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

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль, Петрова Оксана
Технический редактор:
Орлова Светлана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай, Новиков Алексей

По вопросам распространения обращаться в редакцию.
Адрес редакции:
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический тематический журнал для врачей

№ 13 (29), 2013
Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию очередной номер научно-практического журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен различным аспектам гастроэнтерологии и гепатологии.

Патология органов желудочно-кишечного тракта занимает приоритетное место в здравоохранении всего мира. Имеются данные, что около 95% жителей мегаполисов страдают заболеваниями пищеварительного тракта той или иной степени тяжести. Современный ритм жизни, постоянные стрессы, неправильное питание, неблагоприятная экологическая обстановка – все это сказывается на нашем организме, в том числе и на органах пищеварения. С каждым годом растет число пациентов с хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями. Такие факты привел в своем интервью Президент Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов Казахстана, руководитель Центра гастроэнтерологии и эндоскопии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, профессор Е.А. Изатуллаев.

Насыщенность номера актуальными материалами по Международному конгрессу «Человек и Лекарство – Казахстан» делают этот выпуск интересным для читателей. Хочется отметить, что на прошедшем в этом году Конгрессе были проведены уникальные мастер-классы и симпозиумы, лекторами выступили ведущие гастроэнтерологи и гепатологи Казахстана и СНГ. Гостями Конгресса было более 4000 врачей, и большинство из них выразили желание стать нашими подписчиками. Как и прежде, вы можете подписаться на наш журнал бесплатно, полная информация по подписке на 2014 год размещена на нашем сайте www.chil.kz.

Понимая всю важность необходимой для врачей всегда свежей информации, мы публикуем на страницах журнала последние практические рекомендации и стандарты лечения. Так, при поддержке Президента Казахской Ассоциации по изучению печени, члена Европейской, Азиато-Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени, Японского общества гепатологов, профессора А.В. Нерсесова в этом номере представлены Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В.

Надеемся, что каждый специалист получит для себя ценную и полезную с практической точки зрения информацию либо систематизирует знания по определенным проблемам внутренней медицины, что позволит не только повысить образовательный уровень врача, но и улучшить качество диагностики и лечения заболеваний внутренних органов.

Высокой наградой для нас в 2013 году стала победа в номинации «Лучший Медицинский журнал» на конкурсе «Фармсозвездие», уверена, что и дальше мы будем также высоко держать взятую нами планку.

Уважаемые коллеги, примите искренние поздравления с Днём Независимости Республики Казахстан!

Этот праздник по праву считается символом свободы и могущества нашего государства. С момента обретения независимости наш народ блестяще продолжил великую историю Казахстана новыми достижениями и успешными преобразованиями, за годы независимости мы добились мирового признания и большого прогресса.

В этот знаменательный день желаем вам крепкого здоровья, благополучия и стабильности! Пусть в вашем доме всегда царят мир, согласие и взаимопонимание.

Желаем вам полезного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие–2012» в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.

ИЗДАНИЯ 2014 ГОДА:

NEW

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)
УРОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ДЕРМАТОЛОГИЯ. ВЕНЕРОЛОГИЯ (1 журнал/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Зарубежный опыт в отечественную гастроэнтерологическую практику

Патология органов желудочно-кишечного тракта занимает приоритетное место в здравоохранении всего мира. Имеются данные, что около 95% жителей мегаполисов страдают заболеваниями пищеварительного тракта той или иной степени тяжести. Современный ритм жизни, постоянные стрессы, неправильное питание, неблагоприятная экологическая обстановка – все это сказывается на нашем организме, в том числе и на органах пищеварения. С каждым годом растет число пациентов с хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями.

Вопросы, интересующие наших читателей, мы адресовали Президенту Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов Казахстана, руководителю Центра гастроэнтерологии и эндоскопии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, профессору Е.А. Изатуллаеву.

– Ельдос Абдыкаликович, как Вы оцениваете развитие гастроэнтерологической службы в нашей стране? Какие из проблем современной гастроэнтерологии наиболее актуальны сегодня?

– Гастроэнтерологическая служба в нашей стране, как и во всем мире, имеет поступательное движение, и это связано, прежде всего, с тем, что появились совершенно новые технологии интервенционной медицины. Дело в том, что современная гастроэнтерология – это интернальная медицина, которая сочетает в себе как элементы терапии, так и малоинвазивной хирургии. Применяемые сегодня в гастроэнтерологии новейшие технологии значительно повышают эффективность консервативного лечения, и при их своевременном применении не только не обременительны для больного, но и не имеют тех радикальных последствий хирургического характера, связанных с функциональной или физической утратой органа.

Современное развитие эндовидеохирургии представляет собой необычайные возможности успешного лечения как предопухолевых состояний желудочно-кишечного тракта, так и злокачественных опухолей, выявляемых на ранних стадиях. В современной гастроэнтерологической практике казахстанские специалисты применяют не только такие рутинные методы диагностики и лечения, как хромоэндоскопия, узкоспектральная эндоскопия, полипэктомия, стентирование Фатерова соска и многие другие, но и самые современные методики – в частности, стентирование сужений пищевода и лигирование его вен при их варикозном расширении, что уже спасло немало жизней обреченных пациентов, на очереди внедрение методов радиочастотной абляции при пищеводе Барретта (предопухолевом состоянии пищевода) и др.

Проблемой современной казахстанской гастроэнтерологии считаю отсутствие эндоУЗИ. А ведь с помощью этого эндоскопического ультразвукового исследования можно будет провести исследование структуры стенок пищевода, желудка, кишечника на предмет раннего выявления подслизистых образований, а также недоступное другими методами, включая лучевые, исследование поджелудочной железы. Важно, что эти методы позволяют не только диагно-

стировать (особенно предраковые заболевания), но и определять степень развития патологического процесса с целью выбора тактики лечения.

Подготовка специалистов. В настоящее время имеются некоторые сложности в подготовке врачей, которые занимаются эндоскопией, интервенционными внутрипросветными вмешательствами в гастроэнтерологии. Это, очевидно связано с упразднением в номенклатуре врачебных специальностей профессии врача-эндоскописта. Эта категория теперь входит в специальность «Общая хирургия». Как вы понимаете, сложно найти хирурга, желающего заняться вопросами гастроэнтерологии, пусть даже интервенционной.

– Можно ли выделить нозологии, распространенность которых в Казахстане существенно выше, чем в других странах?

– Очевидно, да. Это, прежде всего так называемые ассоциированные с Helicobacter pylori (HP) заболевания. В последнем IV Маастрихтском консенсусе предложены новые рекомендации к их диагностике и рациональной терапии, которые мы стараемся довести до сведения всех практикующих врачей. В основу этих рекомендаций легли данные более ста мета-анализов эффективности различных схем антихеликобактерной терапии. Более 5 лет назад мы также провели скрининговые исследования в г. Алматы на предмет выявления H. pylori-инфекций, уровень инфицированности тогда составил более 70%. К сожалению, вопросы, касающиеся распространенности, диагностики и эффективной терапии ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний, решенные в развитых странах, в Казахстане находятся в «зачаточном» состоянии и одним из важнейших предметов изучения, стоящих перед Ассоциацией является HP-ассоциированная патология.

Сегодня доказано, что и внежелудочные заболевания, такие как железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопения также связаны с Helicobacter pylori. Поэтому HP-инфекцию необходимо диагностировать и лечить.

Как было сказано выше, серьезной проблемой не только казахстанской гастроэнтерологии являются заболевания поджелудочной железы – их диагностика и рациональное лечение. Одним только внедрением эндоУЗИ (хотя это крайне важно) данную проблему не решить, необходимо применять и методы современной лабораторной диагностики. В связи с этим нами в рамках Ассоциации создан по примеру других стран Клуб панкреатологов республики, который позволит осуществить мультидисциплинарный подход к проблемам панкреатологии с привлечением эндокринологов, онкологов, нутрициологов, специалистов лучевой, эндоскопической диагностики, морфологов, что позволит выработать единые рациональные подходы к заболеваниям поджелудочной железы.

– Как Вы оцениваете уровень научной и практической работы в области гастроэнтерологии в нашей стране?

– Казахстанские специалисты участвуют в ряде международных мультицентровых исследований. Их результаты опубликованы в медицинских изданиях дальнего и ближнего зарубежья, сборниках трудов международных симпозиумов, конференций. Наши ученые входят в различные международные профессиональные сообщества. Мы постоянно принимаем участие в международных форумах и к нашему мнению прислушиваются.

– На Центрально-Азиатской гастроэнтерологической неделе – 2013 (г. Алматы) большое внимание было уделено эндоскопическим технологиям. А какие эндоскопические инновации в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения внедрены в Казахстане?

– Мы ежегодно проводим мастер-классы по эндоскопии с участием специалистов из России, Украины. В этом году на Гастронеделе-2013 был проведен мастер-класс по эндоУЗИ. Однако приобретенные знания так и остаются чисто теоретическими в связи с отсутствием в стране аппаратуры для эндоУЗИ. При заявке такой техники в лизинговые компании мы должны разработать технико-экономическое обоснование целесообразности ее приобретения. Но мы не можем этого сделать в связи с отсутствием данных процедур в перечне гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Получается «замкнутый круг» – аппаратура нужна, а приобрести ее невозможно…

– Ельдос Абдыкаликович, но получается, что эти мастер-классы носят теоретический характер? Ведь аппаратуры для эндоУЗИ в Алматы нет.

– К сожалению, пока это действительно так. И наши пациенты лишены возможности такого обследования. Поэтому проводимые мастер-классы подтверждают необходимость внедрения этой технологии в Казахстане. Без эндоУЗИ мы находимся в тяжелом положении. Надеюсь, что эта проблема скоро решится. Но на сегодня мы используем такие современные технологии, как NBI (узкоспектральную) эндоскопию.

– Что Вы можете сказать о видеокапсульной эндоскопии?

– Видеокапсульная эндоскопия – это технология неинвазивного исследования при помощи специальной капсулы со встроенной микровидеокамерой. Данный метод позволяет получить видеоинформацию на всем протяжении пищеварительного тракта и в этом его преимущества перед обычной эндоскопией, особенно в исследовании труднодоступных участков – тонкого

кишечника. Однако капсульная эндоскопия не позволяет проводить какие-либо манипуляции, в частности отбор биопсионного материала для морфологического исследования.

– Ельдос Абдыкаликович, каковы успехи в области клеточных технологий в отечественной гастроэнтерологии?

– В области гастроэнтерологии стволовые клетки могут быть использованы в целях замещения или регенерации тканей организма для восстановления функции печени, тонкой кишки, поджелудочной железы. Такие разработки в республике проводятся.

– Говоря о новых методах терапии, нельзя не коснуться вопросов медикаментозного лечения. Какие из новых препаратов для лечения заболеваний системы пищеварения Вы бы выделили? Есть ли уже разработанные (может применяемые за рубежом), но еще не зарегистрированные в МЗ РК препараты, выхода которых на отечественный рынок Вы ждете как гастроэнтеролог?

– Что касается методов терапии, в настоящее время мы параллельно с зарубежными учеными отрабатываем новые схемы антихеликобактерной эрадикационной терапии в зависимости от комбинации лекарственных средств, дозировки и продолжительности курса лечения.

Относительно новых препаратов, их появление на фармрынке позволит обеспечить более эффективное лечение таких трудноподдающихся терапии заболеваний, как болезнь Крона и язвенный колит – это биопрепараты нового поколения, разработать новые подходы в лечении распространенных патологических состояний, таких как гастропатии и энтеропатии, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, включая аспирин – это стимуляторы синтеза простагландинов. Такие препараты появились.

Но проблема в том, что процедура регистрации препаратов, в частности дженериков, несколько усложнена. Теряют время не только фармацевтические компании, упускаем время мы, врачи, в ожидании необходимых лекарственных средств.

– Существует тенденция к стандартизации диагностики и лечения. Используются утвержденные стандарты Минздрава, европейские рекомендации различных обществ, международные консенсусы. Насколько в рекомендациях учитываются индивидуальные особенности пациента: сочетанная патология, наличие нескольких заболеваний, по поводу которых пациент уже принимает лекарство в качестве базисной терапии и которые невозможно отменить, и многое другое?

– Действительно, при сочетанной патологии мы имеем дело с полиморбидными пациентами, т.е. пациентами, имеющими целый букет заболеваний, в основном это лица старших возрастных групп. Нередко они одновременно принимают более 10 препаратов, насколько это эффективно и безопасно, трудно ответить. По-видимому, здесь необходимы более гибкие подходы, требующие не стандартного (протокольного) лечения, а того, что называется «искусством врачевания».

Что касается индивидуализации, я согласен, но в госучреждениях мы обязаны четко следовать утвержденным стандартам лечения. Вопрос в другом: кто и когда их разрабатывал? Считаю, что их нужно периодически обновлять (в антихеликобактерной схеме до сих пор значатся блокаторы Н2-рецепторов гистамина, которые в международных рекомендациях давно не используются) и к разработке стандартов привлекать общественные профессиональные организации: Ассоциацию гастроэнтерологов, Ассоциацию гепатологов и другие. В последующем эти протоколы должны быть прорецензированы ведущими экспертами и обсуждены на симпозиумах, конференциях с привлечением широкого круга врачей. Это будет и прозрачно, и полезно.

И еще такой момент, если существуют международные стандарты, показавшие высокую эффективность и применяемые во многих странах, почему мы должны от них отказываться. Зачем изобретать велосипед?

– Чем чревато отсутствие единой терапевтической тактики и согласованных действий между врачами в лечении больных с сочетанными заболеваниями? Как же все-таки лечить пациентов с сочетанными заболеваниями?

– Методы единой врачебной тактики разрабатываются, но они должны носить согласованный характер. Это может быть консультирование различными специалистами и заочное согласованное назначение терапии.

Моя точка зрения – прежде всего необходимо устранить то заболевание, которое является наиболее проблемным и угрожает жизни пациента. После того как больного привели в состояние компенсации, нужно провести лечение или профилактику остальных заболеваний, т.е. не назначать единовременно большое количество препаратов.

Должен быть цельный подход, продуманность действий.

– Профессор П. Бэнкс еще в 80-е годы прошлого века говорил: «Лечение хронических панкреатитов иногда может вызвать чувство пессимизма не только

у пациентов, но даже и у врачей». Скажите, пожалуйста, насколько оптимистичны прогнозы в отношении хронического панкреатита сегодня?

– К этому я могу добавить слова знаменитого клинициста Рудольфа Гейденгайна: «…тот, кто занимается поджелудочной железой, оставит эту область исследования без сожаления и без больших достижений».

Почему он так высказывался? Дело в том, что поджелудочная железа – полифункциональный орган, принимающий участие в синтезе и экскреции гормонов, в процессах пищеварения, являясь основным поставщиком пищеварительных ферментов. А хронические панкреатиты – заболевания, которые очень сложно диагностировать. Если раньше опирались на клиническую составляющую, то сегодня врачи в постановке диагноза хронического панкреатита больше опираются на данные УЗИ, которое нередко имеет существенную субъективную составляющую, связанную с квалификацией специалиста, методикой обследования и качеством аппаратуры. Сегодня появились такие термины, как «стеатопанкреатит», «сахарный диабет 3 типа при хроническом панкреатите», «аутоиммунный панкреатит», что требует применения современных методов лабораторной диагностики, которые, к сожалению, малодоступны. Хронический панкреатит может приводить к развитию рака поджелудочной железы, диагностировать этот процесс необходимо как можно раньше. То есть в современной панкреатологии существуют серьезные проблемы, в связи с чем мы создали Клуб панкреатологов, в задачи которого входит доведение до практикующих врачей самой свежей информации в диагностике заболеваний поджелудочной железы, выборе тактики их лечения, а также постоянный обмен опытом.

– Ферментные препараты с активной рекламной поддержкой производителей транслируют по телевидению. Приходилось ли вам сталкиваться с бесконтрольным приемом ферментных препаратов, и каковы их последствия?

– В своей практике нам приходится достаточно часто встречаться с проблемой подбора по выбору препарата и его дозировке при назначении адекватной заместительной ферментной терапии. Необходимость в применении ферментов возникает наиболее часто при заболеваниях поджелудочной железы (в особенности сопровождающихся ее экзокринной недостаточностью). Больной с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов должен перед назначением ферментных препаратов иметь обоснованную причину выбора того или иного препарата и его дозы, что требует проведения исследования состояния продукции собственных ферментов, т.е. самостоятельный прием энзимопрепаратов без консультации с врачом нежелателен.

Но сегодня есть расстройства, которые рассматриваются как хронический панкреатит, но в действительности представляют собой другие патологические состояния, например синдром избыточного бактериального роста, т.е. изменения микробиоты кишечника, когда нет необходимости в полостных ферментах. Но увидев рекламу по телевидению, да еще с убедительным слоганом, люди охотно принимают ферментные препараты, а ведь это небезопасно. Такая реклама очень серьезно может отразиться на пациенте. Я не согласен с такой рекламой.

– По данным НИИОиР МЗ РК, ежегодно от рака умирает порядка 17000 человек, из которых 42% – лица трудоспособного возраста. Это обусловлено в значительной степени несовершенством первичной и вторичной профилактики, а также несвоевременной диагностикой и, как следствие, недостаточной эффективностью лечения. Ваше мнение?

– Абсолютно с этим согласен.

– Какова доля онкозаболеваний пищеварительных органов в общей структуре онкологической смертности в Казахстане и что предпринимается для разрешения проблем, связанных с данными заболеваниями?

– Наиболее часто встречающимися злокачественными новообразованиями среди населения республики по статистике являются рак молочной железы, рак легкого, рак кожи.

На самом деле самой распространенной причиной смерти в области онкологии являются опухоли желудочно-кишечного тракта, которые искусственно разделены на несколько видов, например, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, колоректальный рак, но это же единый желудочно-кишечный тракт, разница лишь в локализации опухоли. Если суммировать всю смертность от опухолей желудочно-кишечного тракта, то она с большим отрывом от злокачественных опухолей других органов будет на первом месте.

