пути: желудочный, печеночный, панкреатический и собственно тонкокишечный, что позволяет регулировать не только секреторную, но и моторно-эвакуаторную деятельность ЖКТ. В 1951 г. Н.И. Лепорский выдвинул концепцию о функциональном единстве органов, связанных с ДПК, назвав ее «гастроудено-гепатопанкреатическая система». Данную точку зрения разделял и А.М. Уголев (1978 г.), имея в виду эндокринный аппарат ДПК, назвав ее «типофиз ЖКТ».

Процесс пищеварения белков осуществляется протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза), которые продуцируются ПЖ в виде проферментов и активизируются в просвете ДПК под влиянием энтерокиназы и pH среды ДПК. Ведущая роль при этом принадлежит бикарбонатам секрета ПЖ, при недостаточной продукции которых работа основных ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки, становится малоэффективной. При pH 5–7 кишечный фермент энтерокиназа переводит неактивный трипсиноген в активный трипсин, запуская активацию других протеолитических ферментов (табл. 1). Гидролиз углеводов (крахмала, гликогена) осуществляется панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы, жиры в присутствии желчи под действием панкреатической липазы расщепляются до ди- и моноглицеридов, жирных кислот и глицерина.

Таблица 1. Пищеварительные ферменты ПЖ

Фермент	Форма секреции	Действие
α-Амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов (крахмала, гликогена) /до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот
Фосфолипаза А	Профермент, активируется трипсином	Гидролиз фосфатидилхолина с образованием лизофосфатидилхолина и жирных кислот
Карбоксилэстераза	Активная	Гидролиз эфиров холестерина и эфиров жирорастворимых витаминов
Трипсин	Профермент (трипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка, преимущественно в зоне аргинина и лизина
Химотрипсин	Профермент (химотрипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, глутамина, метионина
Эластаза	Проэластаза, активируется трипсином	Переваривает эластин, протеин соединительной ткани
Карбоксилпептидаза А и В	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет с карбоксильного конца наружные связи белков, включая ароматические аминокислоты (А) и основные аминокислоты (В)

Таблица 2. Динамика снижения активности ферментов по ходу тонкой кишки (%)

Отдел кишки	В норме			При недостаточности ферментов		
	трипсин	амилаза	липаза	трипсин	амилаза	липаза
ДПК	100	100	100	50	50	50
Тощая кишка	70	80	50	30	35	15
Подвздошная кишка	30	45	15	15	20	>10

Принципиально важным является тот факт, что действие панкреатических ферментов уменьшается по мере их продвижения от ДПК до терминальных отделов подвздошной кишки [2]. При этом липаза является «лимитирующим» ферментом и только небольшое ее количество достигает тонкой кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса, в то время как протеазы, а особенно амилаза, оказываются более устойчивыми и сохраняют соответственно 30 и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки (табл. 2). Данное обстоятельство особенно актуально у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью, когда нарушение переваривания жира развивается намного раньше, чем крахмала и белка. При этом в основе снижения активности липазы лежит ее про-

теолиз под воздействием протеаз, и прежде всего химотрипсина. Отдельно хотелось бы подчеркнуть важность эмульгирования жиров для гидролиза последних, которое выполняют желчные кислоты.

Причины и патогенез экзокринной недостаточности ПЖ

В последние годы проблемам нарушения пищеварения придается все большее значение, поскольку экзокринная система ЖКТ в значительной степени определяет энергетический баланс организма, достаточное поступление питательных материалов и т.д. При этом наличие экзокринной недостаточности ПЖ играет ключевую роль в развитии процессов мальдигестии, а в дальнейшем и мальабсорбции.

Механизмы внешнесекреторной недостаточности ПЖ гетеро-

генны и связаны как с абсолютным поражением органа при уменьшении объема функционирующей паренхимы, так и с относительной панкреатической недостаточностью, обусловленной:

- снижением интрадуоденального уровня pH<5,5 (инактивация энтерокиназы и панкреатических ферментов);
 - моторной дисфункцией ДПК (нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом);
 - быстрым транзитом кишечного содержимого (снижение концентрации ферментов в результате разведения);
 - избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке (разрушение ферментов);
 - дефицитом желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсиногена).
- Исходя из причины, вызвавшей

развитие экзокринной недостаточности ПЖ, принято выделять первичную и вторичную ее формы (табл. 3).

Важно подчеркнуть, что именно вторичная панкреатическая недостаточность встречается в клинической практике чаще всего.

Одной из значимых причин формирования внешнесекреторной недостаточности ПЖ является патология гепатобилиарной зоны, квота которой в последние годы имеет тенденцию к увеличению. Нарушение функций желчеобразования и желчеотделения (при желчнокаменной болезни особенно часто) сопровождается изменением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и структуры желчной мицеллы, нарушая процесс эмульгирования жиров. В этих условиях резко снижается действие панкреатической липазы, катаболизирующей пищевые триглицериды, даже при достаточном в абсолютном значении ее количестве [3]. Степень данных изменений усугубляется по мере увеличения сроков болезни. Кроме того, следует отметить, что в большинстве случаев заболевания желчного пузыря, желчевыводящих путей и ДПК протекают с гипертензивным синдромом. Одно-

временное повышение давления в главном панкреатическом протоке, дуодено-панкреатический рефлюкс вызывают повреждение эпителия вирсунгова протока, стимулируется продуцирование цитокиназы, активирующей трипсиноген. Последний под действием забрасываемой вместе с желчью энтерокиназы превращается в трипсин, который оказывает токсическое влияние на клетки эпителия протоков и панкреатитов, способствуя их цитолизу и дальнейшей деструкции. Под влиянием трипсина происходит высвобождение внутриклеточного гистамина и серотонина, активизируется калликреин-кининовая система с образованием брадикинина, повышается проницаемость сосудистой стенки, создаются условия для развития венозного стаза и интерстициального отека. Трипсин становится внутриацинарным активатором других протеаз (химотрипсиногена, прокарбонептидазы, проэластазы), создавая условия для аутодигестивного действия протеолитических ферментов.

Исходя из взаимосвязи гепатопанкреатодуоденальной системы и секреции желудка патология последнего вследствие сначала избытка, а в дальнейшем и дефицита пепсинов и соляной кислоты не-

редко приводит к нарушению полостного пищеварения. Подобный этиологический фактор особенно значим у пациентов, перенесших резекцию желудка (особенно при модификации по Бильрот-II с выключением ДПК из процессов пищеварения). При этом снижается выработка регуляторных гормонов (панкреозимина, холецистокинина, секретина), возникает «асинхронная панкреатическая моторика» и нарушается адекватное перемешивание химуса с панкреатическим соком и желчью [2, 4]. Кроме того, вне зависимости от методики оперативного вмешательства ввиду отсутствия бактерицидного действия соляной кислоты достаточно быстро присоединяется синдром избыточного бактериального роста, который способствует нарушению процессов всасывания в кишечнике, неконтролируемому и несвоевременному поступлению в кишечник желчи с нарушением энтерогормонального рефлекса и последующим формированием дополнительных условий для развития на этом фоне внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Вторичная экзокринная недостаточность ПЖ может развиваться при тяжелых заболеваниях кишечника (целиакия, язвенный

Таблица 3. Причины экзокринной недостаточности ПЖ

Первичная	Вторичная
Хронический панкреатит	Заболевания ДПК
Муковисцидоз	Уменьшение секретинной и холецистокининовой стимуляции ПЖ
Липоматоз ПЖ	Гастронома, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
Резекция ПЖ, травма ПЖ	Инактивация ферментов ПЖ
Изолированная недостаточность липазы	Анастомоз по Бильрот-II, дуодено- и гастростаз, синдром раздраженного кишечника (нарушение перемешивания пищи с ферментами ПЖ)
Синдром Швахмана	
Синдром Йохансона-Близарда	Недостаточность энтерокиназы
Агенезия, гипоплазия ПЖ	Недостаточное поступление белков с пищей
Рак ПЖ: <ul style="list-style-type: none"> ■ замещение паренхимы ПЖ опухолевыми клетками без нарушения оттока ■ локальное поражение ПЖ с развитием блока главного панкреатического протока (прорастание, сдавление) 	Желчнокаменная болезнь, цирроз печени, билиарная обструкция, дискинезия (дисфункция) желчевыводящих путей (дефицит желчных кислот, несинхронное поступление желчи и панкреатического сока в ДПК)

колит, болезнь Крона и др.) и обусловлена нарушением активации панкреатических ферментов в кишечнике вследствие снижения продукции холецистокинина, секретина и энтерокиназы I- и S-клетками тонкой кишки.

Принимая во внимание большое количество заболеваний, выступающих в роли триггеров вторичной экзокринной недостаточности ПЖ, задача врача состоит прежде всего в проведении дифференциальной диагностики и своевременной фармакокоррекции данного заболевания.

Клинические проявления и диагностика

Клиническая картина, обусловленная нарушенным пищеварением независимо от причины последнего, имеет сходные проявления, а именно: вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчания в животе, неустойчивый стул. В более выраженных случаях – полифекалия, стеаторея, диарея, похудание, признаки дефицита жирорастворимых витаминов. Если же имеется моторная дисфункция тонкой и толстой кишки с явлениями гипо- и атонии, гиперхлоргидрия, явления холестаза, то у таких пациентов нередко наблюдается склонность к хроническому запору. Вместе с тем, «яркая» клиническая картина отмечается лишь у небольшого числа пациентов при тяжелых нарушениях функции ПЖ (при экзокринном дефиците более чем на 90%).

Принимая во внимание тот факт, что нарушение функционального состояния ПЖ не всегда сопровождается грубыми изменениями ее морфологического строения, общеизвестные методы инструментальной диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангио- и рентгенография, ультразвуковое исследование) либо совсем малоинформативны в оценке состояния внешней секреции ПЖ, либо позволяют лишь косвенно судить о ней [4]. Тем не менее, использование инструментальных методов исследования позволяет

оценить состояние органов, играющих важную роль в развитии панкреатической недостаточности вторичного генеза.

Ведущим методом для оценки экзокринной функции ПЖ считают изучение базального и стимулированного дуоденального секрета, который получают непосредственно из панкреатического протока и/или при дуоденальном зондировании. Основными представителями такого типа исследований являются панкреозимин-секретиновый тест и проба Лунда [5]. Вместе с тем, необходимость длительного зондирования и неоднократного внутривенного введения лекарств, которые могут вызывать побочные реакции, присутствие примесей в аспирированном дуоденальном содержимом в виде желчи, желудочного сока, пищевого раздражителя, существенно искажающих результаты исследования, ограничивает частоту применения данных тестов.