В настоящее время в республике проводится скрининг колоректального рака, рака желудка. Однако, алгоритм проведения скрининговых эндоскопических исследований не совсем корректен. В ходе эндоскопического скрининга определяются различные патологические изменения слизистой ЖКТ – метаплазия, дисплазия, полипы, подслизистые образования. Подход, который применяется в настоящее время, учитывает наличие только злокачественных изменений. Нет конкретных рекомендаций по диспансеризации пациентов с предопухолевыми изменениями, сроках эндоскопического наблюдения. Во всем мире основным направлением скрининга является обнаружение предопухолевой патологии и ее эндоскопическое

лечение. Мы же не можем выполнять удаление таких образований через эндоскоп, так как у нас нет эндоУЗИ, нет инструментария, нет этих операций в перечне гарантированного объема. Так и остается пациент с предопухолевыми изменениями один на один со своей болезнью. Считаю подход не совсем правильным – предлагается проводить скрининг, когда уже имеется злокачественное образование, то есть рак на запущенной стадии. И будет ли эта программа направлена на понижение смертности, я сомневаюсь. Мое мнение, что гастроэнтерология – это предонкология по существу. Необходим поиск потенциально предраковых заболеваний.

Например, если лечить пищевод Барретта (предраковое заболевание пищевода), можно предупредить развитие рака. Инфицированность H. pylori увеличивает риск развития рака желудка примерно в шесть раз. Уничтожив H. pylori, можно предотвратить рак желудка. Необходимо внедрять неинвазивные тесты для своевременного выявления HP-инфекции, провести тотальное тестирование H. pylori. Кроме того, необходимо обращать внимание на наличие рака желудка в анамнезе у близких родственников. Необходимо обследование на наличие H. pylori, поскольку внутрисемейная передача этой бактерии широко распространена.

В Японии при эндоскопическом лечении раннего рака желудка пятилетняя выживаемость составляет 98%, в то время как в Казахстане всего лишь 36%. Акцент надо перенести на предопухолевые заболевания, тогда мы предупредим рак и затратим меньше средств на лечение. В Японии сигмоскопию делают всем людям старше 50 лет. И таких примеров много.

– Многие заболевания органов пищеварения протекают бессимптомно, и часто человек даже не подозревает о наличии той или иной патологии (например, о присутствии Helicobacter pylori в желудке). На Ваш взгляд, насколько эффективна ПМСП в поликлиниках? Не означает ли, что постулат о солидарной ответственности, провозглашенный в программе «Саламатты Қазақстан», дает возможность врачу перенести всю ответственность за здоровье на плечи пациента?

– Да, многие заболевания протекают скрыто, и сам пациент начинает беспокоиться, когда начинает, например, немотивированно худеть или нарастает анемия, наблюдается ускорение СОЭ или появляются иные признаки неблагополучия.

В отношении солидарной ответственности – должна быть соответствующая культура со стороны пациента.

В настоящее время нами создана Казахстанская Ассоциация «Здоровье народа» (КАЗНа), в рамках которой мы разрабатываем Программу по обучению населения культуре питания, физической культуре. Очень отрадно, что есть волонтеры из числа студентов, пенсионеров, которые готовы помочь нам донести информацию до населения. Мы стараемся привлечь к этой программе известных людей, ведущих здоровый образ жизни. Мне кажется, что это очень хороший пример для подражания.

В Программе по культуре питания будет отражена система по оздоровительному питанию для пациентов с рисками по различным заболеваниям (артериальной гипертензии, ожирению, сахарному диабету, остеопорозу и др.). За основу мы хотим взять японскую систему FOSHU (food for specific health use), где будут использованы продукты, продлевающие жизнь и предупреждающие болезни. Это продукты, которые содержат необходимые количества пищевых волокон, жирных кислот семейства омега-3 и омега-6, альфа-липоевую кислоту, продукты, содержащие пробиотики, пребиотики, макро- и микроэлементы и другие оздоровительные ингредиенты (бифидобактерии, кальций, а также соевые белки).

Благодаря оздоровительному питанию будет сделан серьезный шаг в плане оздоровления.

В отношении физической нагрузки, хотелось бы видеть наших соотечественников на велосипедах, совершающих пробежки и пешие прогулки, разминающихся в парках и скверах. И особое внимание уделить пожилым людям, создать группы здоровья для пенсионеров, где будет проводиться гимнастика при различных возрастзависимых заболеваниях.

К тому же будет решен и психологический фактор по аналогии с зарубежными клубами: группы по интересам – «патологиям», где наши пожилые люди смогут не только оздоравливаться, но и общаться. Ведь для них дефицит общения является серьезной психологической проблемой.

– По данным Казахской академии питания, в республике железодефицитной анемией страдают 44,9% детей в возрасте 6–14 лет. В структуре заболеваемости детей болезни органов пищеварения и обмена веществ занимают одно из первых мест. С чем это связано?

– ЖДА в определенной степени взаимосвязана с HP-инфекцией. Необходимо обследование и при необходимости эрадикационная терапия, затем повторное обследование на предмет нормализации уровня гемоглобина без препаратов железа.

– Как вы оцениваете питание школьников в образовательных учреждениях, насколько оно рационально, сбалансировано и безопасно?

– В школах не продумана система питания и наша подрастающее поколение отдает предпочтение фаст-фудам. Незнание и пренебрежение к вопросам грамотного питания приводит к развитию различ-

ных обменных заболеваний, болезней органов пищеварения. Очень важно обращать внимание на формирование и воспитание рациональных пищевых привычек с раннего возраста, чтобы в зрелом возрасте проблем со здоровьем, связанных с питанием, у человека уже не возникало.

Конечно, многое зависит не только от школы, но и от семьи – необходимо прививать культуру питания. Дети стараются подражать взрослым, значит нужно самим правильно питаться.

– Есть ли у нас общественные организации, оказывающие поддержку больным, страдающим целиакией, лактазной недостаточностью (консультации по вопросам питания, образу жизни, обучению, оказанию первой помощи и т.д.)?

– Это важный вопрос. У нас нет таких организаций, и Вы натолкнули меня на мысль, что наша Ассоциация должна заняться этой проблемой.

– Возможно ли на ранних этапах диагностировать аутоиммунные заболевания органов пищеварения?

– Возникший аутоиммунный процесс, как правило, носит хронический характер и приводит к долговременному повреждению тканей, поскольку аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. Мы чаще имеем дело с болезнью Крона, аутоиммунным гепатитом. Сегодня, на ранних этапах эти заболевания диагностировать возможно. Есть специальные тесты на антитела.

– Ельдос Абдыкаликович, на Ваш взгляд, не утратили ли актуальность выдержки из «Салернского кодекса здоровья»:

«Если ты хочешь здоровье вернуть
и не ведать болезней,
тягость забот отгони
и считай недостойным сердиться.
Скромно обедай, о винах забудь.
Не сочти бесполезным бодрствовать
после еды, полуденного сна избегая...
Пусть будут врачами твоими трое:
веселый характер, душевный покой
и умеренность в пище»?

– Абсолютно согласен.

– Возвращаясь к Гастронеделе-2013. Во время перерыва я случайно стала свидетелем активно обсуждаемого гостями конференции вопроса о целебных свойствах саумала. Как вы считаете, действительно ли саумал обладает терапевтической активностью?

– Саумал – это незаквашенное кобылье молоко. В мире существует только три вида альбуминового молока: женское грудное, кобылье и ослиное. Остальные виды молока – казеиновые. Казеиновое молоко труднее переваривается. Новорожденных детей, когда есть необходимость заменить грудное молоко, кормят саумалом.

Взрослым назначают саумал с лечебной целью, когда организм истощен (белки в виде полипептидов легко усваиваются).

Тем, кто не переносит молоко (с лактазной непереносимостью) я порекомендовал бы кумыс.

Кумыс – кисломолочный напиток, источник полноценного белка, кальция, витаминов. В созревшем кумысе содержатся молочнокислые бактерии. Наш организм на 3,5 кг состоит из микробиоты, которая находятся в кишечнике и имеет чрезвычайно важное значение. Микробиота кишечника, представляющая собой совокупность видов различных микроорганизмов, обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов. Фактически обмен веществ обеспечивается не только работой ферментов, кодируемых геномом собственно макроорганизма, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов. Так что кумыс полезен не только для профилактики остеопороза, заболеваний желудочно-кишечного тракта, но и помогает в повышении защитных функций организма.

– Ельдос Абдыкаликович, что еще предстоит сделать для улучшения гастроэнтерологической службы в нашей стране?

– Хотелось бы, чтобы гастроэнтерологическая служба в полной мере оказывала помощь жителям нашей республики. Не секрет, что зачастую в поликлиниках простаивает дорогостоящая аппаратура, потому что некому на ней работать. В рамках Национальной онкологический программы в РК медицинские организации ПМСП получили большое количество современной видеоэндоскопической техники, однако в поликлиниках работают как правило врачи-совместители, либо доктора с небольшим практическим опытом.

Считаю, в крупных мегаполисах, например в Алматы необходимо создавать Эндоскопические центры, где будет сосредоточена самая современная аппаратура, будут работать высококвалифицированные специалисты, молодые специалисты, которые будут учиться у опытных коллег. Это позволит охватить большой контингент населения, проводить консилиумы всего эндоскопического центра в трудных случаях, внедрять самые современные технологии.

Необходима грамотная централизация, как это делается во всем цивилизованном мире.

Создавать общественные объединения и клубы (о которых мы ранее говорили) с акцентом на профилактику заболеваний органов пищеварения.

Спасибо за беседу.

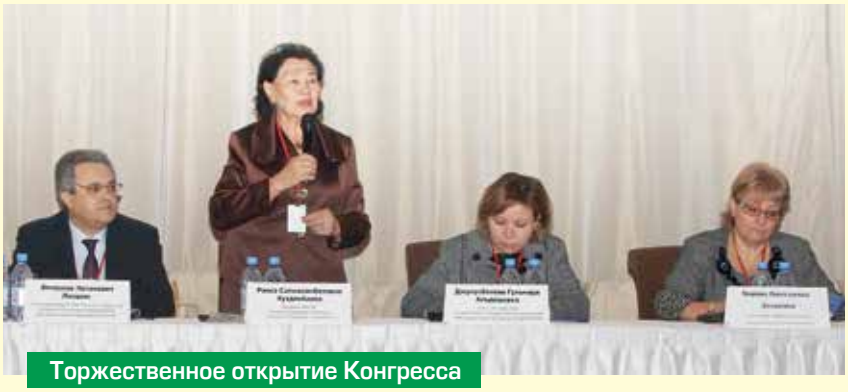
Беседовала Айгуль Рахметова

«Человек и Лекарство – Казахстан»: Конгресс во благо пациента!

30–31 октября 2013 года VI Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» вновь собрал в Алматы более двух тысяч казахстанских врачей и зарубежных коллег для обсуждения актуальных медицинских проблем и решения насущных вопросов в ходе проведения специальных симпозиумов, мастер-классов и круглых столов. Интеграция современных научных знаний и клинической практики – есть одновременно платформа и цель проведения конгресса.

Организаторами конгресса выступили АГИУВ, Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК, Ассоциация международных производителей в РК при содействии генерального спонсора – фармацевтической компании SANOFI и поддержке компаний ARTERIUM и Takeda.

За прошедшие годы Конгресс стал заметным событием в медицинской и общественной жизни нашей страны, престижным медицинским форумом, вносящим значительный вклад в развитие и популяризацию в Казахстане достижений современной медицины, важнейшим элементом непрерывного профессионального образования.



Торжественное открытие Конгресса

Высокий научный и образовательный уровень Конгрессу обеспечило участие ведущих казахстанских и зарубежных ученых, клиницистов, педагогов и представителей государственных органов здравоохранения. Многогранная научная программа Конгресса сформирована на междисциплинарной основе. Формат проведения Конгресса изменился: впервые проводились круглые столы и мастер-классы, где разговор шел о практических вопросах терапии при лечении сердечно-сосудистых патологий, ХОБЛ, коррекции нарушений микрофлоры кишечника, гастроэнтерологических заболеваниях и рака желудка, рациональной фармакотерапии, гриппа и ОРВИ, СД, качества жизни пациентов с эпилепсией.

Участие в форуме специалистов различных сфер медицины: терапев-

тов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов и т.д. свидетельствовало о понимании важности мультидисциплинарного подхода к лечению основных заболеваний человека. Внедрение современных технологий диагностики, профилактики и лечения позволит значительно повысить эффективность медицинской помощи больным.

В работе Конгресса приняли участие врачи из всех регионов Республики Казахстан, стран дальнего и ближнего зарубежья.

Академик Р.С. Кузденбаева, почетный президент Конгресса поздравила делегатов с очередным ежегодным Форумом, объединившим ведущих отечественных и зарубежных ученых и клиницистов. Раиса Салмагамбетовна отметила, что, несмотря на успехи развития фармацевтического производства, не существует препаратов без побочного действия и призвала врачей при назначении ЛС тщательно взвешивать соотношение «польза-риск».

– В Министерстве здравоохранения Республики Казахстан зарегистрировано более 7 тысяч препаратов, многие из них биосимиляры. Необходимо, чтобы на казахстанском фармацевтическом рынке присутствовали только качественные препараты, произведенные в условиях GMP. В связи с увеличивающимся объемом лекарственных средств возрастает и проблема их безопасного, рационального применения. Не существует препаратов без побочного действия. Дорогие коллеги, перед назначением внимательно читайте инструкцию по применению, в случае проявления побочного эффекта заполняйте «желтые карты» и присылайте к нам в Фармакологический комитет «Центра экспертизы лекарственных средств». Еще раз призываю, не забывайте основной постулат медицины «НЕ НАВРЕДИ!». На первом месте должен быть ПАЦИЕНТ! Обратите внимание на журнал «Человек и Лекарство», в нем вы найдете не только сведения о препаратах, но и новую информацию по научно-практическим разработкам ведущих экспертов различных сфер медицины, – подчеркнула она.

Акад. Кузденбаева Р.С., Phil Maddison – Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Джунусбекова Г.А. – д.м.н., НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК (Казахстан)

Мычка В.Б. – проф., член рабочей группы «Сердце и гипертония» Европейского общества кардиологов (Россия)

Член-корреспондент НАН РК В.Н. Локшин, Президент Ассоциации международных фармацевтических производителей в приветственной речи подчеркнул, что Конгресс – это возможность специалистам, клиницистам, ученым ознакомиться с последними достижениями мирового и отечественного здравоохранения, получить новейшую информацию, что способствует повышению качества оказания медицинской помощи населению. В настоящее время фармацевтический рынок перенасыщен лекарственными средствами: если в Казахстане их более 7 тысяч, то в России 11 тысяч наименований. Сегодня как никогда актуальна проблема полипрагмазии. Медицина будущего – это таргетная терапия, персонализированная, врачи при назначении лекарственных средств пациентам должны идти не на поводу фармкомпаний, а должны соблюдать интересы больного.

Научная программа Конгресса была очень насыщенной.

На форуме обсуждены важнейшие достижения медицинской науки в мире, новые направления в исследованиях, применении передовых медицинских технологий в диагностике, лечении и профилактике основных заболеваний человека.

Мастер-классы, проведенные д.м.н. Г.А. Джунусбековой, заместителем директора НИИКиВБ МЗ РК (г. Алматы, РК), профессором В.Б. Мычка, членом рабочей группы «Сердце и гипертония» Европейского общества кардиологов (г. Москва, РФ), профессором М.Н. Долженко, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика (Украина), были посвящены ознакомлению с Новыми рекомендациями (2013 г.) по лечению АГ.

15 июня 2013 года в рамках конгресса Европейского общества гипертензии (ESH) в Милане были представлены новые рекомендации ESH и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению артери-

альной гипертензии (АГ).

Спикеры подчеркнули, что определение и классификация АГ по уровням АД не претерпели изменений, поскольку они позволяют унифицировать подходы к терапии. Однако следует учитывать, что у АД – линейная, а не ступенчатая независимая взаимосвязь с риском развития церебральных инсультов, смерти, инфарктов миокарда и терминальных заболеваний почек, причем риск увеличивается при САД более 110-115 мм рт.ст. и ДАД более 70-75 мм рт.ст., а не с «высоким нормальным» АД, как полагали ранее.

Достаточно сложно провести грань между «нормальным» АД и гипертензией. В рекомендациях ESH/ESC 2013 гипертензия определяется как повышение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД>90 мм рт.ст. у взрослых независимо от возраста. Определение гипертензии у детей дано в специальном руководстве.

В подходах к лечению изменились рекомендации по началу антигипертензивной терапии, уровню целевого АД, либерализован подход к выбору начальной монотерапии, пересмотрена схема приоритетных комбинаций антигипертензивных препаратов, предложен новый алгоритм для достижения контроля АД и длительного лечения, расширены рекомендации по терапии АГ в различных клинических ситуациях, в том числе у пожилых больных и у пациентов с резистентной АГ.

Серьезное внимание было уделено одной из сложных проблем здравоохранения – современной стратегии ведения больных с высоким сердечно-сосудистым риском, ХСН и дисфункцией ЛЖ, АГ.

Распространенность ХСН увеличивается во многих странах. Согласно эпидемиологическим и статистическим данным, до 80% летальных исходов при ХСН ассоциируются с кардиальными причинами, что свидетельствует об актуальности усовершенствования существующих подходов к лечению и профилактике ХСН.

О новых подходах к улучшению клинического прогноза больных с ХСН рассказал руководитель отдела

Воронков Л.Г. – проф., Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско (Украина)

Долженко М.Н. – проф., НМАПО им. П.Л. Шупика (Украина)

Кайшибаева Г.С. – кафедра неврологии АГИУВ, Кузина Л.А. – Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева (Казахстан)

сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, д.м.н., профессор Л.Г. Воронков.

Одной из важнейших целей лечения ХСН является обеспечение надлежащего уровня качества жизни больного. В настоящее время разработан алгоритм терапии пациентов с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка, базирующийся на значительном массиве данных доказательной медицины, полученных в результате масштабных многоцентровых плацебо контролируемых исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность симптоматических препаратов (петлевые и тиазидные диуретики, сердечные гликозиды), и улучшающих выживаемость пациентов (нейрогуморальные антагонисты).

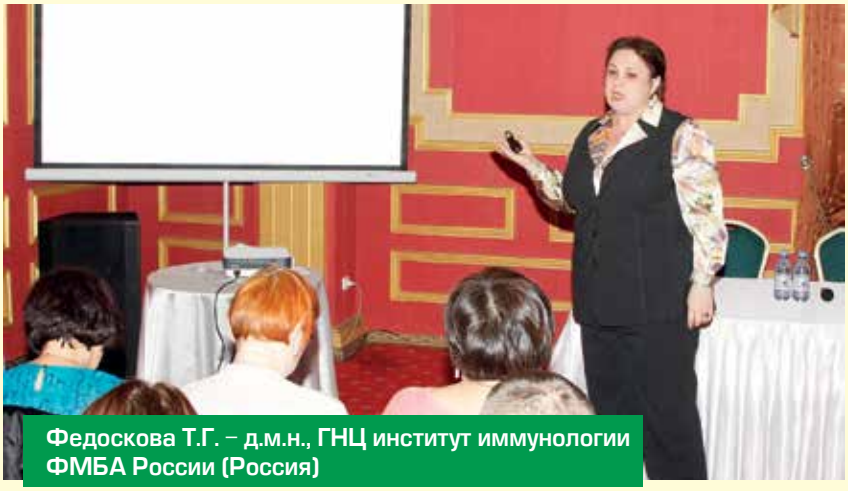
Профессор Ю.П. Успенский, ведущий гастроэнтеролог из СПГМА им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, РФ) провел круглый стол «Рак и Helicobacter pylori», на котором были представлены не только рекомендации IV Маастрихтского консенсуса по эрадикации инфекции H. pylori, но и разработанная и успешно применяемая схема лечения хеликобактериоза в клиниках Санкт-Петербурга.

Модератор отметил, что в рекомендациях IV Маастрихта говорится о том, что если у близких родственников в анамнезе был рак желудка, то необходимо мониторировать наличие H. pylori, поскольку внутрисемейная передача этой бактерии более широко распространена, чем ее передача в обществе.

Как предупредить рак желудка? «Необходимо своевременно обращать внимание на симптомы тревоги», – считает профессор Д.С. Нугманова (КазНМУ, г. Алматы).

Доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов, директор НИИ антимикробной химиотерапии

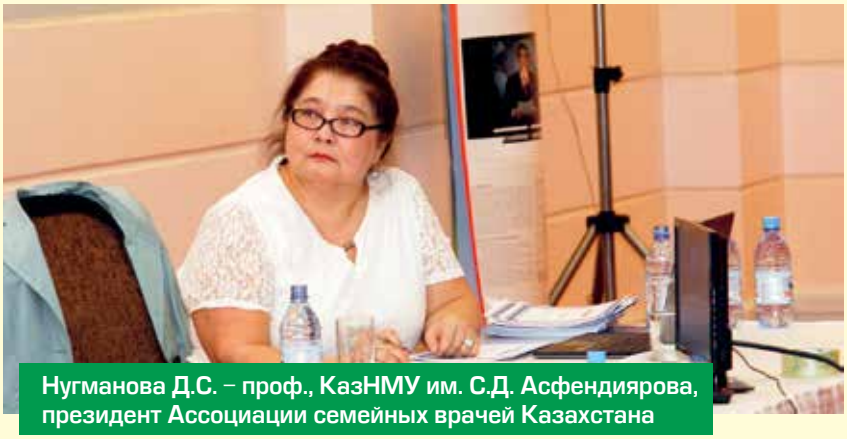
Козлов Р.С. – проф., НИИ антимикробной химиотерапии (Россия)


Федоскова Т.Г. – д.м.н., ГНЦ институт иммунологии ФМБА России (Россия)

ГБОУ ВПО СГМА МЗ РФ, Президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (г. Смоленск, РФ) обратил особое внимание участников конгресса на рациональную антибактериальную терапию.

Современные данные мировой статистики показывают, что нежелательные явления, возникающие при использовании антибактериальных препаратов, – одна из основных проблем безопасности противомикробной терапии. В США, например, они составляют значительную часть (около 20%) всех токсических лекарственных поражений, при этом около 80% случаев связаны с аллергическими реакциями. Несмотря на то что большинство нежелательных эффектов протекают нетяжело и исчезают вскоре после уменьшения дозы или отмены препарата, некоторые из них могут приводить к серьезным и даже смертельным исходам. Выявление и понимание основных механизмов нежелательных эффектов имеет решающее значение для их своевременного клинического распознавания, раннего эффективного лечения и профилактики.

Сложившаяся ситуация еще более ухудшается в условиях нерационального использования антибактериальных средств у детей, при котором к опасности развития антибиотикорезистентности присоединяется еще и возможность возникновения нежелательных эффектов. Так, пациенты, получавшие неправильно назначенный стартовый антибиотик, имели значительно больший риск развития не только нежелательных явлений, но и летальных исходов.


Нугманова Д.С. – проф., КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, президент Ассоциации семейных врачей Казахстана

Комментируя последнюю редакцию Руководства по лечению детей, госпитализированных по поводу внебольничных пневмоний в США, профессор А.Е. Абатуров, заведующий кафедрой факультетской терапии и медицинской генетики Днепропетровского ГМА указал, что предотвратить данную опасность можно только путем уменьшения нерационального использования цефалоспоринов 3-го поколения при лечении внебольничных инфекций органов дыхания и применения в качестве стартовых противомикробных средств аминопенициллинов, что снизило бы не только частоту нежелательных явлений, но и количество неблагоприятных исходов. Данные рекомендации полностью соответствуют и Национальным протоколам Украины, в которых порядок назначаемых антибиотиков представлен в строгой ранжированной последовательности.

Поддержала украинского коллегу профессор Т.Г. Федоскова из Москвы (ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии ФМБА», РФ): «Педиатр, назначающий противомикробную терапию, должен учитывать, что каждое назначение антибактериального препарата представляет собой баланс между пользой и риском причинения вреда пациенту. Например, новорожденные, которые получали антибиотики, имели более высокий риск развития некротического энтероколита и смертельных исходов, при этом каждый дополнительный день лечения увеличивал вероятность их возникновения».

Основные риски, связанные с антибактериальной терапией, хорошо известны и включают в себя развитие реакций гиперчувствительности, нарушение состава нормальной микрофлоры макроорганизма, системное токсическое действие лекарств. Вполне естественно, что врач, назначающий антибиотики, стремится предостеречь пациента от подобных негативных сценариев, реализуя это желание путем дополнительного

«профилактического» назначения различных медикаментов, способных, по его мнению, предотвратить большинство нежелательных явлений, назначая пробиотики.

В многочисленных докладах, представленных на круглых столах, мастер-классах, научных симпозиумах «Пробиотики в терапии дисбиоза кишечника» (А.К. Жангабылов, КРМУ, г. Алматы), «Дисбиоз кишечника и антибиотико-ассоциированная диарея: проблемы эффективного лечения» (Ю.П. Успенский, СПГМА, г. Санкт-Петербург), «Антихеликобактерная терапия и антибиотико-ассоциированная диарея у детей» (Л.М. Карсыбекова, НЦПиДХ, г. Алматы), «Антибиотико-ассоциированные диареи у детей: особенности течения и лечения» (Л.Н. Мазанкова, ГЩУДПО РМПАПО, г. Москва), «Антибиотико-ассоциированная диарея в клинической практике: гастроэнтерологические и общие аспекты профилактики и лечения» (Г.А. Анохина, НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев), «Современные подходы в лечении HP-инфекции: Маастрихт IV, роль пробиотика» (Р.Р. Бектаева, Медуниверситет, г. Астана), показаны различные эффекты пробиотиков при желудочно-кишечных и экстракишечных нарушениях, включая антибиотико-ассоциированную диарею, воспалительную болезнь кишечника, синдром раздраженного кишечника, хеликобактерную инфекцию и т.д.

В целом, в представленных сообщениях акцент сделан на доказательную базу эффективности пробиотиков для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы.

О взаимосвязи дисбиоза с развитием заболеваний желудочно-кишечного тракта, соединительной ткани, сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной систем, аллергических реакций, онкологических болезней и др. известно давно. А какие метагеномные исследования в области изучения микробиоты человека проводятся сегодня? Каково взаимное влияние микрофлоры организма и развитие патологии в разрезе генетических аспектов?

Аверьянов А.В. – проф., ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи (Россия)

Куанова Л.Б. – проф., кафедра неврологии, Медицинский университет Астана (Казахстан)

Жангабылов А.К. – проф., Президент Евразийской ассоциации гастроэнтерологов (Казахстан)

Пальгова Л.К. – проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Россия)

К чему приводят факторы агрессии кишечного дисбиоза и каковы пути коррекции дисбиоза? Об этом рассказала профессор Л.К. Пальгова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, РФ) в презентации «Кишечная микрофлора в различных клинических состояниях: факторы защиты и факторы агрессии».

Проблема хронических поражений печени является одной из основных и сложных в гастроэнтерологии. Хронические гепатиты включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии.

В последние годы широкое распространение получили модифицированные (пегилированные) интерфероны-альфа, которые обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет вводить их 1 раз в неделю, а также синтетические аналоги нуклеозидов, оказывающие противовирусный и иммунномодулирующий эффект. Об опыте применения данных препаратов в ведении больного с хроническим вирусным гепатитом В и С поделилась профессор Г.М. Курманова (КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы).

В течение последнего десятилетия эксперты во всем мире отмечают устойчивую тенденцию к росту числа случаев развития сахарного диабета 2 типа, являющегося, прежде всего, фактором риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, несмотря на активное изучение проблемы, регулярное обновление международных и национальных рекомендаций по ведению пациентов, а также широкий спектр возможностей медикаментозной терапии, эффективное и безопасное лечение сахарного диабета 2 типа по-прежнему остается актуальной задачей современной эндокринологии.

Интенсивная сахароснижающая терапия чаще, чем стандартная снижает частоту возникновения и прогрессирования микрососудистых и

неврологических осложнений, способствует некоторому снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. А насколько безопасна интенсивная терапия при СД 2 типа? Как правильно подобрать препарат? Ответы на эти вопросы наши доктора смогли получить на мастер-классах, проведенных профессорами М.Г. Павловой (МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва) и Р.Б. Базарбековой (АГИУВ, г. Алматы).

Проблема своевременной и адекватной патогенетической терапии некоторых тяжелых широко распространенных неврологических

Бектаева Р.Р. – проф., президент Национальной ассоциации гастроэнтерологов РК (Казахстан)

Воробьев П.А. – проф., ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Россия)

заболеваний, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации больного вследствие нарушения двигательных и когнитивных функций, является важнейшей в клинической неврологии. Возможности повышения эффективности лечения таких заболеваний и реабилитации пациентов рассматривались в ходе научного симпозиума «Сосудистые когнитивные нарушения. Депрессии и тревожные расстройства в неврологии».

Участники симпозиума активно обсуждали проблемы эпилепсии, так как эпилепсия – распространенное неврологическое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпилептическими приступами, и является не отдельным диагнозом, а симптомом, причины которого разнообразны. Основными же принципами эффективности противоэпилептической терапии являются максимальный контроль над приступами, минимальные побочные

Кушниренко С.В. – д.м.н., НМАПО им. П.Л. Шупика (Украина)

эффекты и оптимальное качество жизни.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Медуниверситета (г. Астана) Л.Б. Куанова познакомила участников симпозиума с современными стандартами ведения больных эпилепсией.

Сегодня во всем мире наиболее перспективной признана монотерапия, подразумевающая назначение одного противоэпилептического препарата, применять который нужно от двух до пяти лет. Однако в случае неполного купирования приступов необходимо использование комбинированного, дополнительного лечения. Главное, чтобы была преемственность назначения препаратов. Спикер пришла к выводу, что необходимо внедрять современные, основанные на принципах доказательной медицины стандарты лечения, предусматривающие использование современных препаратов, а также особый подход к лечению разных категорий больных с эпилепсией – пожилых людей, женщин, детей.

Несомненным достоинством Конгресса стало проведение широкой образовательной программы – семинара по Фармаконадзору и мониторингу безопасности ЛС в свете современных требований, знакомство с новыми рекомендациями ATS/ERS по профилактике и лечению обострений ХОБЛ и т.д.

Традиционно Конгресс сопровождала Выставка современных лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

Курманова Г.М. – проф., КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан)

Участники Конгресса пришли к единодушному мнению, что успех лечения любого заболевания зависит как от степени профессионализма врача, так и от ассортимента и правильного выбора лекарственных средств.

Прошедший Конгресс предоставил возможность практикующим врачам и научным работникам обсудить актуальные проблемы разных областей медицинской науки и практики, и представить современные подходы к их решению. Активные дискуссии, сопровождавшие большинство круглых столов, продемонстрировали заинтересованность аудитории относительно обсуждаемых вопросов и высокий профессионализм специалистов здравоохранения, что не может не вселять надежду – отечественная медицина движется в правильном направлении.

Подготовила
Айгуль Рахметова

Антибиотико-ассоциированная диарея в клинической практике: гастроэнтерологические и общие аспекты профилактики и лечения

В рамках VI Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» провела мастер-класс Анохина Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика (Киев).

В начале XX века И.И. Мечников в работе «Этюды оптимизма» писал: «Духовное и физическое здоровье человека в значительной мере определяется многочисленными ассоциациями микробных организмов, населяющих его кишечник».

Последующие открытия в этой области полностью подтвердили слова великого ученого, объяснив механизмы действия симбиотных бактерий на здоровье человека.

Современное определение гласит: «Нормальная микрофлора (эубиоз) – это качественное и количественное разнообразие микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для здоровья человека».

Действительно, роль нормальной микрофлоры кишечника огромна, поскольку она выполняет следующие функции:

- создает кислую среду (pH среды толстой кишки до 5.3-5.8), что препятствует размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника;
- способствует ферментативному перевариванию пищевых ингредиентов (бифидо- и лактобактерии, эубактерии, бактероиды усиливают гидролиз белков, омыляют жиры, сбраживают углеводы, растворяют клетчатку);
- выполняет витаминообразующую функцию (эшерихии, бифидо- и эубактерии участвуют в синтезе и всасывании витаминов К, группы В, фолиевой и никотиновой кислоты);
- участвует в синтетической, пищеварительной и детоксицирующей функциях кишечника (бифидо- и лактобактерии уменьшают проницаемость сосудистых тканевых барьеров для токсинов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, препятствуют проникновению бактерий во внутренние органы и кровь);
- повышает иммунологическую резистентность организма (бифидо- и лактобактерии стимулируют функцию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов, увеличивают уровень комплемента, активность лизоцима);
- усиливает физиологическую активность ЖКТ, в частности, перистальтику кишечника;
- стимулирует синтез биологически активных веществ, положительно влияющих на функ-

цию ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, кроветворения;

- играет важную роль в конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот. В толстой кишке при участии бактерий происходит превращение холестерина в стерин копростанол, который не всасывается. С помощью микрофлоры кишечника происходит также гидролиз молекулы холестерина. Под влиянием ферментов микрофлоры происходят изменения желчных кислот: деконъюгация, преобразование первичных желчных кислот в кетопроизводные холановой кислоты. В норме около 80-90% желчных кислот реабсорбируется, остальная их часть выделяется с калом. Присутствие желчных кислот в толстом кишечнике замедляет всасывание воды. Деятельность микрофлоры способствует нормальному формированию кала.

Таким образом, функционально-морфологическое состояние кишечника в значительной мере зависит от состава его микрофлоры.

В кишечнике человека находится 500 видов микробов, общее количество которых достигает 1014, что на порядок выше общей численности клеточного состава человеческого организма.

Часть микроорганизмов благодаря адгезивным свойствам плотно связана с внутренней поверхностью кишечника, общая площадь которого составляет около 200 м^2. Другая часть сосредоточена в просвете кишечника.

Каждому отделу ЖКТ свойствен свой, относительно постоянный состав микробных ассоциаций и у здорового человека он достаточно стабилен.

В желудке и 12 ПК присутствуют молочнокислые бактерии, стрептококки, энтерококки.

Концентрация пристеночной микрофлоры тощей кишки составляет 1011 кл/г, что на 6 порядков выше, чем в ее полости. Плотность заселения стенки кишечника в дистальном направлении меняется мало: в подвздошной кишке она в 2 раза меньше, а в толстой в 1,5 раза больше, чем в тощей. Пристеночная микрофлора оказывается существенно более концентрированной, чем просветная.

В ободочной кишке концентрация микробов по порядку величины соответствует таковой в ее содержимом, а их видовой состав – известным представлениям о компонентах кишечной микрофлоры.

Почти 50% биомассы пристеночной микрофлоры составляют актиномицеты, занимающие, как известно, промежуточное положение между бактериями и грибами. Около 25% микробной флоры представлено аэробными кокками (стафилококки, стрептококки, энтерококки и коринеформные бактерии). Число бифидо- и лактобацилл колеблется в пределах от 20 до 30%. Другие анаэробы (пептострептококки, бактероиды, клостридии, пропионобактерии) составляют около 10% в тонкой и до 20% в толстой кишке. На долю энтеробактерий приходится 1% от суммарной микрофлоры слизистой оболочки.

В толстой кишке концентрация микробов по порядку величины соответствует таковой в ее содержимом. До 90-95% микробов толстой кишки составляют анаэробы (бифидобактерии и бактероиды) и только 5-10% всех бактерий составляет строгая аэробная и факультативная флора (молочно-кислые и кишечные палочки, энтерококки, стафилококки, грибы).

Состав микрофлоры в биопленке кишечника может измениться под воздействием различных ятрогенных факторов: медикаментозная терапия (антибактериальные, антигистаминные, гормональные, слабительные, желчегонные и другие препараты), нерациональные диеты, хирургические вмешательства, травмы, ожоги, стрессы, радиационное облучение.

Нарушение состава микробной флоры приводит к снижению сопротивляемости организма кишечным инфекциям и развивается дисбактериоз (качественное и количественное изменение нормальной микрофлоры в сторону снижения содержания резидентной кишечной флоры, и увеличения патогенной).

Возникает вопрос о физиологической целесообразности такой тесной связи между микроорганизмами кишечника и человека в целом: «Кто в доме хозяин?».

Наиболее выраженное отрицательное влияние на нормальную микрофлору кишечника оказывают антибиотики. В результате массивной антибактериальной терапии может развиться антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Частота развития ААД составляет 5-30% в зависимости от антибактериального препарата. ААД могут протекать в различных формах – от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного колита.

Почему нужно лечить даже незначительный дисбактериоз?

Во-первых, необходимость терапии обусловлена тем, что острые кишечные инфекции в 30% случаев переходят в хроническую форму, а во-вторых, последствия нелеченого дисбактериоза для ЖКТ очень серьезные. Вот некоторые из них: интоксикация продуктами метаболизма условно-патогенной микрофлоры, снижение детоксикационной функции печени, аллергические реакции, пищевая непереносимость, нарушение проницаемости СО кишечника, подавление регенерации СО, перистальтики, синдром мальабсорбции, провокация развития опухолевых заболеваний,

нарушение психоэмоционального состояния больного.

Одним из последствий кишечного дисбиоза является синдром повышенной кишечной проницаемости.