Наиболее простым и доступным способом лабораторной оценки эффективности пищеварительных процессов служит копрологическое исследование, которое до настоящего времени не потеряло своей актуальности [6]. При функциональной недостаточности ПЖ, сопровождающейся дефицитом или снижением активности панкреатических ферментов, нарушается процесс расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике, что проявляется полифекалией, сероватым оттенком и жирным блеском каловых масс с неприятным зловонным запахом. Наиболее ранними признаками экзокринной недостаточности ПЖ считают стеаторею или наличие в кале нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа), первого и второго вместе (стеаторея 3-го типа). Креаторея – это большое количество в кале мышечных волокон (++) или (+++), которые появляются в более поздние сроки заболевания (в норме определяются в незначительном количестве). Появление амилореи, или зерен крах-

мала, свидетельствует о нарушении расщепления углеводов. У больных с панкреатической недостаточностью встречается довольно редко в связи с высокой активностью амилазы кишечника.

Содержание жиров в стуле оценивается качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным, наиболее информативным методом [1]. Он позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10% от жира, введенного с пищей. При заболеваниях ПЖ его количество иногда увеличивается до 60% [1].

Специфическим маркером оценки нарушения экзокринной функции ПЖ является протеолитический фермент эластаза 1 в кале. Копрологическая эластаза абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых ПЖ, эластаза 1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Панкреатическая эластаза 1 в стуле определяется с помощью иммуноферментного метода, обладающего высокой информативностью и специфичностью. Важно отметить, что проведение эластазного теста позволяет не отменять ферментативную терапию. Показатели теста находятся в следующем диапазоне значений:

- в норме активность эластазы 1 в стуле у детей старше 1 мес и взрослых составляет более 200 мкг/г кала;
- колебания активности эластазы 1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ;
- снижение показателя активности эластазы 1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности [7].

Терапия

Ключевым звеном в коррекции процессов нарушенного пищеварения, независимо от причинного фактора, вызвавшего данное патологическое состояние, является терапия ферментными препаратами.

История заместительной ферментной терапии официальными препаратами началась с применения экстракта ПЖ (панкреатина) в виде порошка. При этом сразу обнаружили недостатки, низкая эффективность вследствие инактивации ферментов кислым желудочным соком, необходимость использования высоких доз и др. Практическому использованию ферментов до 1970-х годов мешали их низкая устойчивость и дороговизна.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется множество ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов и их активностью, способом производства и формой выпуска. В зависимости от состава и происхождения ферментные препараты можно разделить на 6 групп:

- экстракты слизистой оболочки желудка (Абомин®, Ацидин-пепсин);
- панкреатические энзимы (Мезим® 10000, Мезим® форте, Панзинорм® 10 000, Панзинорм® 20000, Креон®);
- комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи (Дигестал®, Фестал®, Энзистал®);
- растительные энзимы (Пепфиз, Ораза);
- комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (Вобэнзим);
- дисахаридазы (Тилактаза).

Панкреатические энзимы

Наиболее часто в практике врача используются панкреатические энзимы. Их основным компонентом является экстракт ПЖ – панкреатин, содержащий протеазы,

липазу и амилазу. Данные полиферментные препараты считаются наиболее универсальными и не влияют на функции желудка, печени, моторику билиарного тракта и кишечника. Вместе с тем, они обеспечивают достаточное поступление ферментов и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, вздутие и урчание живота, уменьшению или исчезновению жирного блеска в стуле, снижению количества кусочков непереваренной пищи в кале.

Согласно определению управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) ферментные препараты для коррекции процессов нарушенного пищеварения, и в первую очередь экзокринной недостаточности ПЖ, должны содержать в себе панкреатин и панкреалипазу (ингредиенты животного происхождения), которые имеют в своем составе такие компоненты, как липаза, протеаза и амилаза [8]. Важно отметить, что выбор ферментного препарата должен также определяться:

- формой выпуска препарата, обеспечивающей устойчивость ферментов к действию хлористоводородной кислоты, поскольку воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их количества;
- быстрым высвобождением ферментов в ДПК, высвобождением ферментов в интервале рН 5-7 ед.;
- отсутствием желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, а также холергенную диарею);
- хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций.

При этом необходимо еще раз отметить, что липаза является «лимитирующим» ферментом в составе ферментных препаратов и при приеме панкреатина только 8%

липазы достигает тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса. Следовательно, для обеспечения гидролиза нейтрального жира активность липазы должна быть не менее 10 000 ЕД. Показателями того, что доза пищеварительных ферментов является адекватной, служат: прибавка массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день, нормальная консистенция), уменьшение или купирование вздутия живота.

Вместе с тем, при назначении ферментов необходимо учитывать и выраженность внешнесекреторной недостаточности, поскольку при относительно незначительном снижении выработки эндогенной липазы и отсутствии выраженной диареи прием с препаратом чрезмерно высоких доз липазы может привести к запору.

На российском фармацевтическом рынке панкреатические ферменты присутствуют в двух наиболее часто применяемых формах выпуска – таблетки и капсулы, которые с учетом эквивалентных доз панкреатина могут оказывать влияние на эффективность терапии экзокринной недостаточности ПЖ. В настоящее время не до конца решенным остается вопрос о том, какие препараты панкреатина – микрогранулированные (капсулированные) или таблетированные – предпочтительнее для лечения. Существует точка зрения, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе ДПК, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя ПЖ и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения. Что касается капсулированных микросферических ферментных препаратов, то они, по-видимому, имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности ПЖ, тогда как проявления болевого синдрома уменьшаются менее значительно

[9, 10]. Данный феномен, скорее всего, может объясняться тем, что ингибирование обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе ДПК, а капсулированные микрогранулированные ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном отделе последней, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации холецистокинин-релизинг-пептида, снижении холецистокинина и, следовательно, в купировании боли панкреатического происхождения.

Вместе с тем, согласно результатам собственного клинического опыта и проводимых клинических исследований, таблетированные ферментные препараты способны также эффективно купировать проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ (в первую очередь легкой и умеренной степени выраженности, что встречается в клинической практике достаточно часто) [11]. Так, при оценке эффективности препарата Мезим® 10 000 в сравнении с капсулированными препаратами панкреатина для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ у больных хроническим панкреатитом было показано, что в 2 группах больных нормализация консистенции стула отмечалась к 5–7-му дню от начала лечения, а кратность стула – к 4–5-му. Однако при применении препарата Мезим® 10 000 метеоризм и урчание в кишечнике уменьшались к 6–7-му дню приема в отличие от капсулированного препарата панкреатина, где данные симптомы купировались лишь к 10–12-му дню. Также в 2 группах больных в копрологии отмечалось уменьшение экскреции жира, мышечных волокон и зерен крахмала. Кроме того, у всех пациентов отмечалась положительная динамика показателей крови. При приеме препарата Мезим® 10 000 отмечалось более выраженное снижение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови.

Несомненный интерес представляет и другое исследование, в

котором О.С. Шифрин и соавт. отметили, что у пациентов с умеренным снижением внешней секреции ПЖ при хроническом панкреатите препарат Мезим® 10 000 и капсулированный микрогранулированный препарат показали приблизительно одинаковый эффект в коррекции клинических и лабораторных проявлений недостаточности экзокринной функции органа при 4-недельном применении [12]. Вместе с тем, частота возникновения запоров была несколько выше при применении капсулированного ферментного препарата.

Мезим® 10 000 следует назначать по 1–2 таблетки 3 раза в день (во время каждого основного приема пищи). Продолжительность лечения может варьировать от однократного приема или нескольких дней (при нарушении процесса пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

Причины неэффективности заместительной терапии ферментами могут быть связаны как с неточной диагностикой заболевания, так и с

неадекватной терапией. Пациенты могут неверно соблюдать назначенную схему лечения – снижать кратность приема или принимать фермент в неправильное время (до или после еды). Важным аспектом является учет всех причин развития вторичного характера экзокринной недостаточности ПЖ (о которых говорилось) с назначением соответствующей терапии, где ферментные препараты являются лишь одной из составляющих комплексного подхода. Например, с учетом билиопанкреатогенного генеза нарушений пищеварения необходимо назначение пациентам препаратов урсодезоксихолевой кислоты, которая способствует уменьшению в желчи количества микролитов, вызывающих дискинезию сфинктера Одди и стенозирующий папиллит, приводит к редукции рефлюкс-гастрита, а также стимулирует внешнесекреторную функцию ПЖ. Пациентам с ускоренным транзитом содержимого по кишечнику требуется дополнительно назначение препаратов, ослабляющих кишечную перистальтику (блокаторы кальциевых или натриевых каналов, М-холиноблокаторы).

Таким образом, для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ эффективно могут использоваться не только капсулированные ферментные препараты, но и препараты таблетированной формы выпуска (Мезим® 10 000). Преимущество последних заключается в наличии кислотоустойчивой оболочки и особенностях фармакодинамики (активация ферментов в проксимальных отделах ДПК, вблизи выхода протока ПЖ), что позволяет применять их у пациентов с жалобами на абдоминальную боль панкреатогенного генеза, а также дает возможность использовать при гиперхлоргидрии (с учетом, безусловно, индивидуальной ситуации) без дополнительного назначения ингибиторов желудочной секреции.

Список литературы находится в редакции



Впервые опубликовано в Приложении Consilium Medicum, Гастроэнтерология, 1/2012

Современный подход к лечению функциональной диспепсии



Ильясова Б.С.¹, Докенова К.М.²

¹Национальный научный медицинский Центр,

²DKM Dental clinic, г. Астана

Диспепсия – термин, в широком смысле слова включающий большинство субъективных проявлений болезней органов желудочно-кишечного тракта, обусловленных нарушением процессов пищеварения. Термин диспепсия имеет греческое происхождение и означает «нарушение пищеварения».

Диспепсия в широком понимании – это боли тупого, сверлящего или жгущего характера, локализованные в эпигастральной области ближе к срединной линии и чувство дискомфорта (тяжесть, переполнение, вздутие, тошнота, изжога, отрыжка). Диспепсия может проявляться как нарушение пищеварения.

Функциональная диспепсия – симптомокомплекс функциональных нарушений, включающий в себя боли или ощущение дискомфорта в эпигастральной области, тяжесть, чувство переполнения после еды, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу и другие признаки, при которых не удается выявить органических заболеваний (то есть диспепсия без определенной биохимической или морфологической причины).

Код по МКБ-10: K30 - Диспепсия.

Функциональные заболевания пищеварительного тракта, не представляя непосредственной угрозы для жизни пациента, значительно снижают качество жизни больных, требуют больших расходов на медицинское обслуживание и лечение. Согласно Римским критериям III определен круг функциональных заболеваний, представленный обширным перечнем, построенным по органному принципу.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб выделяют два основных клинических варианта функциональной диспепсии [1]:

- синдром боли в эпигастрии (прежнее название — язвенно-подобный вариант);
- постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название — дискинетический вариант).

О синдроме боли в эпигастрии принято говорить в тех случаях, когда у больного по меньшей мере один раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли не носят постоянного характера, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

Синдром боли в эпигастрии может сочетаться с постпрандиальным дистресс-синдромом.