Синдром повышенной кишечной проницаемости в западном мире так и обозначен: «leaky gut syndrome» (LGS) – «синдром дырявой кишки».

В норме переход крупных молекул осуществляется через кишечную клетку (трансцитоз). При повышенной кишечной проницаемости вирусы, бактерии, токсины, содержимое кишечной полости проникают в кровоток.

Если повышенная кишечная проницаемость существует длительное время, защитный барьер печени «пробивается». И вирусы, бактерии, грибы, другие паразиты проникают в системный кровоток и заселяют различные органы и ткани организма. А кишечные токсины, которых известно около нескольких десятков, способствуют интоксикации организма.

При повышенной кишечной проницаемости могут наблюдаться следующие симптомы и состояния:

- хроническая усталость, повышенная утомляемость, чувство общего недомогания;
- нарушения сна, мигрени и другие головные боли;
- эмоциональная нестабильность, раздражительность, агрессивность, склонность к депрессивным реакциям;
- снижение интеллектуальных функций, ослабление памяти и др. («туман в голове»);
- у детей – гиперактивность с расстройствами внимания;
- дискомфорт в животе: чувство тяжести, распирания после приема пищи, спазмы, повышенное газообразование, склонность к запорам/поносам, синдром раздраженного кишечника, хронические энтероколиты;
- нарушение функции печени, дискинезия желчевыводящих путей, желчно-каменная болезнь, недостаточность поджелудочной железы;
- кожные проблемы: угри, различные высыпания, зуд, общий нездоровый вид, герпетиформный дерматит, экзема, псориаз и др.;
- боли в суставах и мышцах, повышенная температура непонятного происхождения;
- ослабление иммунитета, частые простуды, гаймориты, фронтиты и др.;
- повышение избыточного веса, связанного с поражением почек и задержкой воды в организме;
- другие симптомы, связанные с хронической интоксикацией.

Синдром повышенной кишечной проницаемости может привести к развитию аутоиммунных процессов: сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, красной волчанки, тиреоидита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и других заболеваний.

Для нормализации кишечной проницаемости необходимо устранить основные причины, приводящие к «протечке» кишечной стенки.

Итак, поскольку дисбиоз кишечника имеет негативные для здоровья человека последствия, его необходимо корректировать.

Необходимо еще раз подчеркнуть, антибактериальные средства «виновны» в четверти случаев диареи, индуцированной лекарственными средствами. Степень тяжести ААД варьирует от субклинического, доброкачественного течения до тяжелейшего, протекающего в форме псевдомембранозного колита.

Лечение антибиотико-ассоциированной диареи необходимо начать с отмены антибактериального препарата, явившегося причиной антибиотико-ассоциированной диареи, как при инфекционной, так и при идиопатической форме и, при необходимости, деконтаминации патогенной флоры.

При наличии доказанной или предполагаемой инфекции Clostridium difficile и диарее умеренного, тяжелого, а также рецидивирующего течения необходимо применение антиклостридиальных средств по специальным схемам, подробно описанным в различных руководствах по гастроэнтерологии.

Помимо этого, с учетом наиболее частого механизма развития, реализующегося путем угнетения облигатной микрофлоры, как в терапии, так и в профилактике ААД, ключевая роль отводится пробиотикам, эффективность которых в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, оценена максимальным уровнем (градацией А).

Пробиотики – средства заместительной терапии, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения, проявляющие свои профилактические и лечебные эффекты через регуляцию нормальной эндогенной микрофлоры хозяина.

Итак, на вопрос «Кто в доме хозяин?» напрашивается ответ – микроорганизмы, так как существует обратная связь: влияние микрофлоры на макроорганизм.

Каким же требованиям должны соответствовать пробиотики?

Задачи пробиотиков при диарее следующие:

- предотвращение адгезии чужеродных микробов – колонизационная резистентность (прямое и конкурентное элиминационное

воздействие на патогенную флору – борьба за питание, факторы адгезии, рецепторы связывания и пр.);
- продукция антимикробных субстанций (лизоцима, проглютамата, пероксида);
- конкуренция за пищевые субстраты с патогенными бактериями;
- продукция цитопротективных веществ (аргинина, глутамина, полиаминов, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК));
- ацидификация толстокишечного содержимого;
- стимуляция иммунного ответа на патогены (синтез секреторного IgA, IgG, повышение синтеза цитокинов макрофагами и Т-клетками, усиление фагоцитоза – хоуминг-эффект);
- укрепление цитоскелета (экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюзина);
- снижение проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов патогенных микроорганизмов (наиболее характерно для бифидобактерий);
- снижение проницаемости кишечного эпителия (фосфорилирование белка межклеточных соединений);
- повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3);
- стимуляция синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста;
- увеличение синтеза полиаминов;
- некоторые продукты метаболизма микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков, – КЖК (масляная кислота), служат источником питания и энергии эпителиоцитов.

Известно, что некоторые пробиотики имеют прямое антибактериальное и антитоксическое действие в отношении некоторых микроорганизмов.

Таким образом, восстановление качественного и количественного состава микрофлоры достигается назначением пробиотиков. Причем, лекарственная форма должна содержать аэробы, действующие преимущественно в тонкой кишке, и анаэробы, воздействующие на толстую кишку.

Современным комбинированным пробиотиком, который с успехом применяется для профилактики и лечения ААД в различных возрастных группах, является Линекс. Препарат содержит в составе бактерии – представители естественной микрофлоры кишечника Bifidobacterium infantis v. liberorum, Lactobacillus acidophilus и нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D Streptococcus (Enterococcus) faecium. Эти виды бактерий продемонстрировали клиническую эффективность в лечении заболеваний кишечника и входят в число микроорганизмов, на которые возлагаются особые «надежды» на включение в будущем в схемы лечения таких серьезных заболеваний, как хронические воспалительные болезни кишечника. Культуры микроорганизмов, входящие в состав Линекса, обладают устойчивостью к большинству антибактериальных средств и способны размножаться даже в условиях антибактериальной терапии. При этом не отмечено переноса генов антибактериальной резистентности к другим видам микроорганизмов. Это очень важно с точки зрения последствий применения Линекса: как на фоне приема, так и после отмены препарата.

Лечебное действие Линекса заключается во временном замещении функций собственной кишечной микрофлоры пациента в условиях ее подавления, в частности на фоне применения антибиотиков.

Включение в состав Линекса лактобацилл, энтерококков и бифидобактерий обеспечивает поступление «лечебной» микрофлоры в разные отделы кишечника в количественно и качественно сбалансированных соотношениях.

В кишечнике микробные компоненты Линекса оказывают не только эубиотическое действие, но и выполняют все функци нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, Н (биотина); РР, фолиевой кислоты, витаминов К и Е, аскорбиновой кислоты.

Снижая pH кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D.

Лактобактерии и молочнокислый стрептококк осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров и сложных углеводов, в том числе оказывают заместительный эффект при лактазной недостаточности, которая в большинстве случаев сопутствует заболеваниям кишечника. Линекс выпускается в капсулах, содержащих не менее $1{,}2 \times 10^7$ живых лиофилизированных бактерий.

Грудным детям и детям до 2 лет рекомендуют принимать по 1 капсуле 3 раза/сут после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости, детям 2-12 лет – по 1-2 капсулы 3 раза/сут после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 2 капсулы 3 раза/сут после еды. Не рекомендуется запивать горячими напитками во избежание гибели живой микрофлоры.

Линекс можно назначать в период беременности и грудного кормления. Сообщений о передозировке Линекса не зафиксировано.

Таким образом, пробиотики, особенно их комбинированные препараты, постепенно занимают все более прочное место в гастроэнтерологии.

Подготовила Айгуль РАХМЕТОВА

Акцент – на мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии!

В сентябре в Алматы прошла «Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя – 2013. Конгресс гепатологов СНГ при поддержке Европейской ассоциации по изучению печени». Впервые в южной столице было проведено такое масштабное научное мероприятие международного уровня, в котором приняли участие более 500 делегатов и гостей из более чем 20 стран: ведущие эксперты в области гепатологии, гастроэнтерологии, хирургии, эндоскопии, онкологии, морфологии, инфекционных заболеваний.

Организаторами международного форума выступили Министерство здравоохранения РК, НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Казахская ассоциация по изучению печени, Ассоциация нутрициологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов Казахстана.

В мире наблюдается рост заболеваний органов пищеварения и печени, приводящих в перспективе к развитию предопухолевых состояний и ранней инвалидизации. Целью настоящего форума явилась настоятельная потребность выработки единых стратегических и тактических вопросов, касающихся адекватной диагностики, тактики ведения и вопросов рациональной фармакотерапии, основанных на доказательной медицине. Кроме того, еще одной несомненной задачей прошедшего Конгресса была необходимость показать, что только совместная работа врачей различных специальностей – гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов, хирургов, трансплантологов и др. позволит осуществлять преемственность диагностики, адекватной тактики ведения и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения и печени.

Приветствуя участников Конгресса, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, профессор А.В. Нерсесов отметил, что Конгресс гастроэнтерологов в Казахстане проходит уже в третий раз, но впервые и в рамках одного мероприятия был проведен еще один научно-практический форум – Конгресс гепатологов СНГ. На встрече собрались врачи многих специальностей. Мультидисциплинарный подход к рассмотрению заболевания – такова тенденция развития отечественной гастроэнтерологии и гепатологии. По мнению отечественных и зарубежных специалистов, гепатология – бурно развивающаяся сфера здравоохранения в Казахстане. В настоящее время в республике проходит большая скрининговая программа по выявлению хронических вирусных гепатитов.

Александр Витальевич ознакомил присутствующих с результатами Программы по противовирусной терапии гепатита в республике, выполненной в соответствии с поручением Министерства здравоохранения РК:

«В Казахстане в 2013 г. зарегистрировано с впервые выявленными болезнями органов пищеварения 53 651 человек, в то время как в 2010 г. их было 56 485 человек.

В прошлом году проведен скрининг взрослого населения из групп риска на вирусные гепатиты В и С. Из 277 926 человек у 2 870 (1,03%) диагноз подтвержден. За период с 2004 по 2012 г. впервые выявленные ХГВС и ХВГВ без дельта возросли в 3 раза.

С 1 января по 31 марта 2013 г. количество всех случаев парентеральных ВГ в РК составило 1129 случаев. Летальность при ХВГ снизилась в 2012 г. по сравнению с 2011 г. в 2,5 раза.

- во всех регионах созданы гепатологические кабинеты, обеспечивающие учет, наблюдение и проведение ПВТ;
- внедрены клинические рекомендации, разработанные на основе рекомендаций EASL, AASLD и APASL;

- пациенты с ХВГ обеспечиваются ПВТ в соответствии с общепринятыми стандартами, т.е. Peg-IFN+RBV в рамках ГОБМП;
- для оценки стадии заболевания печени применяется метод непрямой эластометрии;
- внедрен метод ЭЛВРВ при ПГ;
- на базе НИИКиВБ проводятся тематические усовершенствования по избранным вопросам гепатологии;
- в НЦ хирургии проводятся операции по трансплантации печени;
- в МЗ РК зарегистрированы ингибиторы протеазы Боцепревир, Телапревир;
- стало доступным исследование полиморфизма гена IL 28B».

О том, какова ситуация по заболеваемости жителей Алматы делегатов форума проинформировала Ж.К. Касымжанова, руководитель Управления здравоохранения города: «На начало текущего года в Алматы зарегистрировано 200 тысяч человек с заболеваниями органов пищеварения, из них 40 тысяч – дети. На диспансерном учете состоит порядка 50 тысяч человек, 11% из них – трудоспособные люди в возрасте до 35 лет. Для Алматы направление гастроэнтерологии является приоритетным. Действует программа ГОБМП, благодаря которой больные могут бесплатно пройти обследование, получить льготное лечение, рецепты на бесплатные ЛС. По госпрограмме в Алматы уже получили медпомощь 80% больных. На сегодня в Алматы выделено 17 млн тенге и пролечено 142 тысячи больных именно по льготному лечению».

В первый же день работы конгресса состоялась пресс-конференция.

Участники пресс-конференции главный гастроэнтеролог МЗ РК К.С. Калиаскарова, председатель Казахской ассоциации по изучению печени А.В. Нерсесов и заместитель директора по научно-клинической работе ННЦХ им. А.Н. Сызганова М.Е. Рамазанов сообщили, что проводится обширная скрининговая программа по выявлению у населения рака печени и органов пищеварения, подвели итоги развития гастроэнтерологии, отметили, что наблюдается активное развитие гепатологии. Казахстан – единственная в СНГ страна, где лечение в этих областях происходит за счет республиканского бюджета. Хорошие результаты показала отечественная трансплантология. Около 80% пациентов, обратившихся в медучреждения в рамках государственной программы по бесплатной медицинской помощи больным вирусным гепатитом С, выздоровели. Такими данными поделился председатель Казахской ассоциации по изучению печени Александр Нерсесов. По его словам, 78% пациентов, которые получали противовирусную терапию, получили устойчивый вирусологический ответ, рецидив наблюдался в 6% случаев, у 19% ответ не наблюдался. «По поручению министра мы проанализировали данные об эффективности терапии вирусного гепатита С в рамках государственной программы по бесплатному лечению. Было проанализировано более 2000 случаев. Лечение 860 пациентов завершено, 950 человек продолжают лечение, прервано лечение 100 больным. По нашим данным, в Казахстане превалирует первый генотип вируса – 55% и третий генотип – 35%, второй генотип – 10%», – сообщил А. Нерсесов.

Относительно аутоиммуного гепатита и насколько актуальна данная нозология для Казахстана Александр Витальевич пояснил, что распространенность аутоиммунных заболеваний печени по сравнению с вирусными или алкогольными относительно невелика: в год 10-15 случаев обращаемости в НИИКиВБ. Вместе с тем, следует учитывать, что истинная распространенность этой патологии, вероятно, выше. В пользу этого утверждения свидетельствуют: 1) отсутствие статистического учета аутоиммунных заболеваний печени; 2) недостаточные диагностические возможности в подавляющем большинстве медицинских учреждений; 3) значительное количество лиц с бессимптомным или малосимптомным течением болезни.

Профессор Рамазанов проинформировал, что в 2013 г. на лечение больных хроническим гепатитом только по г. Алматы из государственного бюджета было выделено 340 млн тенге. Курс лечения больных вирусным гепатитом составляет 48 недель и обходится государству в 2 372000 тенге на каждого пациента.

Главный хирург Минздрава отметил, что в настоящее время существуют пять целевых групп населения, среди которых около 7000 алматинцев с заболеваниями крови или со злокачественными заболеваниями. Эти категории больных могут бесплатно пройти скрининг в любом государственном медучреждении Алматы.

«Помимо скрининга они могут сдать иммуноферментный анализ и ПЦР. Эффект от этой государственной программы огромный. Улучшилась выявляемость заболеваний, то есть медработники теперь нацелены на то, чтобы выявлять заранее заболевания. Я уверен, что наше за-

седание придаст новый импульс развитию гастроэнтерологической и гепатологической отрасли здравоохранения», – подчеркнул М. Рамазанов.

Кульпаш Калиаскарова рассказала о помощи со стороны МЗ РК: «Министерство оказывает гастроэнтерологам серьезную поддержку. Во всех регионах открыто 16 гепатологических центров, где работают гастроэнтерологи и врачи других специальностей. Проводятся мероприятия по ранней выявляемости заболеваний ЖКТ, поскольку такие заболевания, как гастрит, панкреатит, гепатит и др. являются предшественниками раковых заболеваний. Благодаря проводимым мероприятиям смертность от вирусного гепатита в 2012 году в сравнении с 2011 годом сократилась в 2,5 раза».

Далее работа конгресса продолжилась на специализированных сессиях.

Программа форума была очень насыщенной и включала: научные сессии и сателлитные симпозиумы по основным нозологическим заболеваниям, инновационным технологиям эндоскопии, оценке эффективности профилактических и лечебных мероприятий, вопросам организации медицинской помощи, мастер-классы с участием зарубежных специалистов. Особенностью конгресса стал акцент на мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии: участие врачей разных специальностей в 2 пленарных заседаниях, 12 научных сессиях, 17 сателлитных симпозиумах, 4 мастер-классах.

Хотелось бы обратить внимание на некоторые выступления, которые вызвали интерес участников форума.

Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнениям было посвящено несколько сообщений. Докладчики, подчеркивая распространенность ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода во многих странах мира, сравнивали результаты терапии ГЭРБ разными ИПП и представляли новые эндоскопические методы ее лечения.

На форуме много внимания уделялось аспектам патофизиологии, диагностики и лечения HP-инфекции. Были доложены не только современные аспекты ведения пациентов с хеликобактерной инфекцией, но и причины неудач антихеликобактерной терапии у жителей г. Алматы.

Стандарты фармакотерапии язвенной болезни желудка в соответствии с IV Маастрихтским консенсусом были представлены вниманию участников на сессии «Болезни пищевода и желудка».

В последнее время резко возросло число желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) вследствие приема нестероидных противовоспалительных средств. В качестве современного метода консервативного лечения ЖКК в настоящее время широко используются кислотоснижающие препараты – ингибиторы протонной помпы (ИПП). На сессии развернулась горячая дискуссия по поводу эффективности, качества и безопасности омепразола и пантопразола. Две презентации следовали друг за другом, и результаты клинических исследований повергли в недоумение присутствующих на сессии гостей, так как противоречили друг другу. К обоюдному согласию спикеры пришли только по одному пункту: быть более осмотрительными при назначении или рекомендации НПВП в связи с риском развития индуцированных ими гастропатий. Так, наименьший риск осложнений (желудочно-кишечного кровотечения и перфорации) выявлен при применении ибупрофена в низких дозах, в то время как высокие его дозы ассоциированы с таким же риском осложнений, как и в случае с другими НПВП. Сочетанный прием двух НПВП приводит к существенному увеличению риска кровотечения.

Очень много презентаций было посвящено терапии воспалительных заболеваний кишечника – язвенного колита и болезни Крона, методов молекулярной и генной терапии в лечении этих заболеваний. На отдельном симпозиуме рассматривались вопросы биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника живой субстанцией (бактериями или культурой клеток). В отличие

от системных препаратов, которые воздействуют на весь организм, биологические препараты – это белковые молекулы, разработанные таким образом, что целью их воздействия являются определенные клетки или другие молекулы в организме. Это делает их не только более эффективными, но и улучшает их профиль безопасности.