В свою очередь, о **постпрандиальном дистресс-синдроме** можно вести речь в тех ситуациях, когда у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после еды при приеме обычного объема пищи возникают чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение.

Нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта, процессов аккомодации желудка, висцеральная гиперчувствительность, – определяющие клинический симптомокомплекс синдрома диспепсии, создают и патофизиологическую основу для формирования как синдрома функциональной изжоги, так и ГЭРБ.

Вопросы этиологии и патогенеза функциональной диспепсии до сих пор недостаточно изучены.

Этиология диспепсий с установленной причиной

- Болезни органов пищеварения:
 - Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
 - Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
 - Заболевания билиарного тракта.
 - Панкреатиты острые и хронические.

- Рак желудка, поджелудочной железы, толстой кишки.
- Заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции.
- Заболевания сосудов.
- Прием лекарственных средств:
 - НПВП (включая специфические ингибиторы циклооксигеназы-2).
 - Антибиотики.
 - Теофиллины.
 - Препараты наперстянки.
 - Препараты калия.
 - Препараты железа.
- Алкоголь.
- Другие причины:
 - Сахарный диабет.
 - Гипер- или гиподиспепсия щитовидной железы.
 - Гиперпаратиреоидный синдром.
 - Нарушения водно-электролитного баланса.
 - Ишемическая болезнь сердца.
 - Заболевания соединительной ткани.
 - Хроническая интестинальная псевдообструкция.
 - Заболевания печени.

Патогенетические факторы функциональной диспепсии

Патогенетическими факторами функциональной диспепсии считают:

- Нарушение двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки:
 - Расстройства аккомодации желудка в ответ на прием пищи (под аккомодацией понимается расслабление проксимального отдела желудка после приема пищи).
 - Нарушения ритма перистальтики желудка.
 - Ослабление двигательной функции антрального отдела.
 - Нарушения антродуоденальной координации.
- Висцеральная гиперчувствительность (повышенная чув-

ствительность рецепторного аппарата стенки желудка к растяжению).

- Вредные привычки в питании и алиментарные погрешности. Значительное употребление алкоголя, кофе, чая.
- Курение.
- Прием лекарственных средств (в частности, НПВП).
- Нервно-психические стрессы.

Основные клинические симптомы диспепсии

Перечисленные симптомы и возможные причины должны лишь ориентировать врача на этиологический поиск, но необходимо учитывать, что данные симптомы могут развиваться и без видимой органической причины (при функциональной диспепсии).

- Боли в эпигастральной области
- Изжога
- Тошнота
- Отрыжка
- Ощущение переполнения, вздутия в эпигастральной области
- Метеоризм и избыточное скопление газов в кишечнике
- Клинические формы функциональной диспепсии

Диагностика диспепсии

- Физикальный осмотр

Проводится для исключения физикальных признаков заболеваний ЖКТ, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

- Лабораторные исследования
- Общий анализ кала и кал на скрытую кровь
- Клинический и биохимический анализы крови
- Выявление *Н. pylori* инфекции
- Инструментальные исследования
- Эзофагогастродуоденоскопия
- Рентгенологическое исследование желудка
- УЗИ брюшной полости
- Другие инструментальные исследования

Первый этап проведения дифференциальной диагностики – исклю-

чение органической патологии.

После выполнения обследований, направленных на исключение органических причин, и определения функционального характера диспепсии, необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими функциональными нарушениями.

Функциональную диспепсию часто приходится дифференцировать с синдромом раздраженной толстой кишки. [9]. В ряде случаев синдром функциональной диспепсии приходится дифференцировать с другими функциональными нарушениями желудка – аэрофагией и функциональной рвотой. В соответствии с рекомендациями Римского совещания (Рим, 1999), аэрофагия определяется как повторная отрыжка, обусловленная заглатыванием воздуха, которая причиняет больному беспокойство и отмечается им на протяжении не менее 12 недель в течение года. Больные, страдающие аэрофагией, требуют обязательной консультации психиатра для исключения депрессии и повышенной тревоги [5].

При упорном характере диспепсических симптомов полезной может оказаться консультация психиатра для исключения депрессии и соматоформных расстройств.

Относительно ФД и ГЭРБ эксперты упоминают о частом сочетании между собой этих двух заболеваний. Так, в последних Римских критериях III [2, 3] было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза функциональной диспепсии, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии.

В целом распространенность синдрома перекреста ФД и ГЭРБ составляет по данным эпидемиологических исследований от 7 до 12%. Возникновение симптомов при функциональной изжоге обусловлено не патологическим рефлюксом, а изменением вос-

приятия кислотного стимула рецепторами слизистой оболочки пищевода [4].

Базисная терапия функциональной диспепсии

Lee и соавт. [6] установили, что у части (64%) больных ФД увеличение экспозиции соляной кислоты в 12-перстной кишки (ДПК) ассоциируется с развитием более выраженных симптомов, чем у пациентов с нормальной экспозицией. Теми же авторами показано, что ацидификация ДПК индуцирует нарушение моторики желудка: ингибирование проксимальной релаксации желудка в ответ на поступление пищи, проксимальное расслабление и увеличение чувствительности желудка к его растяжению. Эвакуация содержимого желудка в ранней фазе постпрандиального периода у больных ПДС увеличивает сенсibilизацию рецепторов ДПК к кислоте, а следствием этого нарушенного висцерального восприятия являются торможение дуоденальной моторики и задержка опорожнения желудка. В этих условиях супрессия кислотообразования уменьшает выраженность симптома постпрандиального переполнения [7].

Ингибиторы протонной помпы сегодня относятся к препаратам выбора для пациентов, страдающих ГЭРБ и ФД. Этот класс препаратов ингибирует конечный этап транспорта протонов – H⁺/K⁺-АТФазы вне зависимости от того, взаимодействием с каким рецептором была активирована протонная помпа.

Эффективная медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов или алгинатов, прокинетики, а при выявлении инфекции *H. Pylori* – проведение эрадикационной терапии.

Прокинетики, регулируя моторную функцию прежде всего верхних отделов пищеварительного тракта, относятся к средствам патогенетической терапии. Эта группа средств включает метоклопрамид, домперидон и итоприд. Метоклопрамид усиливает высвобождение ацетилхолина в желудочно-кишечном тракте (стимулирует моторику желудка, тонкой кишки и пищевода), блокирует центральные дофаминовые рецепторы (воздействие на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики). Прокинетики быстро способствуют опорожнению желудка путем селективного воздействия на сократительную активность желудка и 12-перстной кишки.

Эффекты прокинетики:

- Повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера.
- Повышение эвакуаторной функции желудка.
- Повышение антродуоденальной координации.
- Повышение продуктивной перистальтики 12-перстной кишки.
- Повышение сократительной способности желчного пузыря.
- Противорвотный эффект.

Профиль активности и побочных эффектов различен у разных групп прокинетики (табл. 1).

Метоклопрамид повышает то-

нус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию из желудка, оказывает положительное влияние на пищеводный клиренс и уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс. К недостаткам метоклопрамида следует отнести его побочные эффекты в отношении ЦНС (головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, усиление экстрапирамидальных расстройств). Эффективность периферического блокатора рецепторов дофамина (домперидон) как прокинетики не превышает таковую метоклопрамида, но препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер и практически не оказывает побочных действий. Итоприда гидрохлорид (Ганатон) является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение, обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг.

Применение прокинетики патогенетически обосновано, однако эффективность монотерапии прокинетики уступает терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), в связи с этим препараты, нормализующие моторную активность пищеварительного тракта, применяются как средства сопро-вождения к ИПП.

Однако назначение ингибитора протонной помпы (пантопразол) больным ФД в течение двух недель хотя и существенно снижает гиперчувствительность ДПК к кислоте в

Таблица 1. Сравнительная характеристика профилей активности прокинетики

Соединение	Переход через гематоэнцефалический барьер	Антиэметический эффект	Активность в проксимальной части кишки	Активность в дистальной части кишки	Неблагоприятные эффекты
Метоклопрамид	+	+	+	0	Много
Домперидон	0	+	+	0	Некоторые
Цизаприд	0	0	+	+	Серьезные
Эритромицин	0	0	+	+	Характерные для антибиотиков
Итоприд	0	+	+	+?	Мало

сравнении с плацебо, но не приводит к компенсации нарушений моторики ДПК и желудка [11].

Поскольку применение ИПП снижает гиперчувствительность ДПК к кислоте, но не обеспечивает полноценную нормализацию моторики ДПК и желудка, напрашивается вывод о возможности использования комбинации ИПП и прокинетики в терапии ФД. Данный подход обоснован и тем обстоятельством, что ИПП (омепразол, но не рабепразол) могут задерживать эвакуацию твердой пищи из желудка (возможно, за счет снижения гидролиза пищи, обусловленного ингибированием активности пепсиногена кислотосупрессивными агентами)]. На практике это было реализовано Ghosh и соавт., использовавшими комбинацию фиксированных доз рабепразола и итоприда в 4-недельной терапии больных ФД, имеющих перекрест с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Авторами установлена высокая эффективность этой комбинации, проявившаяся исчезновением симптомов у 93% пациентов из указанной категории больных ФД [7].

При исследованиях, проведенных Пасечниковым В.П. и соавт. (2012), картина заболевания у 53% пациентов соответствовала критериям ЭБС как единственного проявления ФД, у 32% – ПДС, а у 15% – комбинации ПДС и ЭБС. Вероятным объяснением существования группы пациентов с комбинацией основных синдромов ФД является взаимосвязь между патогенетическими механизмами, включающими нарушения моторики желудка и ДПК в ответ на увеличение дуоденальной экспозиции кислоты у одного и того же пациента. Развитие сенсibilизации рецепторов ДПК к кислоте и появление боли даже при небольшой ее экспозиции (нарушение висцерального восприятия) реализуются появлением симптомов постпрандиального переполнения и быстрого насыщения, вероятно, обусловленных торможением дуоденальной моторики [11] и задержкой опорожнения желудка [8].

В подтверждение этих фактов приведем результаты исследования Hsu и соавт. [10]. Используя метод логистического регресса, авторы убедительно показали, что подразделение пациентов в соответствии с двумя синдромами Римских критериев III и, соответственно, выбор препарата (ИПП или прокинетики) в зависимости от принадлежности к тому или иному подтипу ФД не являются предикторами ответа на терапию.