Препараты уменьшают симптомы у большинства больных. У многих наступает полная (и клиническая, и лабораторная) ремиссия заболевания и сохраняется больше года. Отличительной особенностью биопрепаратов является быстрое наступление эффекта.

Много внимания было уделено синдрому раздраженной толстой кишки, изучению возможных механизмов патогенеза, воздействию на серотониновые рецепторы.

Два доклада были посвящены исследованию моторики ЖКТ и висцеральной гиперчувствительности при функциональной желудочной диспепсии, на которых принципиально новых положений высказано не было.

Широко рассматривались всевозможные эндоскопические и ультразвуковые методы дренирования, стентирования, диагностики заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

На двух заседаниях были подняты вопросы диагностики и лечения пищевой аллергии, представлено несколько новых методик ее определения.

На гастроэнтерологической неделе обсуждались вопросы диагностики и лечения заболеваний тонкой кишки, приводились их эпидемиологические показатели в разных странах. По последним данным, распространенность этой патологии в странах Европы значительно выше, чем считалось ранее, примерно 1 случай на 200-250 человек.

Особое внимание на заседаниях было уделено новой эндоскопической технике, седации амбулаторных больных при проведении ФЭГДС и фиброколоноскопии.

Большой интерес вызвал доклад о возможностях видеокапсульной эндоскопии. Фиброоптические эндоскопы позволили расширить диапазон диагностических исследований и разработать новые лечебные манипуляции, которые могут проводиться детям с первых дней жизни. Однако существующие методы визуального контроля кишечника ограничиваются длиной аппарата и не позволяют осматривать глубокие отделы тонкой кишки, которые, по данным хирургических операций, аутопсий, наиболее подвержены изменениям при врожденных аномалиях, синдроме нарушенного кишечного всасывания, наследственных болезнях органов пищеварения.

В последние годы появилась принципиально новая система визуализации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эта система основана на использовании специальной капсулы с вмонтированной в нее миниатюрной видеокамерой и дистанционным передатчиком, а также принимающего и записывающего устройства для визуализации слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта. Видеокапсульная система позволяет проводить более четкие параллели между клиническими проявлениями различных состояний желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки кишечника. Усовершенствованная видеокапсула используется для изучения прижизненных визуальных характеристик глубоких отделов тонкой кишки в норме и при хронических заболеваниях кишечника.

В рамках прошедшего мероприятия особое внимание было уделено заболеваниям печени (вирусные гепатиты, микст-вирусные гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, печеночная энцефалопатия, ГЦК и др.).

Более широко и углубленно обсуждались вопросы современных подходов к лечению больных хроническими гепатитами В, С.

Современные международные рекомендации позволяют выбрать оптимальную схему противовирусной терапии для больного хроническим гепатитом В (ХГВ), повысить эффективность лечения посредством рационального применения противовирусных препаратов, улучшить выживаемость, уменьшить летальность и риск развития ЦП и ГЦК, оптимизировать затраты на лечение.

Вирус гепатита С (HCV) является причиной большей части хронических диффузных заболеваний печени. Причем прослежена и подтверждена его тесная эпидемиологическая связь с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Благодаря показанным на конгрессе презентациям значительно расширились представления о патогенетических основах фиброгенеза; практически полностью расшифрованы механизмы возникновения и развития ряда генетически детерминированных заболеваний печени.

Помимо специализированной сессии «Фиброз и цирроз печени», вопросы антифибротической терапии при неалкогольных стеатогепатозах, ГЦК, аутоиммунном гепатите освещались на сессиях «Хронический гепатит», «Гепатоцеллюлярная карцинома» и сателлитном симпозиуме «Аутоиммунные и холестатические заболевания печени».

Несмотря на то что гепатология достигла значительных успехов

в клинической фармакологии ряда хронических диффузных заболеваний печени (появились принципиально новые подходы к лечению острых и хронических вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, ряда наследственных заболеваний), сегодня проблема фиброза актуальна и для Казахстана, и для Японии, и для многих других стран.

Различные этиологические факторы, в том числе и вирусы, вызывающие повреждение печени, в большинстве случаев дают старт фибротическим изменениям в печени. При латентном течении хронического гепатита С в 3-25% случаев происходит морфологическая перестройка ткани печени вплоть до развития фиброзного замещения. Прогрессирование фибротических изменений печени сопровождается повышением вероятности развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время рак печени – это серьезная медицинская проблема.

Цитокины, продуцируемые активированными звездчатыми клетками, являются медиаторами воспалительных реакций. Поэтому их нейтрализация рассматривается как одно из направлений антифибротической терапии. С этой целью используют препараты, тормозящие активацию и пролиферацию звездчатых клеток, и таким образом ингибирующих профиброгенный потенциал активированных звездчатых клеток.

Одной из групп ЛС для лечения фиброза являются антиоксиданты. Антиоксиданты способны не только ингибировать активацию звездчатых клеток, но и клеток Купффера, уменьшая активность процессов апоптоза в гепатоцитах. В некоторых исследованиях при алкогольных поражениях печени и ряде обменных нарушений, связанных с метаболизмом железа, в генезе которых ключевую роль играют окислительные реакции, использование антиоксиданта α-токоферола сопровождалось уменьшением накопления коллагена 1 типа в пространстве Диссе.

Такие эффекты отмечены у силимарина (экстракт из Silybum marianum), фосфотидилхолина (фосфолипид из экстрактов бобов сои) и S-аденозил-L-метионина, используемых у больных с алкогольной болезнью печени и лекарственными гепатитами. Гистохимические исследования при проведении такой терапии показали уменьшение митотической активности активированных звездчатых клеток.

В настоящее время для профилактики гепатитов все чаще применяется вакцинация. Это один из способов защиты населения от данных вирусов. Сегодня в клинической практике применяются только вакцины против гепатитов А и В. Эффективных средств против других видов этого заболевания пока не разработано. Современная эпидситуация по парентеральным вирусным гепатитам в РК постепенно стабилизируется. По данным ВОЗ, до 1998 г. (т.е. до начала вакцинации) Казахстан относился к стране высокоэндемичной, носительство среди популяции Казахстана составляло до 9-10%. В настоящее время этот процент сократился до 2%, и сейчас РК является низкоэндемичной страной. Но, тем не менее, есть еще отдельные группы риска, среди которых носительство достаточно высокое. Например, лица, находящиеся в местах лишения свободы, в Казахстане составляют до 13% носительства, в России 40%, в европейских странах – 12-15%.

Сегодня современная медицина располагает большими возможностями в своевременной диагностике заболеваний органов пищеварения, их этиологической и морфологической верификации благодаря использованию современных инструментальных методов исследования, совершенствованию лабораторных тестов. Однако необходимо постоянное повышение профессионального уровня врачей всех специальностей, внедрение современных достижений в клиническую практику в Республике Казахстан. Именно поэтому на конгрессе было уделено большое внимание образовательному курсу.

В рамках конгресса проведены мастер-классы.

Мастер-класс «Трансплантация печени»

В Казахстане на сегодня проведено 20 операций по пересадке печени, однако в ней нуждаются около 1200 пациентов. Главной проблемой остается нехватка доноров.

17 сентября 16-летней девушке с циррозом печени трансплантирована правая доля печени матери. Операция проведена директором ННЦХ Ж.А. Арзыкуловым, совместно с хирургами М.Е. Рамазановым, Д.С. Токсанбаевым, Н.К. Садыковым. Консультировали казахстанских коллег известный японский трансплантолог Eguchi S. и гепатобилиарный хирург Polak W.G. из Голландии. Операция транслировалась в режиме телеконференции.

Профессор А.Е. Щерба (Минск, Беларусь) поделился опытом ведения реципиента после трансплантации печени. Его земляк, профессор Е.Л. Авдей рассказал о принципах организации работы гепатологического кабинета в Беларуси.

Мастер-класс «Практическая эндоскопия и эндосонография»

Демонстрацию клинического случая с использованием

zoomэндоскопии провели К.Ю. Мараховский, заведующий отделением эндоскопии ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (Минск, Беларусь) и С.В. Музыка, заведующий отделением эндоскопии Клиники Olymed Gasrto Zentrum (Киев, Украина). В рамках мастер-класса в режиме реального времени демонстрировалась видеотрансляция эндоскопических вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта с использованием эндосонографии и увеличительной эндоскопии. В завершение был проведен практический тренинг на желудках животных: лигирование, клипирование.

Как отметил Александр Нерсесов, эндоскопическая ультрасонография – это уникальный метод исследования, сочетающий в себе возможности одновременной эндоскопической и ультразвуковой диагностики. Проще говоря, на эндоскопе закреплена камера, которая позволяет проводить исследования внутри желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, желчных протоков и печени, что позволяет выявлять заболевания на ранней стадии. Кроме того, может быть проведена биопсия (изъятие ткани на предмет наличия онкообразований), ведь чем быстрее будет выявлена опухоль, тем больше шансов, что пациент скорее оправится от болезни.

– Что касается увеличительной эндоскопии, – подчеркнул К. Мараховский, – то этот метод позволяет более чем в 150 раз увеличить видимый эндоскопистом участок слизистой оболочки. А это значит, что есть возможность установить самые ранние нарушения морфологии органа и также диагностировать образование опухоли на самой ранней стадии.

В последние годы в мировой практике специалистов эндоскопии данная методика широко используется для диагностики объемных образований поджелудочной железы, внутрипротоковых опухолей. Это позволяет определять стадии распространения опухолевого процесса, выявлять метастазы в лимфоузлах, определять стадии злокачественного процесса и глубину поражения при небольших размерах образования. Кроме того, применение ультразвука в эндоскопии позволяет выявлять наличие желчных камней в желчных протоках без применения рентгенологического метода исследования (ЭРХПГ) и диагностировать степень изменений паренхимы и протоков поджелудочной железы при различных видах хронического панкреатита и его осложнениях.

Мастер–класс «Пищевая аллергия: обновления в диагностике и лечении»

Т.Т. Нурпеисов, главный аллерголог МЗ РК напомнил о патофизиологических основах пищевой аллергии и подробно остановился на современных возможностях в диагностике пищевой аллергии (на примере клинического случая).

Общеизвестно, что при заболеваниях органов пищеварения отмечается повышение конечных продуктов перекисного окисления липидов. О роли антиоксидантной терапии в коррекции нарушений процесса пищеварения рассказал Е.К. Макашев, генеральный директор НИИ физиологии человека и животных МОН РК.

В заключение участникам мастер-класса был предложен тренинг по использованию экспресс-тестов для диагностики данной патологии.

Действительно, на мастер-классах, организованных с применением высокотехнологичных методов визуализации, где были представлены новейшие разработки по гастроэнтерологии и гепатологии, наши казахстанские врачи получили уникальную возможность пройти большой постдипломный курс. Полученные знания казахстанские врачи смогут применять на местах.

Заключительный день конференции был посвящен образовательному курсу. Эксперты Европейской Ассоциации по изучению печени «Лечение вирусных гепатитов – 2013» профессора S. Bruno (Италия), P. Kennedy (Великобритания), M. Peck-Radosavijevic (Австрия), T. Asselah (Франция), В.А. Исаков (Москва, РФ), К.В. Жданов (Санкт-Петербург, РФ), А.В. Нерсесов (Алматы, Казахстан) провели сателлитные симпозиумы «Боцепревир в тройной терапии: от науки к практике», «Лечение гепатита В», «Лечение гепатита С: дифференцированный подход».

Завершилась Гастронеделя принятием резолюции, в которой определились основные стратегические направления и задачи развития гастроэнтерологии и гепатологии в Казахстане. Это – снижение заболеваемости и смертности населения путем реализации программ по профилактике и раннему выявлению гастроэнтерологических, в том числе предопухолевых и опухолевых заболеваний органов пищеварения, развитие интервенционной гастроэнтерологии и гепатологии в Казахстане, введение отдельных специальностей «гастроэнтерология и гепатология» и «эндоскопия».

Параллельно с научными мероприятиями в рамках Гастроэнтерологической недели прошла большая выставка медикаментов и медицинской техники ведущих мировых фирм-производителей.

Подготовила Айгуль Рахметова

Значение микробиоты для здоровья человека

Внимание гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров, врачей общей практики, других специалистов привлек проходивший в рамках VI Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» круглый стол «Современный подход к коррекции нарушений микрофлоры кишечника при различных состояниях». Интерес участников и гостей симпозиума к обсуждаемой тематике связан с тем, что многочисленные проявления болезней, расстройства в функционировании тех или иных органов и систем часто напрямую связаны с нарушениями микробиоценоза кишечника.

Какие метагеномные исследования в области изучения микробиоты человека проводятся сегодня? Каково взаимное влияние микрофлоры организма и развитие патологии в разрезе генетических аспектов? К чему приводят факторы агрессии кишечного дисбиоза? Каковы пути коррекции дисбиоза? Об этом в своей презентации «Кишечная микрофлора в различных клинических состояниях: факторы защиты и факторы агрессии» рассказала профессор Л.К. Пальгова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, РФ).

Нормальная микрофлора (микробиота) человека имеет чрезвычайно важное общебиологическое значение. Сформировано представление, согласно которому кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма человека в различных условиях жизнедеятельности, здоровья и болезни. Примечательно, что в настоящее время отмечается повсеместное возрождение интереса к кишечной микрофлоре и ее влиянию на здоровье и болезни человека. Появились новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, аллергическими и аутоиммунными болезнями и др. Последние исследования изменили стандартные представления о патогенезе многих заболеваний и послужили пусковым фактором к углубленному изучению микробиоты человека. Этому способствовало и развитие новых молекулярно-генетических технологий, позволяющих идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию.

Согласно данным Национального института здоровья США, только 10% клеток, которые входят в состав человеческого организма, являются собственно человеческими клетками. Остальные 90% принадлежат бактериям, населяющим различные биотопы человека. Таким образом, homo sapiens может быть описан как «сверхорганизм», в котором сосуществует большое количество различных организмов.

Давно признан факт, что традиционные микробиологические методы не только не в состоянии дать полную качественную и количественную характеристику микробиоценозов организма человека, но и тем более не позволяют анализировать особенности популяционных взаимодействий микроорганизмов, микробных «сигнальных систем» и прочие характеристики, из которых и должны по большому счету складываться современные представления о микроэкологии человека. Это связано с невозможностью культивирования более чем 50% представителей нормофлоры человека. Кроме того, эти методы практически всегда основаны на получении и изучении чистой культуры микроорганизмов, что полностью исключает возможность получения представления о биоценозе, как о системе.

Новые технологии, прежде всего молекулярно-генетические, создали благоприятные предпосылки к появлению принципиально новых направлений в изучении как самих микробных популяций, так и особенностей межмикробных взаимоотношений и взаимовлияния микро- и макроорганизмов. Но только с разработкой и внедрением в широкую практику методов высокопроизводительного параллельного секвенирования появилась реальная возможность перейти к осуществлению метагеномных исследований с достаточной для системного подхода глубиной. Использование генетических платформ позволяет проводить глубокие метагеномные исследования не только на основании анализа генов 16S рРНК, но и по результатам полного секвенирования генов микроорганизмов, их плазмид и вирусов, что существенно облегчает создание целостной картины взаимодействия организма человека с кишечным микробиоценозом в целом за счет полной метаболической реконструкции взаимодействий внутри рассматриваемой системы.

Необходимо обратить внимание, что доля человеческих генов в совокупном геноме этого «сверхорганизма» составляет не более 1%.

Не вызывает сомнения тот факт, что нормальная микрофлора человека, в отличие от отрицательной (патогенной), выполняет многочисленные функции по поддержанию нормального гомеостаза организма. Микрофлора обеспечивает следующие факторы защиты:

1. Колонопротективный эффект – продукция масляной кислоты.
2. Энтеросорбционный эффект – продукция слизи.
3. Энергетический эффект – участие в синтезе витаминов, аминокислот, метаболизме холестерина и глюкозы.
4. Снижение продукции противовоспалительных цитокинов.

То есть кишечная микробиота обеспечивает бактериостатический, противовирусный эффекты, давая полноценную защиту организму от возбудителей инфекционных заболеваний; участвует в поддержании энергетического, метаболического и ионного гомеостаза организма; регулирует перистальтику кишечника; участвует в противоопухолевом надзоре, и наконец, стимулирует иммунную систему человека. В физиологическом смысле значение микрофлоры для человека ничуть не меньше, чем значение любого другого жизненно важного органа.

Однако, состав микрофлоры в биопленке кишечника может изменяться под воздействием различных факторов. Если эти факторы, прямо или опосредованно влияющие на фиксацию, выживание и функционирование нормальной микрофлоры кишечника, превышают механизмы защиты организма, они провоцируют развитие дисбиоза кишечника.

Патогенетическое значение кишечного дисбактериоза обусловлено факторами агрессии, которые активизируют механизмы формирования:

- иммуновоспалительных заболеваний;
- реинфекции и транслокации;
- канцерогенеза;
- нарушения липидного обмена.

Спектр клинических синдромов и различных заболеваний, связанных с дисбиозом кишечника, в настоящее время достаточно широк и имеет тенденцию к увеличению.

Вот некоторые из них:

Заболевания ЖКТ:

1. ААД.
2. ВЗК.
3. Колоректальный рак.
4. ОКИ.
5. СИБР.
6. СКР.
7. Целиакия.

Внекишечные заболевания и состояния:

1. Пищевая непереносимость.
2. Ожирение и метаболический синдром.
3. Заболевания печени.
4. Аллергия.
5. Псориаз.
6. Розацеа.
7. Пожилой возраст.
8. Осложнения беременности и родов.

Исследования последних лет подтверждают связь кишечного дисбактериоза с формированием холестериновых камней, с развитием бронхиальной астмы, аллергического дерматита, сердечно-сосудистых заболеваний и др.

То есть, микроорганизмы – индикаторы «соматических» заболеваний человека. А состав компенсальной микрофлоры слизистых оболочек может служить критерием ранней диагностики соматических заболеваний и показанием для назначения пробиотиков.

Задачи, которые решают современные пробиотики, пребиотики и колонопротекторы:

- селективная стимуляция иммунной системы;
- воздействие на ключевые звенья патогенеза болезни: токсины, адгезию, инвазию, транслокацию;
- влияние на какой-нибудь ключевой механизм действия основного лекарственного вещества: улучшение антимикробного эффекта антихеликобактерной терапии;
- дополнение эффектов основного препарата: гиполипидемические средства, прокинетики, антигистаминные препараты;
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора: ВЗК, аутоиммунные заболевания;
- профилактика реинфекции.