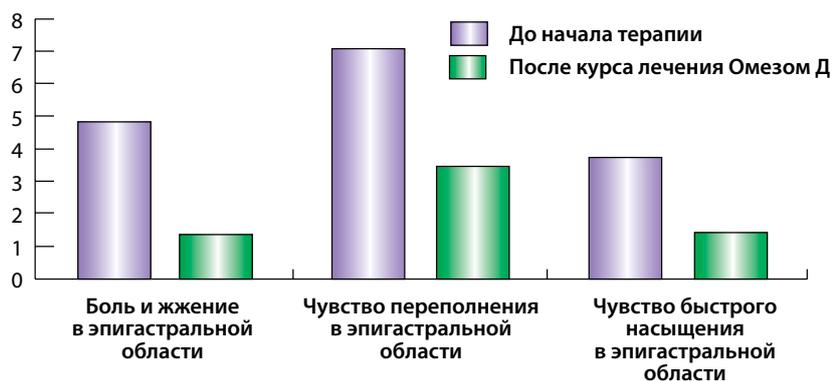


Рисунок. Оценка среднего индекса симптомов диспепсии до и после терапии

Van Kerkhoven и соавт. [3] также полагают, что подразделение пациентов с ФД на два подтипа не оказывает влияния на выбор терапии.

Препарат **Омез Д** имеет в составе фиксированную комбинацию препаратов: домперидон 10 мг и омепразол 10 мг. Препарат **Омез Д для лечения больных с ФД** сочетает 2 механизма действия: Омепразол подавляет секрецию соляной кислоты, домперидон повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и ускоряет опорожнение желудка, тем самым снижается активность агрессивных факторов желудочного сока и заброс желудочного содержимого в пищевод. Уникальное сочетание ИПП и прокинетики, дающее выраженный эффект в лечении функциональной диспепсии (ФД):

- обеспечивает эффективное купирование симптомов диспепсии;
- обеспечивает контроль секреции и нормализацию моторики ЖКТ;

- увеличивает приверженность пациентов к лечению, благодаря удобству применения и доступной цене.

Омез Д идеально подходит как для курсового лечения, так и для терапии «по требованию».

Лечебные эффекты Омеза Д: снимает чувство тяжести и переполнения после еды, уменьшает боли, уменьшает изжогу и отрыжку, устраняет тошноту и предотвращает рвоту (рис. 1).

В связи с указанными обстоятельствами, применение фиксированных комбинаций прокинетики и ИПП является патогенетически обоснованным шагом при выборе оптимальной терапии больных ФД. У значительной части пациентов в данном исследовании использование Омеза Д независимо от принадлежности к тому или иному подтипу ФД обусловило редукцию основных симптомов: эпигастральной боли, распирания (переполнения), быстрого насыщения. Такой эффект обусловлен воздействием комбинированного препарата на взаимосвязанные механизмы патогенеза симптомов – сенсibilизацию рецепторов слизистой оболочки ДПК к кислоте, нарушение висцерального восприятия, развитие кислотообусловленных нарушений моторики и ДПК, имеющих место у больных ФД независимо от принадлежности к той или иной группе по Римским критериям III.

Список литературы находится в редакции



Вирусный гепатит в Казахстане под контролем

Казахстан является единственной страной на постсоветском пространстве, которая впервые внедрила национальную скрининговую программу среди населения, в том числе на диагностику вирусных гепатитов В и С, а также обеспечивает больных с хроническим вирусным гепатитом бесплатными лекарственными препаратами. В 2012 году на диагностику вирусных гепатитов В и С у детей и взрослых выделено более 2,1 млрд тенге. Об этом было заявлено топ-менеджерами отечественного здравоохранения в ходе Первого съезда гепатологов Казахстана.



Он прошел 15-16 сентября 2012 года в Астане, и собрал под свои знамена самых известных специалистов в этой отрасли современной медицины из Франции, Италии, Польши, Турции, Армении, Азербайджана, России, Беларуси, Украины, а также казахстанских гепатологов – ученых и практикующих врачей. В ходе двух дней работы они обсудили целый спектр гепатологических проблем – от профилактики и своевременной диагностики гепатитов до хирургической и интервенционной гепатологии, трансплантации печени, использования в лечении этой патологии клеточных технологий и других современных методов.

В настоящее время в общей сложности от 15 до 30 процентов человечества страдает заболеваниями печени. Вирусные гепатиты нередко приводят к циррозу печени и другим тяжелым осложнениям, включая рак. Ежегодно более миллиона смертных случаев в мире приходится на гепатит В и более

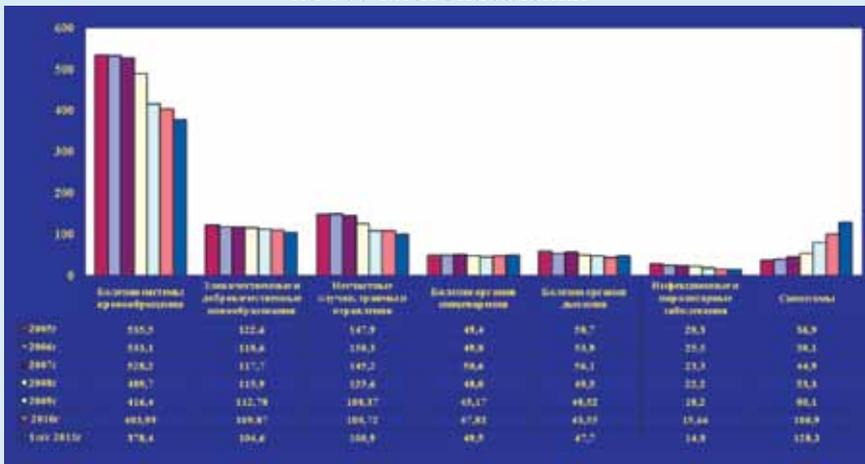
полумиллиона – на гепатит С, приобретающий сегодня характер эпидемии.

Не обошла эта проблема стороной и Казахстан. На слайдах, приведенных спикером гепатологического форума, главным гепатологом республики, д.м.н., профессором К.С. Калиаскаровой из Национального научного медицинского центра видно, как се-

рьезно портит нашу медицинскую статистику вирусный гепатит и другие гепатологические заболевания.

Как видно из приведенного материала, в структуре основных причин смертности казахстанцев за 2006-2011 годы болезни печени составляют 75% всех летальных исходов, вызванных болезнями органов пищеварения. Достаточный

Смертность населения РК в 2005–2011 годах на 100 тысяч населения

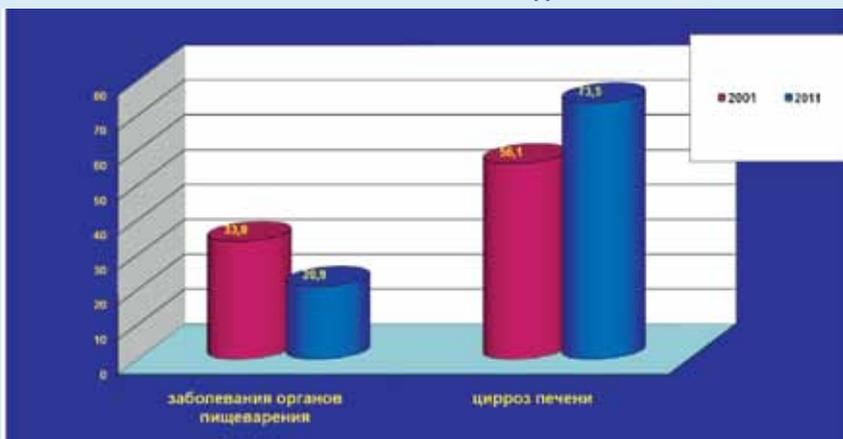




Структура основных причин смертности в 2006-2011 гг.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Инфекционные и паразитарные болезни	2,7	2,5	2,3	2,2	1,8	1,6
из них - туберкулез	83,3	79,7	77,5	76,1	70,9	67,7
Новообразования	11,8	11,6	11,6	11,6	11,4	11,4
злокачественные новообразования	99,2	99,2	99,2	99,2	99,1	99,1
Болезни системы кровообращения	51,6	51,9	52,1	48,8	42,2	42,0
- ишемическая болезнь сердца	44,9	44,4	44,8	45,5	37,7	29,5
- другие болезни сердца	11,0	12,7	13,0	12,0	14,6	17,7
- цереброваскулярные болезни	26,2	24,7	24,3	24,6	20,7	29,6
Болезни органов дыхания	5,7	5,2	5,5	4,9	4,9	4,5
- пневмония	34,5	34,8	37,4	36,2	34,4	34,7
- Хронические болезни нижних дыхательных путей	54,9	54,1	49,6	51,9	55,4	54,9
БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ	4,8	4,9	5,0	4,8	4,6	5,0
- болезни печени	74,1	74,6	75,4	75,6	73,0	73,5
Симптомы... выявл. при клинич.и лабор.иссл.	3,6	3,8	4,4	5,4	6,2	10,5
- старость	43,6	46,0	54,0	55,4	78,6	82,3
Внешние причины заболеваемости и смертности	14,3	14,5	14,3	12,5	11,0	11,3
Травмы	40,9	42,7	44,8	42,6	40,9	41,0

Структура смертности от болезней пищеварения в РК в 2001 и 2011 годах



аргумент для того, чтобы обратить внимание на эту проблему.

Развитию гепатологической службы в Казахстане в последние годы стало уделяться самое пристальное внимание. Хронические вирусные гепатиты, как рассказала коллегам из ближнего и дальнего зарубежья ведущий гепатолог нашей страны, внесены в Список социально значимых заболеваний. Специальным приказом Минздрава РК за №92 «Правила обследования и лечения больных вирусными гепатитами» разработан алгоритм ведения больного с таким диагнозом. В рамках ГОБМП – гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, за счет средств республиканского бюджета, строго по показаниям врачей-гепатологов, все категории граждан (дети и взрослые) с

диагнозами хронический гепатит В и С получают противовирусную терапию. С 2011 года впервые внедрены скрининговые исследования на диагностику вирусных гепатитов В и С у детей с заболеванием крови, злокачественными новообразованиями, находящимися на гемодиализе и имеющих в анамнезе оперативные вмешательства, переливание крови и ее компонентов. Казахстанцы в курсе тех скандалов, которые разразились вокруг этой категории больных малышей. Всего скрининговыми исследованиями на диагностику вирусных гепатитов В и С было охвачено около 280 000 казахстанских детей. С 2012 года проводятся такие же исследования среди взрослого населения, это медицинские работники (оперирующие врачи и медицинские сестры хирур-

гического профиля, процедурного кабинета, скорой медицинской помощи, центров крови, патологоанатомической службы, судебные медицинские эксперты) и больные с заболеванием крови, злокачественными новообразованиями.

В результате проведенных мер в Казахстане ежегодно уменьшается количество выявляемых больных вирусным гепатитом. Об этом на пресс-конференции, организованной в рамках I съезда гепатологов Казахстана, сообщила директор Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения РК Ажар Тулегалиева.

При таком массивном наступлении на вирусные гепатиты для врачей-практиков, особенно из казахстанской глубинки, очень ценен опыт зарубежных и отечественных коллег по цеху по лечению, диагностике, профилактике этого заболевания, возможность узнать и обучиться новым методикам и технологиям. Программа съезда гепатологов Казахстана и приуроченной к ней международной научно-практической конференции предоставила им такую возможность. В ходе форума было проведено много симпозиумов, пленарных и секционных заседаний, мастер-классов в рамках наиболее актуальных проблем фундаментальных исследований и клинических аспектов современной гепатологии.