Требования к пробиотикам, как к биосимилярам:

- безопасность;
- способность выживать во всех отделах желудочно-кишечного тракта и размножаться в кишечнике;
- сохранение активности и жизнеспособности в желудочно-кишечном тракте;

- адгезия к слизистой оболочке кишечника;
- стандартизированная готовая лекарственная форма для приема внутрь со стабильными показателями при хранении – около 10^9 КОЕ/день;
- отсутствие способности формировать резистентность флоры к антибиотикам и перекрестной резистентности с экофлорой.

Следует напомнить, что применение пробиотиков с целью улучшения здоровья человека предлагалось в течение многих лет. Одним из основных механизмов влияния пробиотиков на патогенную флору кишечника является их антибактериальная активность, которая обеспечивается секрецией органических кислот, перекиси водорода, а также бактериоцинов.

Достаточно изучены механизмы действия лактобактерий. Механизмы же, ответственные за благоприятное воздействие других пробиотиков, в частности Bacillus, оставались малоизученными. Штаммы Bacillus для лечебного питания включают B. subtilis, B. polyfermentas, B. cereus, B. clausii.

Проведенные исследования указывают на активность B. clausii против грамположительных бактерий, что немаловажно. Оказалось, что они продуцируют субстанции, обладающие антимикробными свойствами в отношении таких грамположительных бактерий, как Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium, Clostridium difficile. Антибиотический эффект бесклеточного супернатанта B. clausii O/C проявил антистафилококковую активность во время различных фаз роста (а также против C. difficile). Это открывает перспективы для получения пользы от применения препарата Энтерожермина – пробиотика, содержащего штаммы B. clausii, в лечении диареи, вызванной C. difficile.

Одним из отдаленных последствий терапии с использованием пробиотических препаратов, которому уделялось недостаточно внимания, является распространение генов антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов. Предполагалось, что широкое клиническое применение препарата Энтерожермина может привести к распространению гена антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов. В ходе лабораторных исследований штамма Bacillus clausii SIN все попытки передать ген резистентности таким микроорганизмам, как Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, которые являются представителями нормальной кишечной микрофлоры, или Bacillus subtilis, являющемуся филогенетическим родственным видом, оказались неудачными. В настоящее время считается, что риск переноса гена антибиотикорезистентности от штаммов Bacillus clausii к другим микроорганизмам минимальный, что явилось основанием для рекомендации ВОЗ в плане использования с целью профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых. Поэтому препарат Энтерожермина внесен в ряд пробиотических препаратов с доказанной безопасностью применения в данных ситуациях (Практическое руководство для врачей-гастроэнтерологов «Probiotics and prebiotics», 2008).

Следовательно, появление в медицинском арсенале препарата Энтерожермина открывает новые горизонты в контроле над дисбиозом.

Завершая свое выступление, профессор Л.К. Пальгова сделала следующие выводы:

- Кишечная микробиота – отдельный орган, играющий определенную роль в обеспечении функции и здоровья макроорганизма.
- Нарушение взаимодействия макроорганизма с кишечной микробиотой приводит к развитию патологии ЖКТ и внекишечным заболеваниям.
- При назначении про- и пребиотических препаратов необходимо учитывать наличие специфических качеств, обеспечивающих эффективность и безопасность конкретного представителя микрофлоры. Полученные за последние годы результаты исследования защитных и агрессивных свойств кишечной микробиоты позволили выделить ее приоритетное значение в развитии ряда метаболических заболеваний.
- Использование пробиотических препаратов имеет перспективы с учетом оценки компенсальных свойств микробиоты и разработки валидных методов их верификации.

О современных тенденциях выбора пробиотиков рассказала следующий спикер круглого стола к.м.н. М.В. Головенко, доцент кафедры детских инфекций КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы, РК).

Пробиотики, согласно рекомендации ВОЗ (2001 г.) – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина.

В этом определении заложены основные требования, предъявляемые к препаратам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенным к пробиотикам:

- сохранность живых микробов;
- их достаточное количество;
- доказанная эффективность;
- безопасность.

Выживаемость принятых внутрь пробиотиков различна среди родов, видов и штаммов бактерий и зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Только 20–40% селективных штаммов выживает в желудке – Lactobacillus acidophilus, L. reuteri, L. rhamnosus, Saccharomyces boulardii обладают значительной способностью выживать (10^6 КОЕ/г).

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот, панкреатических ферментов и почти полностью погибают. Исключение составляют дети

первого года жизни, которые из-за недостаточной выработки соляной кислоты в желудке могут получать пробиотики в незащищенном виде (желательно во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микрофлоры).

Выбор препарата, содержащего бифидобактерии, должен проводиться в соответствии с доминированием тех или иных штаммов в данной возрастной группе.

Стабильная популяция бифидобактерий (преимущественно B. longum, а также B. bifidum и B. lactis) устанавливается только после 33 недель гестации и не ранее 3 недель после рождения, что объясняется формированием гликолизированных рецепторов эпителия кишки. Поэтому при выборе пробиотика для лечения детей раннего возраста предпочтение следует отдавать B. longum (особенно spp. B. infantis) и B. bifidum, а детям старшего возраста и взрослым более показаны B. longum и B. adolescents.

Что касается безопасности пробиотиков, то обнаружено 4 типа потенциально нежелательных эффекта:

- инфекции;
- чрезмерная метаболическая активность и иммуномодуляция;
- транслокация генов (бактериальная транслокация возможна при изменении функциональной стабильности эпителиального слоя кишечника, когда кишечная аутофлора и ее токсины попадают в мезентериальные лимфоузлы и системный кровоток Lactobacillus rhamnosus; 30 случаев фунгемии у пациентов, получавших Saccharomyces boulardii);
- цитокиновый дисбаланс (усиление выработки провоспалительных цитокинов). Клинически это проявляется лихорадкой, артритами, гепатитами, аутоиммунными заболеваниями.

Следует обратить внимание, что микробные гены, особенно закодированные в плазмиде гены антибиотикорезистентности, могут передаваться между микроорганизмами и представлять серьезную клиническую проблему.

Многочисленные клинические плацебо контролируемые исследования доказывают эффективность пробиотиков при различных нозологиях.

Эффективность пробиотиков при инфекционной диарее обусловлена защитным действием по отношению к чужеродной патогенной и условно-патогенной микрофлоре. Установлено, что наиболее «сильным» прямым антимикробным и антитоксическим действием обладают пробиотики S. boulardii и B. subtilis.

В исследованиях, проведенных международными экспертами, показано, что у детей, пораженных ротавирусной диареей, пробиотики Bacillus clausii, Lactobacilli и Saccharomyces boulardi сокращают длительность выделения фекального вируса, восстанавливают нормальную кишечную функцию, усиливают выработку IgA и способствуют более быстрому выздоровлению.

При изучении влияния пробиотиков на состояние кишечного эпителия установлена их способность адгезироваться к кишечному эпителию, что в конечном итоге способствуют повышению резистентности эпителия, усиливая его барьерные функции и защиту.

Степень адгезии максимальна у LGG (34%), высокая у B. bifidum (31%), существенно ниже у L. acidophylus LA5 (4%), L. casei Shirota (1%), L. paracasei F-19 (3%). Причем замечено, что при сочетании штаммов LGG и B. bifidum способность к адгезии увеличивается до 39-44%.

Неоценимо влияние пробиотиков на иммунную систему.

Иммунная система кишечника идентифицирует антиген, удаляет (уничтожает) бактерии, вирусы и вырабатывает толерантность к белкам пищи. Установлено, что наибольшей активностью обладают B. longum, B. bifidum, B. infantis. Причем, пробиотики, в состав которых входят симбионтные штаммы бактерий, аэробы и анаэробы могут оказывать более многоплановое и мощное иммуномодулирующее действие, чем монокомпонентные препараты.

Таким образом, иммунорегулирующее действие пробиотиков расширяет возможности их использования и раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях:

- при лечении хронических инфекций, вызванных: Helicobacter pylori, Giardia lamblia;
- для лечения и профилактики пищевой аллергии;
- при лечении воспалительных и других хронических заболеваний кишечника;
- у часто длительно болеющих детей (ЧДБ).

Какими же качествами должен обладать *идеальный пробиотик*?

Это:

1. Безопасность для человека.
2. Выживаемость во всех отделах желудочно-кишечного тракта.
3. Способность к размножению в кишечнике и образованию колоний.
4. Антибиотикорезистентность.
5. Отсутствие ПЕРЕДАЧИ антибиотикорезистентности!
6. Конкуренция за прикрепляемость к слизистой кишечника.
7. Иммуностимулирующее действие (антибактериальное и антивирусное).
8. Синтез витаминов группы «В» и «К».
9. Простота приема.
10. Приниматься внутрь в эффективной дозе (около 10^9 КОЕ/день).

Для практических врачей большой интерес представляют препараты, содержащие аэробные спорообразующие бактерии рода Bacillus, семейства Bacilla ceae, так как наличие эндоспор, образуемых в присутствии кислорода, способ-

ствует повышению биологической активности.

Bacillus clausii – непатогенная бактерия, обычно не присутствующая в нормальной микрофлоре человека, но способная элиминировать оппортунистическую микробиоту человека. Кроме того, Bacillus clausii способна образовывать споры, устойчивые к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам, т.е. устойчива как к физическим, так и к химическим факторам.

Каковы же функциональные свойства Bacillus clausii?

Споры B. clausii не погибают, попадая в кислую желудка, а, наоборот, получают сигнал развиваться в половозрелую (вегетативную) форму! Через 3 часа, в кишечнике, в присутствии желчи, споры постепенно превращаются в вегетативные (взрослые) формы, которые «исправляют» нарушенный баланс в кишечнике и устраняют дисбиоз.

Спектр антибактериальной активности Bacillus clausii очень обширен (Staphylococcus aureus, Clostridium difficile, Micrococcus, Lactococcus lactis, Enterococcus faecium, ротавирусы, аденовирусы, Escherichia coli, Salmonella enterica, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Vibrio cholera, Vibriopara haemolyticus, Pseudomonas fluorescens, Fusarium oxysporum) и объясняется его механизмом действия:

- антагонистические отношения с патогенными бактериями («вытеснение»);
- уменьшает адгезию патогенных бактерий к эпителию кишки;
- обладает иммуномодулирующим действием (пролиферация Т-клеток (CD4+); синтез ИФН-γ; повышение активности лимфоцитов; увеличение синтеза IgA в пейеровых бляшках кишечника).

Энтерожермина – современный пробиотик-биоэнтеросептик на основе полирезистентных спорообразующих штаммов Bacillus clausii. Уникальный многофакторный пробиотический эффект обусловлен блокированием специфических локусов, синтезом антисептика – дипиколиновой кислоты, антибактериальных веществ, ферментов, витаминов, усиливающих иммунитет. Bacillus clausii индуцируют клеточный и гуморальный иммунитеты. Как показали недавние исследования, при пероральном приеме споры B. clausii являются иммуногенными, обладают тропностью к пейеровым бляшкам и мезентериальным лимфатическим узлам, вероятно, способны влиять на выработку цитокинов.

Кроме того, все штаммы B. clausii индуцируют значительный пролиферативный ответ Т-клеток. Иммуномодулирующая способность штаммов B. clausii может быть результатом экспрессии некоторых внеклеточных и/или связанных с клеточной стенкой соединений, участвующих в иммуностимуляции.

Bacillus clausii выводятся из кишечника медленно, способствуя сохранению пробиотического эффекта до 20-25 дней за счет вытеснения патогенных микроорганизмов из определенных локусов и усиления колонизационной резистентности (основного защитного механизма микрофлоры кишечника, представляющего собой сочетание механизмов стабильности нормальной микрофлоры и не допускающих заселения организма хозяина патогенными либо условно-патогенными микроорганизмами).

Экспертами ВОЗ также доказано, что Bacillus clausii способствуют нивелированию побочных эффектов эрадикационной терапии Helicobacter pylori и улучшают приверженность пациентов к лечению. Препарат Энтерожермина воздействует на кишечную микрофлору путем стимуляции иммунных механизмов слизистой оболочки тонкой кишки и активизации неиммунных механизмов вследствие антагонизма/конкуренции с потенциальными патогенными микроорганизмами. Наблюдения, подтверждающие тенденцию к ускорению элиминации потенциальных патогенов и их токсинов, улучшение синтеза антиоксидантов, факторов роста и коагуляции, позволяют применять его в качестве базисного препарата в соответствующих ситуациях с последующим заселением необходимой нормофлорой.

Итак, в распоряжении клиницистов есть препарат Энтерожермина, содержащий штаммы Bacillus clausii, оказывающий благоприятные клинические эффекты на микрофлору кишечника, особенно при дисбиозе, диарее и проведении профилактики инфекционных заболеваний. Препарат обладает бактерицидной активностью относительно грамположительных бактерий и не способствует развитию антибиотикорезистентности, что позволяет использовать его во время антибиотикотерапии.

Исходя из способности препарата влиять на иммунологическую защиту тонкой кишки, вероятно, его можно использовать при синдроме тонкокишечного (синдром избыточного роста бактерий) и толстокишечного дисбиоза, играющего немаловажную роль в развитии синдрома системного воспалительного ответа как первой стадии бактериального шока в хирургической патологии брюшной полости либо при хроническом синдроме системного воспалительного ответа, поддерживающем его торпидное и латентное течение, резко ухудшающем качество жизни больных.

Подводя итоги круглого стола, спикеры отметили, что сегодня уже не подвергается сомнению тот факт, что состояние микробиоты во многом определяет здоровье человека. Изучение микроэкологии кишечника представляет «новые рубежи» в биологии и медицине. На многие вопросы предстоит еще ответить. Однако есть все основания надеяться, что новые данные, полученные в ходе крупных межнациональных проектов, помогут лучше понять микробиоту, «приручить» ее, и в конечном счете, влиять на здоровье человека.

Подготовила Айгуль Рахметова

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 «Санофи-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 ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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

Для приема внутрь
Не вводить инъекционно

KZ.ENT.11.10.01

SANOFI

Рак и *Helicobacter pylori*

В 1983 г. австралийские исследователи Б. Маршалл и Р. Уоррен независимо друг от друга выделили из биоптата больного хроническим антральным гастритом микроорганизм, впоследствии названный Helicobacter pylori (H. pylori). Данное открытие ознаменовало начало нового вектора развития гастроэнтерологии, заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить группу хеликобактер-ассоциированных заболеваний. По современным представлениям, H. pylori является важным звеном в этиопатогенетическом развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка.

31 октября 2013 г. в рамках VI Международного конгресса «Человек и Лекарство Казахстан» (г. Алматы) состоялся симпозиум «Рак и HELICOBACTER PYLORI», на котором выступил профессор Ю.П. Успенский (г. Санкт-Петербург) с презентацией «Рак и HELICOBACTER PYLORI: драма при погашенных свечах; есть ли шанс у канцерпревенции и где находится точка невозврата?».

Прогрессирующее увеличение уровня заболеваемости Helicobacter pylori-ассоциированными заболеваниями среди российского населения определяет их высокую клиническую и социальную значимость. Без своевременного адекватного лечения длительное персистирование инфекции в организме человека может не только потенцировать развитие воспалительных и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищеварительного канала, но и являться пусковым фактором в развитии рака желудка (РЖ). В России в 2012 г. заболеваемость раком желудка составила 7,7%, смертность – 12%, уступив только бронхолегочным онкозаболеваниям. К сожалению, у 70% пациентов РЖ диагностируется на 3-4 стадии, 51% из них погибают в течение года после установления диагноза.

Среди современных исследователей доминирует мнение, что инфекция Helicobacter pylori (HP) является этиологическим фактором атрофического гастрита желудка с вероятным развитием мета-пластических процессов и некардиального рака желудка. Но многие аспекты этой проблемы остаются неясными. Например, поможет ли эрадикация при РЖ и где точка невозврата?

Клинически подтверждено, что эрадикация H. pylori может предотвратить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка у человека. Считается, что в гистологическом каскаде, ответственном за переход хронического гастрита в аденокарциному, имеется «точка невозврата». После нее вероятность того, что эрадикация предотвратит рак желудка, очень мала.

По-видимому, после развития кишечной метаплазии эрадикация хотя и замедляет ее прогрессирование, но не может полностью предупредить рак желудка. Для атрофии ситуация иная – эффект эрадикации в теле и в антральном отделе желудка не одинаков. Мета-анализ исследований с участием огромного числа пациентов показал, что эрадикация H. pylori при атрофии достоверно улучшает состояние слизистой оболочки тела, но не антрального отдела желудка, и не влияет на кишечную метаплазию. Атрофический гастрит – это и есть «точка невозврата».

Если XX век называли веком язвенной болезни, то XXI век – век ГЭРБ.

Итак, вопрос: влияет ли инфекция хеликобактер пилори или эрадикация инфекции хеликобактер пилори на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? Существует мнение, что пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью не надо проводить эрадикацию и ИПП более эффективны при лечении ГЭРБ у пациентов с хеликобактер пилори позитивным статусом. Однако длительное недифференцированное назначение ИПП больным с изжогой приводит к росту в популяции числа больных с острыми кишечными инфекциями (клостридии, сальмонеллез, кампилобактериоз), кандидоз органов пищеварения. Наблюдается увеличение числа случаев внебольничных пневмоний.

Доказано, что длительный прием в течение 7 лет омепразола приводит к прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Уничтожение инфекции HP нормализует процессы клеточного обновления в слизистой оболочке желудка, а успешная эрадикация инфекции приводит к прерыванию в слизистой оболочке патологического каскада канцерогенеза и может рассматриваться как профилактика развития РЖ. Главное – своевременная терапия, которая позволит снизить риск развития РЖ на 35%.

Таким образом, в условиях медикаментозно индуцированной гипоахлоргидрии меняется эволюционно выработанная среда естественного обитания микроорганизма H. pylori, что увеличивает риск развития рака желудка.

Антихеликобактерная этиотропная терапия эффективно предотвращает развитие указанных изменений. К сожалению, длительное использование в схемах антихеликобактерной терапии одних и тех же антибиотиков способствует развитию устойчивости H. pylori к ним. Установлено, что формирование антибиотикорезистентности микроорганизма может приводить к резкому снижению процента успешной эрадикации: с 80-90 до 30-60%. По литературным данным, устойчивость H. pylori у взрослых составила по отношению к метронидазолу – 100%, к тетрациклину – 57,9%, к кларитромицину – 27,4%, к амоксициллину она была близка к нулю. Особого внимания заслуживает проблема резистентности H. pylori к кларитромицину, так как этот препарат является одним из основных компонентов традиционно используемой, согласно Маастрихтскому консенсусу, схемы эрадикационной терапии первой линии. В Санкт-Петербурге устойчивость этого микроба к кларитромицину даже у детей составляла не менее 28%. В связи с этим было проведено расширенное эпидемиологическое исследование в целях оценки резистентности H. pylori к кларитромицину в Санкт-Петербурге.