«Современные возможности и перспективы противовирусной терапии ХГС» – такова тема доклада профессора Д.Т. Абдурахманова из Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Заострив внимание коллег на обсуждаемой проблеме – вирус гепатита С приобретает характер эпидемии, уже 170 миллионов землян инфицированы им, и в большинстве случаев заболевание имеет латентное течение, клинические симптомы появляются на стадии цирроза печени и его осложнений – эксперт подробно остановился на современных подходах в терапии ВГ. Для раннего выявления



КЛУБ ГЕПАТОЛОГА: ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ



заболевания необходим скрининг в группах риска, и здесь казахстанская медицина пошла по верному пути.

По мнению российского эксперта, эквивалентом элиминации вируса можно считать СВО – стойкий вирусологический ответ. Почти в ста процентах случаев при достижении СВО вирус не определяется в течение длительного времени после окончания лечения. Об этом свидетельствуют авторитетные зарубежные исследования и собственный опыт российских гепатологов.

Но для современной гепатологии остается большой проблемой то обстоятельство, что ежегодно увеличивается число больных ХГС с неэффективностью предыдущего курса лечения. Стандартный курс лечения обеспечивает элиминацию вируса лишь в 50-60% случаев. Нестандартные подходы пытаются найти зарубежные исследователи в ходе многочисленных исследований, с результатами которых докладчик познакомил аудиторию.

Выводы, которые делает эксперт, таковы:

Знание динамики виремии в ходе предыдущего лечения (отсутствие ответа, частичный ответ или рецидив) помогает предсказать эффективность повторного курса.

При повторном курсе лечения ПЭГ-ИФН и РБВ у пациентов, не ответивших на ПЭГ-ИФН и РБВ, продолжение лечения целесообразно, только в случае авиремии на 12 нед.

Длительность повторного курса лечения должна составлять, как правило, 72 недели.

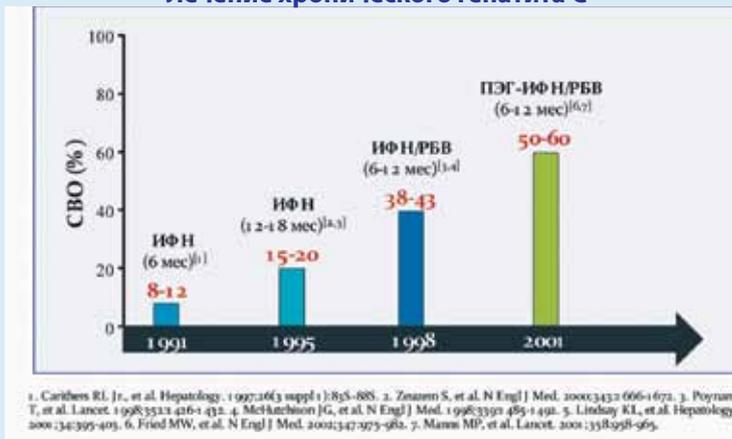
Тройная терапия – вот достойный ответ ВГ! Два ингибитора протеазы одобрены для лечения пациентов с генотипом 1 HCV – это боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, и телапревир 750 мг 3 раза в сутки. В качестве дополнительной терапии и к первому, и ко второму препарату – ПЭГ-ИФН альфа+ РБВ.

Их действие в различных комбинациях дотошно изучается в ходе авторитетных зарубежных исследований.

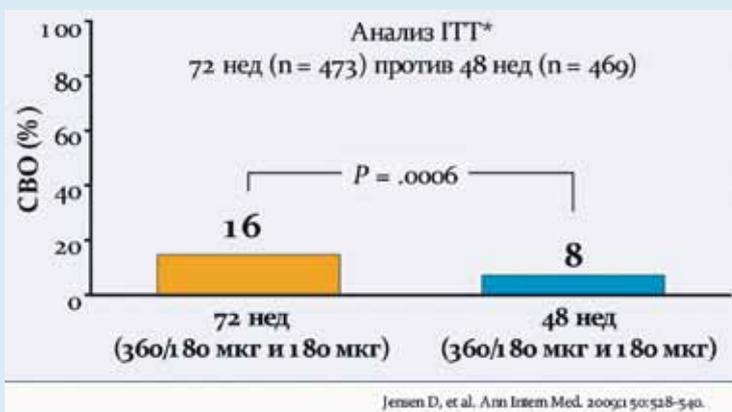
Выводы зарубежных экспертов из ADVANCE ILLUMATE, озвученные докладчиком, не новы – требуется индивидуализация лечения. К каждому такому пациенту нужен индивидуальный подход, разработанная только для него комбинация лекарственных препаратов, сроков их приема и т.д. Но такая дотошность и профессионализм оправдываются с лихвой. Эффективность тройной терапии почти в 1,5-2 раза выше стандартной. В 50-60% случаев она позволяет уменьшить продолжительность лечения до 24 или 36 недель. Тройная терапия обеспечивает СВО в среднем у 40-70% пациентов с неэффективным предыдущим лечением ПЭГ-ИФН и рибавирином.

Теме тройной терапии, но несколько в

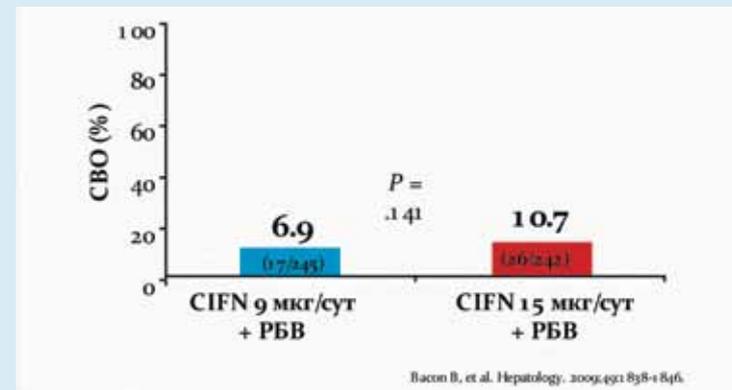
Лечение хронического гепатита С



РЕПЕАТ ПЕГАСИС+КОПЕГУС 72 нед. лечения ассоциируются с высокой частотой СВО



DIRECT исследование: СВО при лечении Консенсус-ИФН и РБВ



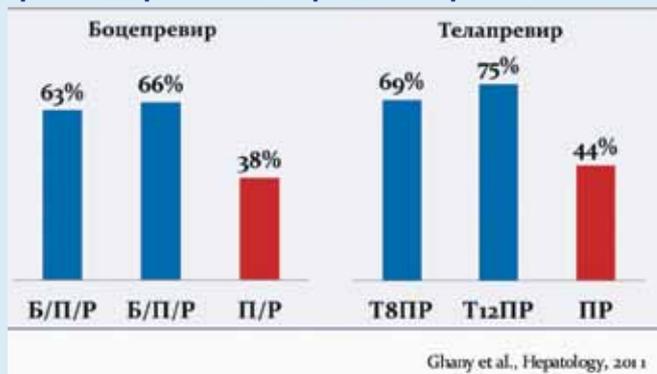
другой плоскости – «Виктрелис – новое решение в менеджменте хронического гепатита С», было посвящено и выступление профессора из Турции Kalayci Ali Cem (Университет Мармара, медицинский факультет). Фармакоэкономическим аспектам лечения вирусных гепатитов, кстати, на гепатологическом форуме было уделено серьезное внимание как со стороны приглашенных экспертов, так и

отечественных. Проблема эта, как известно, не из разряда дешевых, для лечения больных хроническими вирусными гепатитами требуются значительные финансовые средства, и не каждое государство в силах потянуть этот воз.

Обобщению итальянского опыта по безопасности и эффективности применения лейкоцитарного альфа-интерферона (Le-IFN-a) у первичных больных гепатитом С, «трудно



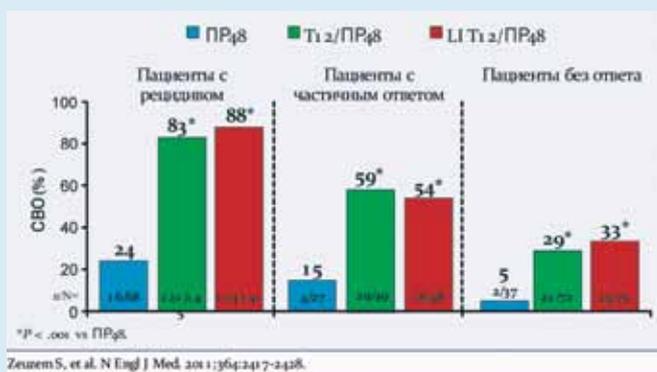
Тройная терапия ХГС, первичная терапия, генотип 1



PROVE-3: Эффективность тройной терапии (ПЕГАСИС+РБВ +Телапревир) при повторном лечении



REALIZE: Эффективность тройной терапии (ПЕГАСИС+РБВ +Телапревир) при повторном лечении



поддающихся лечению» или при непереносимости других интерферонов, посвятил свое выступление доктор медицины из Италии, профессор Luigi E. Adinolfi. Он подробно остановился на побочных эффектах и непереносимости пегилированных интерферонов (ПЭГ-ИФН). Это достаточно серьезная проблема в современной гепатологии. Побочные эффекты, которые потребовали досрочного прекращения лечения,

были зарегистрированы в 10-14% случаев в учтенных клинических исследованиях с применением ПЭГ-ИФН. Собственные наблюдения итальянских ученых дали такие данные – у 160 из 500 пролеченных ими больных наблюдалась «побочка», это составило 12%. Проводить повторные курсы лечения таким больным теми же препаратами очень опасно, предупреждает итальянский эксперт. В группу высокого риска прогрессиру-

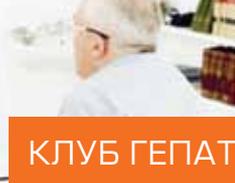
вания и декомпенсации заболеваний печени входят и пациенты с гепатитом С, «трудно поддающиеся лечению». Это больные с циррозом печени в сочетании с гематологическими нарушениями, с почечной недостаточностью, с психическими расстройствами, с аутоиммунными нарушениями. Такие пациенты, как правило, имеют недостаточную приверженность к соблюдению режима лечения ПЭГ-ИФН, имеют высокий риск развития тяжелых и продолжительных побочных реакций. Большинству из них схема лечения ПЭГ-ИФН противопоказана. Большим профилем безопасности при лечении больных ХГС, как считает профессор Luigi E. Adinolfi и как показали специально проведенные на Западе исследования, обладает LeIFN-a – лейкоцитарный интерферон-альфа – АЛЬФА-ФЕРОН. У него нет иммуногенности, т.е. нет синтеза антител к ИФН.