Между тем, в соответствии с IV Маастрихтским консенсусом, назначение в качестве терапии первой линии схем эрадикации, включающих кларитромицин, возможно в том случае, когда процент резистентности H. pylori к данному антибиотику в отдельном регионе не превышает 15-20%. Следовательно, назначать их нужно осторожно, с учетом региональных показателей устойчивости микроорганизма. Оптимальным в этих условиях явилось бы определение устойчивости к кларитромицину до начала эрадикационной терапии. Также следует заметить, что процент успешной эрадикации может снижаться в результате персистирования в организме человека высокопатогенных штаммов H. pylori. Традиционно к способам повышения эффективности эрадикационной терапии относят удлинение сроков лечения, увеличение дозы антибиотиков и использование новых антибиотиков. Однако эти методы имеют ряд недостатков. Удлинение сроков лечения и увеличение дозы антибиотиков приводят к снижению рентабельности терапии и повышению риска развития побочных эффектов. В качестве основных антибиотиков резерва, рекомендованных для альтернативного использования в схемах антихеликобактерной терапии, выступают препараты нитрофуранового ряда, фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды (джозамицин). Однако и этот путь вряд ли оправдан со стратегических позиций: использование новых антибиотиков в схемах эрадикации является лишь временным решением проблемы, так как высока вероятность развития в течение нескольких лет устойчивости H. pylori и к этим препаратам. Еще одно широко обсуждаемое положение касается связи эффективности эрадикации с видом ингибитора протонной помпы, используемого в данной схеме лечения. Однако данные мета-анализа не показали сколько-нибудь значимых различий между эффективностью схем эрадикации на основе омепразола и другими ингибиторами протонного насоса при условии идентичности других компонентов эрадикационой терапии. Представляется, что в сложившихся условиях одним из оптимальных способов совершенствования лечения данной категории больных является разработка схем терапии, включающих препараты, к которым не существует первичная и не развивается приобретенная устойчивость микроорганизма. В связи с вышеперечисленным в схемы терапии первой линии, согласно рекомендациям IV Маастрихтского консенсуса, целесообразно включать препараты на основе висмута, прежде всего «Де-Нол», первичная и вторичная резистентность H. pylori к которым отсутствует и при использовании которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотик-ассоциированная диарея и дисбиоз кишечника. Более того, получены данные о том, что «Де-Нол» обладает свойствами кишечного антисептика и благоприятно влияет на состояние кишечной эндоэкологии. При использовании этого препарата в схемах эрадикационной терапии не наблюдается клинически значимого прогрессирования изменений микрофлоры кишечника, тогда как при использовании стандартных схем эрадикационной терапии, включающей два антибиотика, достоверно ухудшается кишечный микробиоценоз. Отличительными чертами висмутсодержащих препаратов, определяющими их уникальность, являются собственная противомикробная активность в отношении H. pylori с эффективностью в отношении как вегетативных, так и кокковых форм микроорганизма; гастропротекторное действие; усиление синтеза эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка; стимуляция секреции гидрокарбонатов и слизи эпителием желудка; обеспечение накопления эпидермального фактора роста в зоне поражения слизистой оболочки пищеварительного канала; отсутствие антисекреторных и антикислотных свойств, а, следовательно, влияния на pH в желудке, что обеспечивает сохранение бактерицидной функции желудочного сока и предупреждает развитие феномена «рикошета»; замедление процессов всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), что способствует повышению их концентрации в желудочном содержимом; отсутствие абсорбции из пищеварительного канала; устранение клинических признаков кишечной диспепсии; предупреждение прогрессирования дисбиоза кишечника и восстановление оптимального

качественного и количественного состава кишечной микрофлоры за счет свойств кишечного антисептика; крайне редкое развитие побочных эффектов. Существует несколько вариантов схем антихеликобактерной терапии с включением висмутсодержащих препаратов, разработанных как за рубежом, так и в России.

Согласно рекомендациям IV Маастрихтского консенсуса, для лечения хеликобактериоза рекомендованы следующие схемы лечения инфекции H. pylori:

- 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 дицитрат (Де-Нол) + тетрациклин + метронидазол (10 дней);
- тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

В условиях возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизма крайне актуально использовать в схемах эрадикационной терапии как первой, так и второй линии препараты висмута, первичная и вторичная резистентность H. pylori к которым отсутствует и при применении которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотик-ассоциированная диарея и дисбиоз кишечника.

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. Пролиферативный эффект ионов висмута по отношению к эпителию желудка обеспечивает способность препаратов висмута стимулировать обратное развитие атрофии. В связи с этим наиболее терапевтически обоснованным считается прием препаратов висмута (в частности висмута трикалия дицитрата Де-Нол) до 28 дней после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационных схем. Такая пролонгированная терапия обеспечивает 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.

Успешное подавление хеликобактерной инфекции было достигнуто при использовании терапевтической схемы первой линии, включающей в качестве базисного препарата амоксициллин (Флемоксин Солютаб). Препарат характеризуется высокой природной активностью в отношении H. pylori и очень низким уровнем резистентности. Еще одним достоинством данного лекарственного средства является то, что быстро всасываясь в крови (93%), поддерживает концентрацию амоксициллина, сопоставимую с концентрацией при парентеральном введении, при этом не воздействует на микрофлору кишечника.

И.В. Маевым и соавт. (2012 г.) были получены статистически значимые данные при добавлении висмута трикалия дицитрата (Де-Нол) к тройной терапии – эффективность эрадикации возросла на 20%.

При использовании различных схем антихеликобактерной терапии были получены следующие данные:

1) висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)+амоксициллин + макмирор – 84%;

2) омепразол + кларитромицин + макмирор – 82%;

3) омепразол + амоксициллин + кларитромицин – 60%.

То есть первая схема по успешности эрадикации была сопоставима со второй схемой и превосходила третью на 24%.

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР) рекомендует применять Вильпрафен Солютаб (джозамицин) как альтернативу кларитромицину в трех основных схемах первой линии эрадикации H. pylori). Вильпрафен Солютаб показал высокий профиль безопасности. И, что очень важно, при применении в клинике препарат оказывал минимальное влияние на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени, практически не оказывал влияния на энтеробактерии и микрофлору ЖКТ и моторику кишечника.

Вниманию докторов Юрий Павлович предложил 10-дневную схему эрадикации H. pylori, апробированную и успешно применяемую в клиниках Санкт-Петербурга:

Терапия «первой линии»	
Ингибитор протонной помпы	40 мг 2 раза в день
Флемоксин-солютаб (амоксициллин)	1000 мг 2 раза в день
Де-Нол (висмута трикалия дицитрат)	120 мг 4 раза в день
Макмирор (нифурател)	400 мг 2 раза в день
Бактистатин (пробиотик)	по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 недель
При неэффективности терапии первой линии предложена терапия «второй линии»:	
Ингибитор протонной помпы	40 мг 2 раза в день
Тетрациклин	500 мг 4 раза в день
Де-Нол (висмута трикалия дицитрат)	120 мг 4 раза в день
Макмирор (нифурател)	400 мг 2 раза в день

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.

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, антибиотик-ассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на H. pylori и повышения иммунного ответа организма человека.

Докладчик обратил внимание, что при выборе тех или иных препаратов ИПП для включения в схемы эрадикации нередко принимаются в расчет фармакокинетические параметры. При этом нередко можно столкнуться с мнением о том, что генерики биоэквивалентны оригиналам и не уступают им по эффективности. Это в корне неверная позиция, клинические наблюдения подтвердили, что оригинальные препараты эффективнее генериков, поэтому при эрадикации H. pylori необходимо использовать более эффективные и безопасные оригинальные препараты.

Завершил свое выступление профессор Ю.П. Успенский словами Р. Эмирсона «Ценность принципа определяется числом явлений, которые он может объяснить; из теории о болезнях хороша лишь та, что одновременно предлагает и лечение».

Профессор Д.С. Нугманова из Алматы (кафедра Семейной медицины КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова) не стала останавливаться на тех моментах, которые осветил предыдущий докладчик, и в своем сообщении «Симптомы тревоги, как предотвратить рак желудка» Дамиля Сакеновна акцентировала внимание участников симпозиума на эпидемиологии H. pylori и факторах риска.

Инфицированность населения в ряде регионов СНГ достигает 90-95% и бесспорно вызывает тревогу у специалистов. Такие факторы риска, как отсутствие санитарно-гигиенических условий, низкий уровень образования, возраст (к 80 годам 80% инфицируется), скученность населения, курение и др. способствуют повышению заболеваемостью гастритами, ЯБДК и ЯБЖ.

Однако в 1994 г. Национальный институт здоровья (США) указал, что указанные патологии могут быть инициированы инфекцией H. pylori. Кроме того, проведенные широкомасштабные исследования показали, что H. pylori относится к 1 группе канцерогенов у человека при аденокарциноме желудка, лимфомах желудка.

Докладчик подчеркнула роль семейного анамнеза, утверждая, что отягощенный семейный анамнез в 1,5-3 раза повышает риск РЖ.

Не менее важным фактором риска является нерациональное питание. Обнаружено, что повышенное употребление соли способствует развитию РЖ у инфицированных H. pylori пациентов. При этом повышается экспрессия противовоспалительных медиаторов (индуцированная синтаза оксида азота и цилооксигеназа-2). Обнаружена связь между употреблением колбас, сосисок и других изделий из переработанного мяса с повышенным риском раковых заболеваний, что было подтверждено учеными из Швеции. Красное мясо и продукты из переработанного мяса уже давно связывают с развитием рака кишечника, и в некоторых странах, таких как Великобритания, медики рекомендуют потреблять не более 70 граммов этих продуктов в день.

Ученые из Каролинского института решили выяснить, как употребление колбасы влияет на риск развития других видов рака. В ходе исследования эксперты анализировали данные 11 научных трудов с участием 6643 больных раком поджелудочной железы. Как показал анализ, употребление продуктов из мяса повышает риск развития этого вида рака: каждые дополнительные 50 граммов колбасы в день увеличивают риск почти на 20%, а каждые 100 граммов – на 38%.

Какие симптомы должны нас насторожить?

Необходимо обращать внимание на:

- возраст пациента;
- непреднамеренную потерю веса;
- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем);
- персистирующую рвоту;
- прогрессирующую дисфагию;
- одинофагию;
- анемию или дефицит железа;
- рвоту кровью, темную рвоту;
- пальпируемую абдоминальную массу или лимфоаденопатию;
- предшествующую операцию на желудке;
- наличие желтухи.

Уменьшается ли риск РЖ при эрадикации?

Безусловно, в Маастрихтских рекомендациях заложен большой интегрирующий потенциал. Они унифицируют показания и подходы к лечению хеликобактерной инфекции. Каждый врач, независимо от специальности, должен быть с ними ознакомлен. Подходы к назначению лечения всегда должны быть взвешенными, учитывающими не только разработанные стандарты, но и последние научные достижения в области патофизиологии процессов, протекающих с участием H. pylori.

Далее спикер отметила, что в настоящее время популяционный уровень резистентности является одним из определяющих критериев выбора той или иной схемы эрадикации и лежит в основе Маастрихтских рекомендаций 4-го пересмотра.

При наличии показаний к эрадикации H. pylori, обозначенных в существующих рекомендациях, ее сразу же следует проводить самыми эффективными средствами. Применение четырехкомпонентных схем с амоксициллином (Флемоксин Солютаб) и препаратами висмута (Де-Нол) в качестве терапии первой линии желательны, так как устойчивость микроорганизма к этим препаратам не развивается.

Подводя итог прошедшего симпозиума, хочется отметить, что своевременная и адекватная эрадикационная терапия в соответствии с новейшими рекомендациями является залогом успеха в восстановлении здоровья многих людей, и, конечно, является эффективным фактором профилактики рака желудка. А для обеспечения ее максимальной эффективности необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

Подготовила
Айгуль Рахметова

Де-Нол®

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ

- **Обладает бактерицидной активностью к Helicobacter pylori**
- **Оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие**
- **Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи**

astellas
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Де-Нол®

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ

Показания к применению.

• язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, в том числе ассоциированная с Helicobacter pylori;

• хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с Helicobacter pylori;

• синдром раздраженного кишечника, преимущественно с симптомами диареи;

• функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Способ применения и дозы.

Внутрь.

Взрослым и детям старше 12-ти лет препарат назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 мин до приема пищи и на ночь или по 2 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до приема пищи.

Детям от 6 до 12 лет с массой тела менее 40 кг препарат назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки, с массой тела более 40 кг - по 1 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до еды. Таблетки необходимо запивать небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения 4-8 недель. В течение следующих 8 недель не следует применять препараты, содержащие висмут.

Для эрадикации H. pylori целесообразно применение Де-Нол®-а с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингибиторами протонной помпы, так называемая квадротерапия.

Побочное действие.

Тошнота, рвота. Диарея или запоры.

Аллергические реакции.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации, детский возраст до 6 лет.

Особые указания.

Препарат не следует применять более 8 недель. При применении Де-Нол®-а возможно окрашивание стула в темный цвет. Не рекомендуется во время терапии прием алкоголя.

Условия отпуска из аптек.

Без рецепта.

РК-ЛС-5-№010006 от 15.03.2012г.
Разрешение №4150 от 25.06.2013г. до 15.03.2017г.

astellas
Свет, ведущий к жизни

Представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В.
г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 15, угол улицы Желтоксан,
Бизнес Центр «Нурлы Тау», здание 4В, офис №20.
Тел.: 8 (727) 311-13-89, 8 (727) 311-13-90.

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В

Европейская ассоциация по изучению болезней печени*

Введение

Наши знания о естественном течении инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), и возможностях ее лечения постоянно пополняются. Со времени публикации в 2009 г. клинических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), подготовленных в 2008 г., появились новые данные [1]. Цель данной публикации – предоставить обновленные рекомендации по оптимизации подходов к лечению пациентов с хронической HBV-инфекцией. Вопросы профилактики и вакцинации в данных рекомендациях не рассматриваются. Кроме того, несмотря на достигнутый прогресс, некоторые проблемы еще не решены, поэтому врачи, пациенты и работники органов здравоохранения при выборе лечения должны опираться только на последние данные.

Современное состояние проблемы

Эпидемиология и экономические потери

Серологические признаки перенесенной или текущей HBV-инфекции определяются примерно у 1/3 всего населения Земли, причем 350-400 млн человек являются хроническими носителями поверхностного антигена HBV (HBsAg). Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего хронического гепатита В (ХГВ), который может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [2-4]. Ежегодно от терминальных поражений печени или ГЦК, связанных с HBV, погибает 0,5-1 млн человек; 5-10% трансплантаций печени проводятся в связи с исходами HBV-инфекции [5-8]. Конституциональные факторы, свойства вирусного агента, коинфекция вирусом гепатита С (HCV), вирусом гепатита D (HDV) или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также другие сопутствующие факторы, такие как злоупотребление алкоголем и ожирение, могут оказывать влияние как на естественное течение заболевания, так и на эффективность противовирусного лечения [2-8]. Выделяют два варианта ХГВ в зависимости от статуса е-антигена вируса гепатита В: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный. На протяжении последнего десятилетия наблюдается рост числа пациентов с HBeAg-негативным ХГВ в результате старения HBV-инфицированной популяции и преобладания специфических генотипов HBV. Это привело к превалированию данной формы заболевания во многих регионах мира, включая Европу [4, 9, 10]. Прогрессирование заболевания и летальные исходы при ХГВ связаны с сохраняющейся репликацией вируса, что может приводить к циррозу и ГЦК. В долгосрочных исследованиях было показано, что кумулятивная частота развития цирроза печени в течение 5 лет после постановки диагноза ХГВ составляет от 8 до 20%. У больных с компенсированным циррозом печени 5-летняя кумулятивная частота печеночной недостаточности в отсутствие лечения достигает 20% [2-4, 11-13]. Прогноз у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, не получавших лечения, неблагоприятный: 5-летняя

Ключевые слова: вирус гепатита В, рекомендации EASL, лечение, интерферон-α, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.
Получено 28 февраля 2012 г.; принято в печать 28 февраля 2012 г.
Авторы: George Papatheodoridis (Coordinator & EASL Governing Board), Maria Buti, Markus Cornberg Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo. Рецензенты: EASL Governing Board, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin.
* Адрес для корреспонденции: EASL Offi ce, 7 rue des Battoirs, CH-1205 Geneva, Switzerland.
Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.
E-mail address: easloffice@easloffi ce.eu (European Association for the Study of the Liver).
Данный текст является официальным переводом осуществленным EASL

выживаемость составляет 14-35% [2-4, 12]. Во всем мире в последнее время выросла заболеваемость ГЦК, в основном за счет персистирующей HBV- и/или HCV-инфекции. Сегодня ГЦК занимает 5-е место по распространенности и составляет около 5% в структуре всех онкологических заболеваний. Заболеваемость ГЦК у пациентов с ХГВ высока и равна 2-5% у пациентов со сформировавшимся циррозом печени [13]. Однако показатели заболеваемости, по-видимому, варьируют в зависимости от региона и зависят от стадии поражения печени и воздействия канцерогенов окружающей среды, таких как афлатоксин. В настоящее время в связи с миграцией населения наблюдаются изменения показателей распространенности и заболеваемости HBV-инфекцией как в европейских странах, так и во всем мире. Для предотвращения ущерба, наносимого заболеванием, необходимо привлечение значительных ресурсов систем здравоохранения во всех странах мира.

Естественное течение хронического гепатита В

Характер патологического процесса при ХГВ непрерывно изменяется во времени. Его естественное течение условно можно разделить на пять фаз, которые не всегда развиваются последовательно.