С такими же проблемами побочных реакций на стандартные схемы лечения ВГ сталкиваются и врачи-гепатологи на постсоветском пространстве. Об этом свидетельствовали факты из собственной практики, приведенные в докладе президентом Ассоциации гепатологов Азербайджана Гульнаррой Агаевой. Она выбрала для общения с аудиторией интерактивную форму общения, и слушателям это понравилось. На каждом кресле в зале были установлены датчики для ответов на задания спикера. От знакомства с результатами одного авторитетного международного исследования к другому, от слайда к слайду, от обсуждения одного клинического случая к другому, комментируя полученные ответы и привлекая к дискуссии коллег, расширяла доктор Агаева их представления о том, как правильно проводить противовирусную терапию при вирусном гепатите, как подобрать для нее правильную дозу, какие факторы влияют на благоприятный исход заболевания и т.д.

В ходе гепатологического форума казахстанские специалисты смогли не только расширить свои теоретические знания о вирусных гепатитах и других патологиях печени, но и получить практический опыт. Так, в рамках съезда прошла презентация аппарата FibroScan производства EchoSens, Франция, которую провел один из ведущих гепатологов Франции M.D. Julien Vergniol. О том, как работает этот прибор в клинических условиях, делегаты смогли посмотреть в ходе мастер-класса, который провела для них известный российский гепатолог, доктор медицинских наук И.Ю. Пирогова из Челябинской государственной медицинской академии. Ирина Юрьевна сделала также обстоятельный доклад «Диагностика фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С».

За два дня работы гепатологи стран СНГ, соскучившиеся по такому профессиональному общению, обсудили массу самых злободневных для современной гепатологии проблем.

Подготовила Нагима ТЛЕНЧИЕВА



Боцепревир – ингибитор протеаз в лечении хронического вирусного гепатита С. Тройная терапия



Дуйсенова Аманкуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Отсутствие специфической профилактики HCV-инфекции, высокая частота хронизации процесса и смертности от исходов заболевания (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), проблемы противовирусной терапии определяют актуальность хронического вирусного гепатита С [1]. Целью лечения хронического гепатита С является достижение элиминации вируса – устойчивого вирусологического ответа (УВО) [2]. До настоящего времени стандартом терапии считалась комбинация пегилированного интерферона и рибавирина (ПР). Пациентов, инфицированных 1 генотипом (G1), лечить сложнее, чем пациентов, инфицированных другими генотипами вируса гепатита С (ВГС). Так, частота устойчивого вирусологического ответа при лечении пегинтерфероном альфа и рибавирином была от 76 до 82% у пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3 ВГС, по сравнению с пациентами с генотипом 1 (42–46%). Таким образом, стандартная терапия эффективна менее чем у 50% пациентов с 1 генотипом вируса [4]. Следует отметить, что 1 генотип часто встречается у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени. При наличии у пациентов дополнительных исходных неблагоприятных предикторов, таких как высокая вирусная нагрузка, прогрессирующий фиброз печени, избыточный вес и неудача предыдущей терапии шансы на успешное лечение уменьшаются в значительной мере. В последующем было рекомендовано повторное лечение таких больных. Однако примерно 15% пациентов с хроническим гепатитом С G1 с предыдущим неэффективным лечением достигают УВО при повторном лечении ПР [5].

Пегилированный интерферон и рибавирин не обладают прямым противовирусным действием (ППД). Противовирусный эффект пегилированного интерферона является опосредованным за счет иммуномодулирующего действия. Рибавирин хотя и обладает противовирусным действием, но сила его недостаточна для полной элиминации вируса, кроме того механизм действия рибавирина до конца не известен [3].

В последние годы большие усилия были направлены на разработку препаратов прямого дей-

ствия на вирус, которые могли бы использоваться в комбинации со стандартной терапией пегинтерфероном и рибавирином для предотвращения развития резистентности к противовирусной терапии. Вирус гепатита С – это мелкий вирус с одноцепочечной РНК, состоящей из 9600 пар оснований, которая кодирует один большой полипротеин. После расщепления клеточными и вирусными протеазами из него образуется не менее 10 зрелых структурных и неструктурных белков [6]. Два структурных белка (оболочечные

гликопротеиды E1 и E2) входят в состав вирусной оболочки и необходимы для слияния вируса с клеточной мембраной и его проникновения в клетку [7]. Слияние с клеточной мембраной – важный этап высвобождения вирусного нуклеокапсида в цитоплазму и начала трансляции вирусного полипротеина в мембранной сети, состоящей из неструктурных и клеточных белков, которая называется комплексом репликации и расположена в тесном контакте с околоядерными мембранами. Нетранслируемый 5-участок HCV



содержит высокоструктурированный элемент, так называемый внутренний сайт связывания с рибосомой (IRES), необходимый для начала трансляции полипротеина HCV [7]. Два неструктурных белка – сериновая протеаза NS3 и РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), кодируемая областью NS5, необходимы для созревания и репликации вируса и являются идеальной мишенью для разработки противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) [8].

Боцепревир – селективный ингибитор протеазы неструктурного протеина 3(NS3) вируса гепатита С. Эта протеаза – основной кодируемый вирусом фермент, который разделяет полипротеин вируса гепатита С в специфических местах для формирования функциональных протеинов, необходимых для репликации вируса (рис. 1). Боцепревир обратимо связывается с аминокислотой активного участка NS3 протеазы через кетоамидную функциональную группу вируса. Боцепревир показал противовирусную активность *in vitro* против генотипов 1a и 1b [9].

После получения результатов исследований 3 фазы в 2011 году два ингибитора протеаз первого поколения после получения результатов исследований 3 фазы одобрены Управлением по контролю

за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским медицинским агентством [5].

Боцепревир (БОЦ) в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином показан для лечения хронического вирусного гепатита С 1 генотипа у взрослых пациентов (≥ 18 лет) с компенсированными заболеваниями печени, включая цирроз, ранее не леченных «наивных» или с предыдущей неэффективной противовирусной терапией [10; 11].

Эффективность и безопасность Боцепревира в комбинации с ПР оценивалась в 2 основных исследованиях 3 фазы:

- SPRINT-2: не леченные («наивные») пациенты;
- RESPOND-2: пациенты с неэффективным предыдущим лечением пегилированным интерфероном и рибавирином.

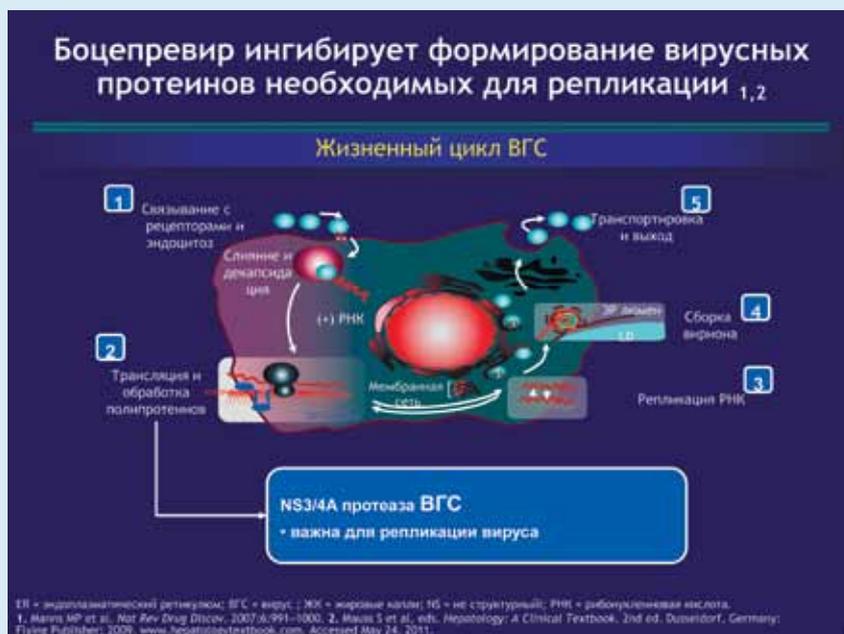
Оба исследования включали пациентов с хроническим гепатитом С генотипом 1 и сравнивали лечение Боцепревиrom плюс ПР и лечение только ПР. В исследованиях применялись 2 схемы лечения с боцепревиrom – тройная терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности ответа (ТВО) против 48 недельной терапии с фиксированной длительностью [10,11].

SPRINT-2 (Serine Protease Inhibitor Therapy-2) – исследование 3 фазы, рандомизированное, многоцентровое, которое сравнивало эффективность и безопасность Боцепревира в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином с терапией только ПР у наивных к лечению пациентов с хроническим гепатитом С с G1.

Исследование было двойное-слепое для Боцепревира/плацебо и открытое для пациентов на ПР. Все группы лечения включали 4-недельный вводный период с ПР, который позволил оценить способность пациента отвечать на текущую терапию ПР, предсказуемость УВО, переносимость пациентами терапии ПР в начале лечения до присоединения Боцепревира. Кроме того, использование вводного периода с ПР может снизить потенциал резистентности и предотвратить возможный вирусологический прорыв у пациентов, отвечающих на терапию, снижая вирусную нагрузку.

На основании правила целесообразности, лечение прекращалось, если при визите на 24 неделе уровень РНК ВГС был определяемым [10].

Все пациенты (1097) были разделены на 3 группы. 1-я группа пациентов (контроль) получала ПР + плацебо. Две остальные группы получали тройную терапию с включением в схему лечения Боцепревира по 800 мг перорально 3 раза в день. В 2-й группе применяемая схема лечения, которая модифицировалась в зависимости от вирусологического ответа (ТВО – терапия, основанная на вирусологическом ответе). Если уровень РНК ВГС был неопределяемым в сроки от 8 до 24 недель, тройная терапия завершалась на 28 неделе лечения. Если уровень РНК ВГС определялся на любом визите с 8 недели и далее, но не определялся на 24 неделе, лечение Боцепревиrom прекращалось на 28 неделе лечения и продолжалось лечение плацебо плюс ПР дополнительно 20 недель. Группа 3 (БОЦ ПР48) получала Боцепревир плюс ПР 44





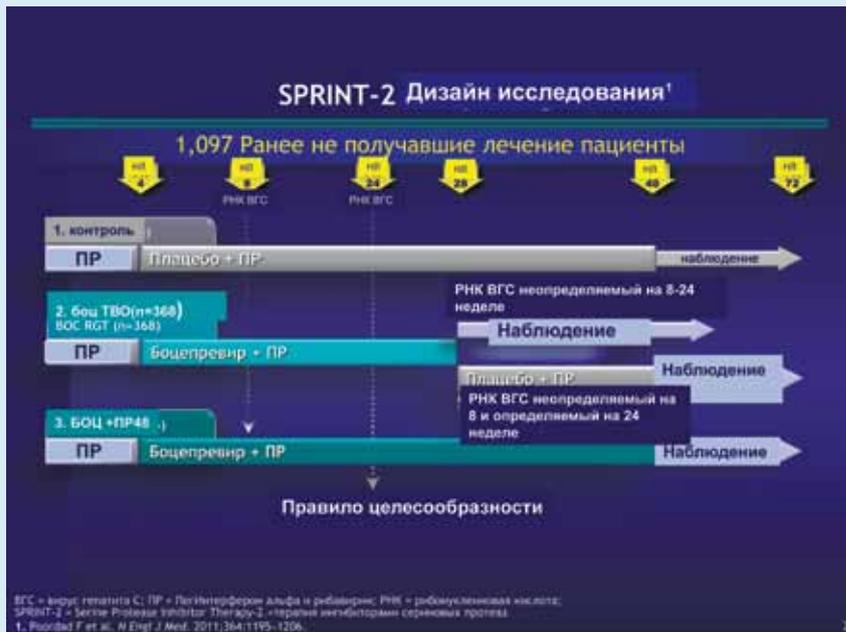
недели после вводного периода. Все пациенты получали ПегИнтерферон альфа-2b (1,5 мг/кг/в неделю подкожно) и рибавирин (дозированный по весу от 600 до 1400 мг/в сутки перорально два раза в день).

При тройной терапии с использованием Боцепревира плюс ПР частота УВО увеличилась почти вдвое в сравнении с ПР при лечении «наивных» пациентов. Частота устойчивого вирусологического ответа значительно увеличилась среди «наивных» к лечению пациентов с хроническим гепатитом С G1, получавших Боцепревир в комбинации с ПегИнтерфероном альфа и рибавирином по сравнению с ПР без Боцепревира в обеих группах – афроамериканцев и неафроамериканцев. В целом, уровень УВО был одинаков в обеих группах, принимавших Боцепревир (63% в БОЦ ТВО и 66% в БОЦ ПР48), и обе группы, принимавшие Боцепревир, продемонстрировали значительное превосходство против контрольной группы ПР48 ($P < 0.001$). Данные результаты показали, что 24-недельная терапия Боцепревиrom с последующей терапией ПР в течение 20 недель так же эффективна, как 48-недельная с фиксированной длительностью тройной терапии. Предлагая более короткое лечение и минимизируя воздействие Боцепревира, группа пациентов ТВО показала превосходство над ПР48 и группой 48-недельной с фиксированной длительностью терапией «наивных» к лечению пациентов с хроническим ВГС 1 генотипа.

Хотя в общем частота УВО была ниже у афроамериканцев по сравнению с неафроамериканцами, в группе больных, получавших Боцепревир в сочетании с ПР, частота УВО была приблизительно в два раза выше у афроамериканцев (23% в группе ПР и 42% и 53% в группах ПР плюс Боцепревир).

У «наивных» пациентов тройная терапия с Боцепревиrom ассоциировалась с частотой УВО примерно 70% в сравнении с таковой у пациентов, получавших только ПР терапию (40%).

Уровень снижения РНК ВГС у



пациентов на 1-log_{10} МЕ/мл и более к концу 4 недели лечения ПР в конце вводного периода ассоциировался с сильным предиктором УВО у пациентов с G1 ВГС и с более низкой частотой резистентности к лечению у «наивных» пациентов.

Частота рецидивов снизилась примерно в 2,5 раза у пациентов, получавших Боцепревир в комбинации с Пегинтерфероном альфа и рибавирином по отношению к группе на терапии ПР.

Ранние ответчики с неопределяемым уровнем РНК ВГС через 8 недель лечения, получавшие

тройную терапию, основанную на вирусологическом ответе, достигли в 96% случаев устойчивого вирусологического ответа с длительностью лечения на 5 месяцев короче, чем в двух других группах.

Поздние ответчики (пациенты с определяемой вирусной нагрузкой на 8 неделе лечения, которая стала неопределяемой на 24 неделе) также достигли высокой частоты УВО на тройной терапии, основанной на вирусологическом ответе (ТВО) – 66%. Этот результат был сравним с частотой УВО (75%), полученной на тройной те-



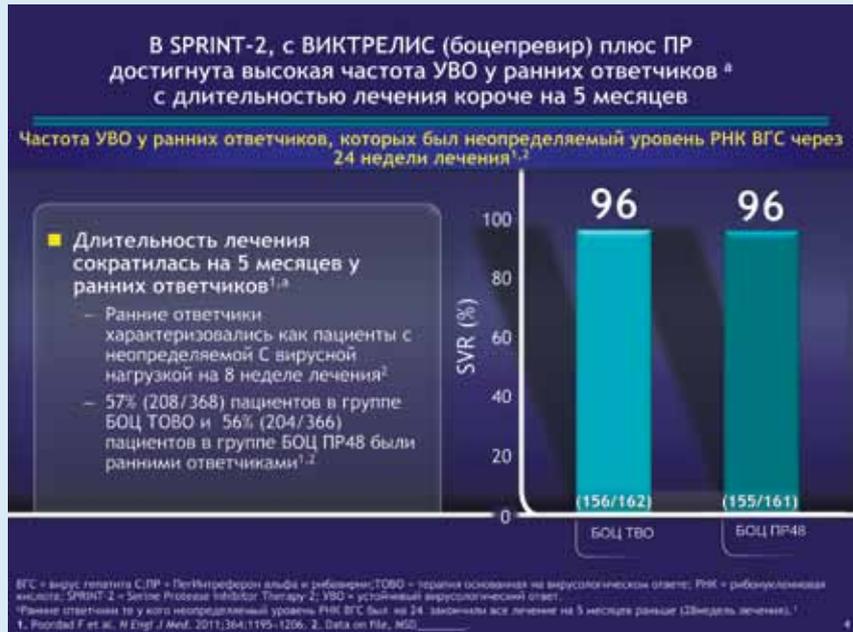
рации с фиксированной длительностью до 48 недель (из них 4 недели составили вводный период ПР).

Таким образом, тройная терапия с включением Боцепревира значительно улучшает результаты лечения у «наивных» пациентов, инфицированных G1ВГС, по сравнению со стандартной терапией.

Снижение уровня РНК ВГС на 1-log_{10} МЕ/мл или более к концу 4 недели вводного периода лечения ПР ассоциировалось с более низкой частотой резистентности к Боцепревиру и более низкой частотой рецидивов у «наивных» к лечению пациентов с хроническим гепатитом С 1 генотипа [10].

Исследование RESPOND-2 (Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and Peginterferon alfa/Ribavirin-2) оценивало безопасность и эффективность двух режимов лечения Боцепревиrom в комбинации с ПегИнтерфероном альфа и рибавирином против терапии только ПР у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С G1, продемонстрировавших ответ на стандартную терапию, но не достигших УВО (неответчики и пациенты с рецидивом).

RESPOND-2 – это рандомизированное многоцентровое исследование, двойное-слепое для Боцепревира/плацебо и открытое для ПР. Включенные в исследование субъекты ($n=403$) были рандомизированы (1:2:2) в 3 группы лечения, которые включали или лечение с ПР (контроль) или лечение двумя режимами Боцепревира в комбинации с ПР1 [11]. Все 3 группы лечения получали 4-недельную вводную терапию ПР. Группа 1 (ПР48) получала плацебо плюс ПР в течение 44 недель после вводного периода. Группа 2 (БОЦ терапия, основанная на вирусологическом ответе) получала Боцепревиру плюс ПР в течение 32 недель после вводного периода. Согласно правилу остановки, субъекты с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 8 и 12 неделе заканчивали терапию на 36 неделе, тогда как субъекты с определяемым уровнем РНК ВГС



на 8 неделе лечения, но неопределяемым на 12 неделе лечения, получали Боцепревиру плюс ПР на протяжении 36 недель с последующим получением плацебо плюс ПР дополнительно 12 недель.

Группа 3 (БОЦ ПР48) получали Боцепревиру плюс ПР 44 недели после вводного периода.

Частота УВО у 403 пациентов с неудачей предыдущего лечения составила 66% в группе 48-недельного лечения и 59% в группе лечения, корректируемого в зависимости от ответа; этот показатель в обеих группах был статистически значимо лучше, чем в контроле

(21%) ($p < 0,0001$). В RESPOND-2 ранее леченные субъекты с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 8 неделе лечения и 12 неделе лечения завершили терапию на 36 неделе (на 3 месяца раньше) в группе тройной терапии, основанной на вирусологическом ответе (ТОВО), и достигли высокой частоты УВО (80–89%).

Как консервативная мера, ввиду ограниченности данных, у ранее леченных пациентов – ранних ответчиков, общую длительность лечения рекомендовалось продлить до 48 недель в сравнении с тестированной общей длительностью



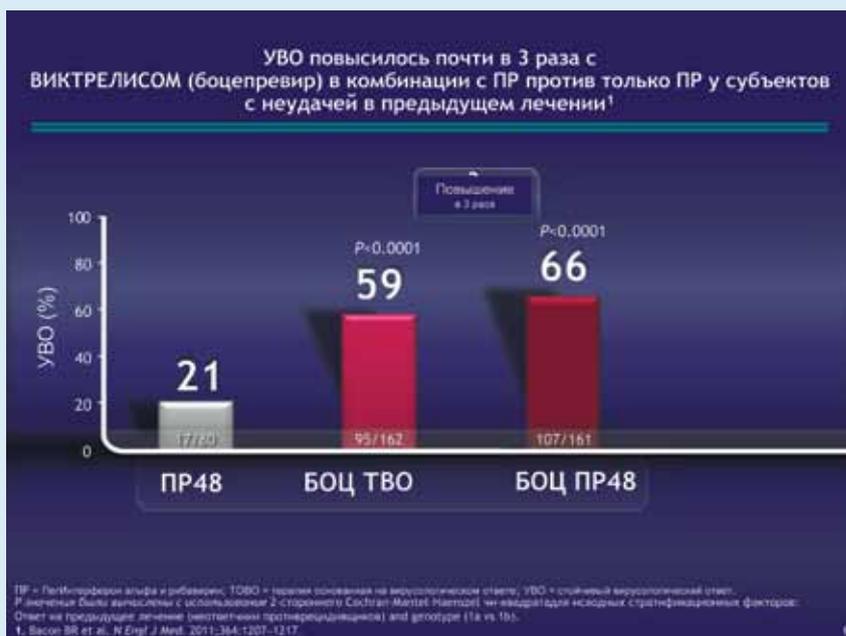
КЛУБ ГЕПАТОЛОГА: ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

лечения 36 недель. В исследовании участвовали только пациенты с рецидивами после предыдущего лечения, у которых наблюдался ответ на лечение ПЕГ-ИФН и рибавирином. При этом вирусная нагрузка снизилась не менее чем на 2 log. Следует отметить, что до начала лечения Боцепревиrom у 1/4 пациентов через 4 недели вводного периода отмечено снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 log. У этих пациентов с плохим ответом на ПР частота УВО составила всего 34% по сравнению с 73–79% у пациентов, имевших ответ на ПР к концу вводного периода. Таким образом, по результатам 4-недельного вводного периода можно прогнозировать риск появления устойчивости. При наличии ответа на ПР устойчивые штаммы появились менее чем у 10% пациентов, а при отсутствии ответа – не менее чем у 1/3 лиц. Боцепревиrom в комбинации с ПегИнтерфероном альфа и рибавирином (ПР) снизил частоту рецидивов у более чем половины пациентов с неудачей предыдущей терапии в сравнении только с ПР терапией.

Значительное снижение уровня рецидивов в группах, получавших комбинированную терапию с Боцепревиrom, внесло вклад в высокие показатели частоты УВО на 4 неделе лечения.

Получены оптимистичные результаты лечения больных с циррозом печени с предшествующим рецидивом. Почти в два раза больше пациентов (77% против 35%) с циррозом достигли устойчивого вирусологического ответа в группе лечения БОЦ ПР48 в сравнении с БОЦ-терапией, основанной на вирусологическом ответе (ТВО). Поэтому для таких пациентов рекомендуется 44-недельная длительность тройной терапии после 4-недельного вводного периода.

Таким образом, ключевыми результатами исследования RESPOND-2 являются увеличение частоты УВО на тройной терапии – 59–66% против 21% на стандартной терапии, снижение частоты рецидивов более чем в 2 раза (12–15%



против 32%), большая частота УВО у неответчиков и пациентов с рецидивом при предыдущей терапии. 4-недельный вводный период является сильным прогностическим фактором УВО (73 до 79%) [11].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты Боцепревиrom в двух исследованиях 3 фазы – утомляемость, тошнота, головная боль и дисгевзия [12]. Из них только частота случаев анемии и дисгевзии увеличились при тройной терапии по сравнению со стандартной ПР. Как и в исследованиях II фазы, анемия (уровень гемоглобина менее 100 г/л) развилась у половины пациентов, получавших Боцепревиrom. Однако отмена лечения из-за развития анемии потребовалась менее чем в 2% случаев, что может объясняться применением эритропоэтина.

В RESPOND-2 ни в контрольной группе ПР48, ни в группе тройной терапии, основанной на вирусологическом ответе (ТВО), пациенты не прервали участие в исследовании из-за анемии, в сравнении с группой БОЦ ПР48, где их было 5 человек. В SPRINT-2 4 человека в контрольной группе ПР48, 6 – в группе БОЦ TBO и 7 – в группе БОЦ ПР48 прекратили лечение из-за анемии.

В обоих исследованиях фазы 3 частота нейтропении 3-й степени

была выше в группе лиц, получавшей тройную терапию по сравнению с контролем, а частота нейтропении 4-й степени была идентична во всех группах лечения [10; 11].

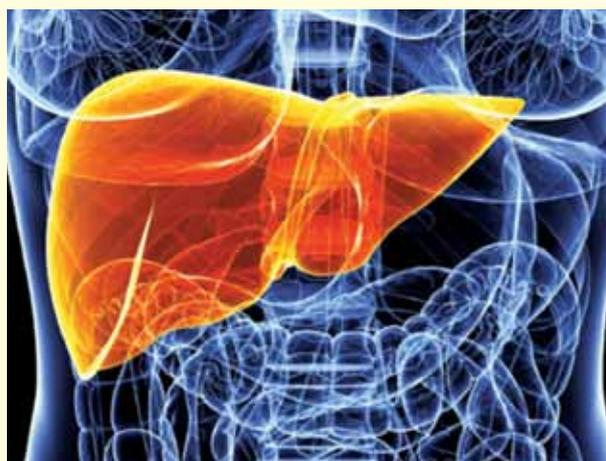
Заключение

Тройная терапия с включением Боцепревиrom значительно повышает частоту устойчивого вирусологического ответа как «наивных», так и с неудачей в предыдущем лечении пациентов, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С. Высокие результаты лечения обусловлены прямым противовирусным действием Боцепревиrom за счет его уникального механизма действия. Вводный период стандартной терапии пегелированным интерфероном и рибавирином позволяет определить вероятность развития ответа или устойчивости. Такая тактика особенно полезна в выделении группы пациентов с риском низкой вероятности ответа на лечение и может применяться для индивидуализированного подбора терапии в каждом конкретном случае. Данный подход будет целесообразным также с точки зрения системы здравоохранения для оптимизации расходов на лечение.

Список литературы находится в редакции

Зрелые клетки печени лучше подходят для трансплантации, чем стволовые клетки

В рамках нового исследования группа ученых из Японии сравнивала эффективность клеточной трансплантации на печени, которую предлагают различные существующие сегодня методики. В частности анализировалась трансплантация незрелых стволовых клеток, клеток-предшественников, и зрелых гепатоцитов. Пересадка проводилась в печень больных крыс. По результатам наблюдения был сделан вывод, что наилучший эффект предлагают именно клетки гепатоциты. Вплоть до 14-го дня после трансплантации, рост стволовых/прогениторных клеток проходил значительно быстрее, чем зрелых гепатоцитов, но через две недели большинство из стволовых/прогениторных клеток погибло. Что же касается зрелых гепатоцитов, то они продолжают выживать и распространяться даже через один год после их имплантации. По словам исследователей, в целом клеточная терапия в качестве разумной альтернативы трансплантации печени оказалась весьма многообещающей. В то же время многие аспекты такой процедуры остаются неясными, о чем говорят и сами авторы исследования. По их данным, имеет смысл проанализировать потенциальную эффективность объединения различных методов проведения данной процедуры – например, пересадку и гепатоцитов и стволовых клеток. Практические трудности криоконсервации ограничивают применение клеточной терапии на данном этапе развития медицинских технологий, в связи с чем можно про-



гнозировать, что данная методика станет широко применяться не ранее чем через 5–10 лет. Исследователи обнаружили, что эффект от того, является ли заселение гепатоцитами одномоментным или серийным, оказался абсолютно одинаковым – на росте клеток и их конечном количестве это не отражалось совершенно никак. Ранее ученые неоднократно утверждали, что серийное заселение может позитивно повлиять на успешность процедуры. В целом японские ученые отмечают, что их исследование наглядно продемонстрировало, что клеточная терапия с использованием гепатоцитов является значительно более эффективной, нежели применение стволовых клеток. Есть смысл проанализировать возможность применения практических способов, посредством которых медики добиваются большей выживаемости стволовых клеток на других частях тела, и в случае с гепатоцитами – добавляют эксперты.

*По материалам EurekAlertn
подготовил Юрий Шустов
www.Medlinks.ru*



Брюшной жир управляет иммунитетом и заживает раны

У сальника – жирозапасающей соединительнотканной оболочки брюшной полости – найдены новые функции. Считается, что сальник для человеческого организма не слишком важен: эта прослойка из соединительной ткани, выстилающая брюшную полость, на первый взгляд, служит исключительно складом для жира. Однако исследователям из Университета Лойолы в Чикаго (США) удалось обнаружить важные функции сальника, которые до сих пор ускользали от внимания учёных. Оказалось, что он участвует в регуляции работы иммунитета и служит резервом клеток для восстановления повреждённых тканей. При появлении в организме патогена первыми на него отзываются Т-лимфоциты. Столкновение с инфекционным агентом активирует Т-клетки, увеличивая их число. Но когда к Т-клеткам мыши учёные добавили клетки сальника и попробовали проактивировать иммунные клетки, то лимфоциты, вместо того чтобы интенсивно делиться, начали погибать. На неактивные Т-клетки сальник никак не действовал. Очевидно, клетки жировой

ткани выделяют некое сигнальное вещество, которое подавляет иммунную систему, хотя что это за вещество и какие именно клетки его выделяют, ещё предстоит выяснить. Известно, что слишком активный иммунитет может натворить не меньше вреда, чем неактивный: аутоиммунные заболевания возникают как раз потому, что беспокойная иммунная система начинает бросаться на своих. Возможно, с помощью сальника удастся решить проблему таких болезней, как волчанка, рассеянный склероз и т. д. Не говоря уже о пересадке органов, когда активность иммунитета нужно слегка снизить, чтобы дать новому органу «срастись» с хозяином.

Учёные описывают ещё одну функцию сальника. В нём, помимо жировых клеток, содержатся ещё и мезенхимальные стволовые клетки. Они могут превращаться в несколько типов других клеток – например, в костные, хрящевые, жировые, помогая заживать повреждения. Впрочем, пока что исследователи не знают, как ведут себя клетки сальника в живом организме. В статье, опубликованной в веб-журнале PLoS ONE, они пишут, что им удалось увидеть превращение одних клеток в другие пока только в клеточной культуре: клетки сальника превращались в клетки кости и клетки лёгких. Возможно, в будущем врачи смогут восстанавливать повреждённые ткани и органы, стимулируя работу этой жировой выстилки брюшной полости, которая долго считалась второстепенным и едва ли не бесполезным образованием.

Обнаружены нейроны, отвечающие за сжигание жира

Избыточный вес возникает из-за дисбаланса между приростом и расходом калорий. Управление энергетическим обменом находится под нервным и гормональным контролем, и главный игрок тут – гипоталамус, небольшая железа в мозгу. Именно сюда сходятся все сигналы, которые оказывают влияние на энергетический баланс организма, от интенсивности сжигания жировых запасов до эмоционального состояния. Нейроны гипоталамуса находятся в активнейшем диалоге друг с другом. Зная его детали, можно выяснить причину целого ряда метаболических расстройств, связанных с энергетическим дисбалансом. Исследователям из Медицинского центра дьяконицы Бет Израэль (США) удалось хотя бы отчасти понять, что за процессы в гипоталамусе отвечают за расход и потребление калорий. В статье, опубликованной в журнале Cell, учёные пишут, что нейроны, непосредственно участвующие в этом процессе, находятся в так называемом дугообразном ядре гипоталамуса. Эти нейроны пользуются нейромедиатором ГАМК (гамма-аминомасляная кислота). У мышей подавляли способ-

ность выделять ГАМК, и они быстро набирали вес, хотя ели столько же, сколько и раньше. Дальнейшие исследования показали, что нейроны дугообразных ядер гипоталамуса управляют активностью бурого жира, который как раз отвечает за сжигание лишних калорий и превращение их в тепло. То есть удалось обнаружить нейронную цепь, в ведении которой находится термогенез: нейроны дугообразных ядер выделяют нейромедиатор ГАМК, который чувствуют другие нейроны, отправляющие сигнал дальше к бурой жировой ткани. Эта цепь не влияет на количество поглощаемой пищи, но определяет интенсивность её сжигания. Если в этих нейронах что-то случится, то избыточный вес появится при любой, даже самой умеренной и полезной диете. Очевидно, если целенаправленно действовать на эти нейроны, стимулировать у них выброс нужного нейромедиатора, это повлияло бы на энергетический обмен, усилило сжигание жиров и помогло избавиться от избыточного веса. Однако прежде чем переходить к клиническим испытаниям, нужно убедиться, что этот механизм есть и у нас: всё-таки, как недавно было показано, человеческий «бурый» жир заметно отличается от настоящего бурого жира у животных.

*По материалам Medical Xpress
подготовил Кирилл Стасевич
science.compulenta.ru*