1. Фаза иммунной толерантности характеризуется обнаружением в сыворотке HBeAg, высоким уровнем репликации вируса (показателем чего служит высокий уровень ДНК HBV в сыворотке), нормальной или немного повышенной активностью аминотрансфераз, отсутствием или слабой выраженностью воспалительно-некротических изменений печени, отсутствием либо медленным прогрессированием фиброза [2, 3, 6, 8]. Степень спонтанной элиминации HBeAg на протяжении данной фазы чрезвычайно низкая. Эта фаза чаще встречается и протекает более длительно у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни. Выраженная виремия, характерная для таких пациентов, обусловливает их высокую контагиозность.
2. Фаза иммунной реактивности характеризуется обнаружением в сыворотке HBeAg, менее выраженным уровнем репликации вируса (показателем чего служит меньший уровень ДНК HBV в сыворотке), повышенной или периодически повышающейся активностью аминотрансфераз, умеренной или сильной выраженностью воспалительно-некротического процесса в печени, а также более быстрым прогрессированием фиброза по сравнению с предыдущей фазой [2-4, 6, 8]. Наступление данной фазы может произойти спустя несколько лет после фазы иммунной толерантности; наиболее часто она возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте, с параллельным развитием специфического иммунитета к HBV-инфекции. Продолжительность этой фазы может составлять от нескольких недель до нескольких лет. Частота спонтанного исчезновения HBeAg возрастает. Эта фаза завершается сероконверсией с появлением антител к HBeAg.
3. Сероконверсия от HBeAg к анти-HBe может привести к развитию фазы неактивного носительства. Она характеризуется низким или неопределяемым уровнем ДНК HBV в сыворотке и нормальной активностью аминотрансфераз. Необходимо наблюдение не менее 1 года с определением каждые 3-4 мес. активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня ДНК HBV в сыворотке для подтверждения неактивного носительства. Активность АЛТ должна оставаться в пределах нормы (< 40 МЕ/мл) [14], а уровень ДНК HBV должен быть ниже 2000 МЕ/мл. Однако у некоторых пациентов с бессимптомным носительством уровень ДНК HBV может быть более 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20 000 МЕ мл) при стойко нормальной активности АЛТ [14-17]. При уровне ДНК HBV < 2000 МЕ/мл и повышенной активности АЛТ рекомендуется биопсия печени для оценки причины нарушения ее функции. Благодаря способности иммунной системы контролировать инфекцию, данная фаза характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом. У большинства таких пациентов риск цирроза или ГЦК очень низкий [18-20]. Элиминация HBsAg и сероконверсия к анти-HBs может происходить спонтанно в 1-3% случаев в год, при этом обычно на протяжении нескольких предшествующих лет ДНК HBV в сыворотке не обнаруживается [15]. Однако возможно и развитие ХГВ, чаще HBeAg-негативного [21]. Следовательно, за носителями HBV должно проводиться пожизненное медицинское наблюдение с определением активности АЛТ каждые 6 мес. после первого года и с периодическим определением уровня ДНК HBV [14]. Более активное наблюдение требуется в случае исходного уровня ДНК HBV в сыворотке более 2000 МЕ/мл. У этих пациентов целесообразны неинвазивная оценка выраженности фиброза печени и даже биопсия печени [14]. При неактивном носительстве уровень HBsAg в сыворотке менее 1000 МЕ/мл, но такой же уровень может иногда определяться и при ХГВ [22].
4. HBeAg-негативный ХГВ может развиваться после сероконверсии от HBeAg к анти-HBe во время иммуноактивной фазы либо после нескольких лет или десятилетий неактивного носительства. Это состояние представляет собой позднюю иммуноактивную фазу при естественном течении хронической HBV-инфекции. Она характеризуется периодической реактивацией вируса с изменяющимся уровнем ДНК HBV и аминотрансфераз, а также активным гепатитом [4, 23-25]. Данные пациенты относятся к HBeAg-негативным. Это связано с заменой нуклеотидов в предъядерном (precore) участке генома и/или основном ядерном (core) промоторе HBV, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HBeAg. Длительные

Таблица 1. **Оценка качества доказательств и силы рекомендаций (по материалам системы GRADE) [32–37]**

Уровень доказательности	Определение	Обозначение
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к имеющимся результатам и к оценке эффекта	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, возможно, приведут к переоценке эффекта	B
Низкий и очень низкий	Очень вероятно, что дополнительные исследования окажут важное влияние на оценку эффекта и изменят эту оценку. Любая оценка эффекта неоднозначна	C
Сила доказательств (рекомендаций)	Примечания	Обозначение
Сильная	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемое значение для исхода заболевания и стоимость	1
Слабая	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности; требуют больших материальных и финансовых затрат	2

спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ наблюдаются редко [4, 23]. Однако в некоторых случаях затруднительно дифференцировать истинных неактивных носителей HBV от пациентов с активным HBeAg-негативным ХГВ в фазе спонтанной ремиссии. В первой группе пациентов прогноз благоприятный и риск осложнений очень мал, тогда как во второй имеются активное заболевание печени с высоким риском прогрессирования в выраженный печеночный фиброз и цирроз с последующим развитием осложнений, таких как декомпенсация цирроза и ГЦК. За всеми пациентами должно проводиться тщательное наблюдение как минимум в течение года, включающее, как уже указывалось, при неактивном носительстве определение АЛТ каждые 3-4 мес. и уровня ДНК HBV, что обычно позволяет выявить изменения активности процесса у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ [23].

5. В HBsAg-негативной фазе, наблюдающейся после элиминации HBsAg, может сохраняться низкий уровень репликации HBV с возможностью определения ДНК HBV в биоптатах печени [26]. Обычно ДНК HBV в сыворотке не обнаруживается, при этом выявляются анти-HBc и, возможно, анти-HBs. В случае элиминации HBsAg перед развитием цирроза печени прогноз улучшается, при этом риск цирроза, декомпенсации и ГЦК уменьшается. Клиническое значение латентной HBV-инфекции (обнаружение ДНК HBV в биоптатах печени при низком уровне [< 200 МЕ/мл] ДНК HBV в сыворотке) не выяснено [26]. Иммуносупрессия у таких пациентов может привести к реактивации HBV [27, 28]. В случае развития цирроза печени перед спонтанным или связанным с лечением исчезновением HBsAg сохраняется высокий риск ГЦК [29-31], поэтому необходимо длительное наблюдение для своевременного выявления ГЦК (C2), хотя экономическая эффективность такого подхода не ясна.

Методология

Настоящие рекомендации представляют собой обновление последней версии рекомендаций EASL, опубликованных в начале 2009 г. Они разработаны группой экспертов, выбранных руководящим комитетом EASL, после чего была проведена независимая оценка рекомендаций экспертами, разработавшими рекомендации 2009 г., и затем они были одобрены руководящим комитетом EASL. Разработка клинических рекомендаций по возможности основывалась на доказательствах из имеющихся публикаций, а в случае их отсутствия – на личном опыте и мнении экспертов. Оценены монографии и рефераты докладов на важнейших конференциях, опубликованные до сентября 2011 г. Всем доказательствам и рекомендациям, послужившим основой для данных клинических рекомендаций, присваивалась оценка по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation – шкала качества использованных доказательств, разработки и оценки рекомендаций). Таким образом, сила приводимых рекомендаций отражает качество лежащих в их основе доказательств. Принципы системы GRADE неукоснительно соблюдались. Качество доказательств, приводимых в данных клинических рекомендациях, оценивалось в соответствии с одним из трех уровней достоверности: высокий (A), средний (B) или низкий (C). Силе доказательств по системе GRADE соответствуют две оценки: сильная (1) или слабая (2) (табл. 1). Таким образом, данные рекомендации дают возможность учитывать качество доказательств: чем выше качество доказательств, тем более сильные рекомендации могут быть выработаны на их основе; чем больше разночтений и мнений или чем выше уровень неопределенности, тем меньше сила соответствующих рекомендаций [32-37]. Для определений уровень доказательности не указывали. По практическим соображениям в рекомендациях указывали месяцы, а не недели (например, 6 и 12 мес. вместо 24 и 48/52 нед. соответственно).

Комитет экспертов, разрабатывавших эти рекомендации, рассмотрел следующие вопросы:

- Как оценить тяжесть патологического процесса в печени перед началом лечения?
- Каковы цели и желаемые результаты терапии?
- Что считать благоприятным ответом на терапию?
- Какой подход считается оптимальным при первичном выборе лечения?
- Какие признаки служат предикторами благоприятного ответа на терапию?
- Что считать лекарственной резистентностью к терапии и как лечить пациентов с лекарственной резистентностью?
- Каким образом осуществлять мониторинг лечения?
- Когда можно прекратить лечение?
- Как следует проводить лечение в особых группах пациентов?
- Какие нерешенные вопросы имеются на сегодняшний момент?

Клинические рекомендации

Оценка тяжести патологического процесса в печени до начала терапии

На первом этапе необходимо определить причинно-следственную связь между хронической HBV-инфекцией и поражением печени, провести оценку тяжести патологического процесса в печени. Кроме того, всем родственникам первой степени родства и половым партнерам пациентов с хронической HBV-инфекцией следует рекомендовать определение сывороточных маркеров HBV-инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) и вакцинацию при отсутствии этих маркеров (A1).

Не у всех пациентов с ХГВ постоянно повышена активность аминотрансфераз. У больных в фазе иммунной толерантности и лиц с неактивным носительством всегда определяется нормальный уровень АЛТ, периоды нормализации этого показателя могут наблюдаться и у части пациентов с HBeAg-негативным ХГВ. Следовательно, очень важно длительное медицинское наблюдение.

1. Оценка тяжести поражения печени должна включать контроль биохимических показателей, в т.ч. аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, гамма-глутамил- транспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, уровень билирубина, альбумина плазмы и глобулинов, общий анализ крови, протромбиновое время и УЗИ печени (A1). Обычно активность АЛТ выше, чем АСТ. Однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение. Характерные признаки цирроза – прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня гамма-глобулинов и удлинение протромбинового времени, что часто сопровождается снижением числа тромбоцитов.
2. Выявление ДНК HBV и определение ее концентрации чрезвычайно важны для диагностики, решения вопроса о проведении терапии и дальнейшего наблюдения пациентов (A1). Настоятельно рекомендуется использование количественных методов определения уровня ДНК HBV на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что обусловлено их высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким динамическим диапазоном [38-41] (A1). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила международный стандарт для унификации описания концентраций ДНК HBV [42]. Концентрацию HBV-ДНК в сыворотке следует выражать в МЕ/мл, чтобы обеспечить возможность сравнения результатов. У одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же метод исследования для оценки эффективности противовирусной терапии. В данных рекомендациях значения ДНК HBV указаны в МЕ/мл; для перевода значений, выраженных в копиях/мл, в МЕ/мл значение в копиях/мл делили на 5.
3. Необходимо также проводить систематический поиск других возможных причин хронического заболевания печени, включая коинфекцию HDV, HCV и/или ВИЧ (A1). У пациентов с хронической HBV-инфекцией требуется также определять антитела к вирусу гепатита А (анти-HAV), а при их отсутствии следует рекомендовать вакцинацию против HAV. Необходимо также принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний, таких как алкогольные, аутоиммунные и метаболические поражения печени, сопровождающиеся стеатозом или стеатогепатитом (A1).
4. Проведение биопсии печени для определения степени воспаления, некроза и фиброза часто рекомендуется пациентам, т. к. сведения о морфологических изменениях печени могут оказаться полезными при принятии решения о начале терапии (A1).

Показания к биопсии печени определяются вместе с показаниями к терапии. Биопсия также может помочь выявить другие возможные причины поражения печени, такие как стеатоз или стеатогепатит. Несмотря на то что биопсия печени – инвазивная процедура, риск тяжелых осложнений крайне низок (1:4000-10 000). Очень важно, чтобы при пункционной биопсии размер получаемого образца был достаточно большим для точного суждения о степени поражения печени и выраженности фиброза [43] (A1). Биопсия обычно не требуется у больных с клиническими признаками цирроза печени, а также у пациентов, которым терапия показана независимо от степени активности процесса и стадии фиброза (A1). Растет интерес к использованию неинвазивных методов, позволяющих оценить выраженность печеночного фиброза. Эти методы, основанные на определении серологических параметров или проведении непрямой эластографии, могут использоваться вместо или как дополнение к биопсии [44-51]. Транзиторная

эластография, будучи неинвазивным методом, широко применяется в Европе. Данный метод обладает высокой точностью при диагностике цирроза печени, хотя трактовка ее результатов может быть затруднена при выраженном воспалении с высокой активностью АЛТ, а также в связи с отсутствием единых критериев оценки уплотнения печени как признака фиброза в разных исследованиях [52, 53].

Цель терапии

Цель терапии гепатита В – повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК и смерти. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации HBV. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности ХГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК, особенно у пациентов, еще не имеющих цирроза печени [54] (B1). Однако добиться полной эрадикации HBV невозможно в связи с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (cccDNA) вируса в ядрах гепатоцитов, что может объяснять реактивацию HBV [26, 55, 56]. Кроме того, ДНК HBV встраивается в геном хозяина и может способствовать онкогенезу и развитию ГЦК [57-59].

Критерии эффективности терапии

Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гистологической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто. Более реальной конечной точкой может быть достижение стойкой вирусологической ремиссии или же ремиссии, которая имеет место на фоне поддерживающей терапии.

1. Для HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов идеальным результатом терапии будет стойкая элиминация HBsAg, которая может сопровождаться или даже не сопровождаться сероконверсией к анти-HBs. Достижение этого результата связано с полной и необратимой ремиссией активности ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза (A1).
2. Достижение стойких вирусологического и биохимического ответов, сохраняющихся после отмены препаратов у HBeAg-негативных пациентов (у исходно HBeAg- негативных или исходно HBeAg-позитивных с последующей устойчивой HBe-сероконверсией), следует считать удовлетворительным результатом терапии, поскольку вирусологический и биохимический ответы сопровождаются улучшением прогноза (A1).
3. Поддерживаемая на фоне длительной терапии вирусологическая ремиссия (отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР) у HBeAg-позитивных пациентов, у которых не достигнута HBe-сероконверсия, и у HBeAg-негативных пациентов – следующий наиболее желательный результат лечения (A1).

Критерии ответа на терапию

Среди ответов на терапию можно выделить биохимический, серологический, вирусологический и гистологический. Эти варианты ответа на терапию следует оценивать несколько раз во время и после лечения. Определение вирусологического ответа зависит от времени оценки (во время или после лечения) и вида лечения. В лечении ХГВ могут использоваться две группы препаратов: стандартные или пегилированные препараты интерферона-α (ИФН или ПЭГ-ИФН) и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги. Для обозначения последних в данном документе используется единая аббревиатура АН.

Биохимический ответ определяется как снижение значения АЛТ до нормального уровня. Этот показатель оценивается несколько раз во время, в конце и после окончания лечения. В связи с тем что активность АЛТ часто колеблется, для подтверждения стойкого биохимического ответа требуется наблюдение не менее 1 года после окончания терапии с определением активности АЛТ каждые 3 мес. (B1). Следует учитывать, что частоту стойкого биохимического ответа после окончания лечения иногда сложно оценить, поскольку у части пациентов до наступления стойкой ремиссии в течение первого года после окончания лечения бывает кратковременное (длительностью не более 3 мес.) повышение активности АЛТ. В таких случаях рекомендуется продолжить наблюдение не менее 2 лет после повышения активности АЛТ, чтобы подтвердить наступление стойкой биохимической ремиссии после проведенного лечения (C2).

Серологический ответ по HBeAg оценивается только у пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ и определяется как исчезновение HBeAg и сероконверсия с появлением анти-HBe.

Серологический ответ по HBsAg оценивается у всех пациентов с ХГВ и определяется как исчезновение HBsAg и сероконверсия с появлением анти-HBs.

Вирусологический ответ на терапию ИФН/ПЭГ-ИФН:

- первичное отсутствие ответа на эти препараты не установлено;
- вирусологическим ответом считается концентрация ДНК HBV < 2000 МЕ/мл. Обычно этот показатель оценивается через 6 мес. и в конце лечения, а также через 6 и 12 мес. после окончания лечения;
- стойким вирусологическим ответом после окончания терапии считается уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 мес. после прекращения лечения.

Таблица 2. **Результаты основных исследований терапии HBeAg-позитивного хронического гепатита В через 6 месяцев после окончания 12-месячного (48 или 52 недели) лечения пегилированным интерфероном-α (ПЭГ-ИФН) и через 12 месяцев (48 или 52 недели) лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов**

	ПЭГ-ИФН		Аналоги нуклеозидов			Аналоги нуклеотидов	
	ПЭГ-ИФН-2a	ПЭГ-ИФН-2b	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
Доза[a]	180 мкг	100 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мг	10 мг	245 мг
Ссылка	[63]	[64]	[63, 65–68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Анти-HBe-сероконверсия, %	32	29	16–18	22	21	12–18	21
Уровень ДНК HBV < 60–80 МЕ/мл, %	14	7	36–44	60	67	13–21	76
Нормализация активности АЛТ,[b] %	41	32	41–72	77	68	48–54	68
Исчезновение HBsAg, %	3	7	0–1	0,5	2	0	3

[a] ПЭГ-ИФН вводили подкожно 1 раз в неделю, а аналоги нуклеозидов/нуклеотидов назначали внутрь по 1 таблетке ежедневно.

[b] В разных исследованиях использовали неодинаковые критерии нормы АЛТ (снижение активности АЛТ ≤ 1,25 × ВГН [верхняя граница нормы] в исследованиях энтекавира и до ≤ 1,3× ВГН в исследовании телбивудина).

Вирусологический ответ на нуклеозидные/нуклеотидные аналоги:

- первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК HBV < 1 log10 МЕ/мл от первоначального через 3 мес. после начала терапии;
- вирусологический ответ определяется как отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР. Этот ответ обычно оценивается каждые 3-6 мес. во время лечения, хотя срок может меняться в зависимости от выраженности поражения печени и типа АН;
- частичный вирусологический ответ определяется как снижение уровня ДНК HBV > 1 log10 МЕ/мл, но при определяющейся через 6 мес. ДНК HBV в крови у пациентов, выполнявших назначения врача;
- вирусологическим рецидивом считается подтвержденное повышение уровня ДНК HBV > 1 log10 МЕ/мл по сравнению с наименьшим уровнем ДНК HBV, достигнутым на фоне лечения; оно может предшествовать биохимическому рецидиву, который проявляется увеличением активности АЛТ. Основной причиной вирусологического рецидива при использовании АН бывает низкая приверженность к терапии, а также отбор вариантов HBV, устойчивых к действию препаратов (резистентность) (A1);
- резистентность HBV к АН характеризуется селекцией мутантных штаммов HBV с заменами аминокислот в обратной транскриптазе, которые обеспечивают снижение чувствительности вируса к получаемым АН. Наличие мутаций резистентности может быть причиной отсутствия первичного ответа или развития вирусологического рецидива на фоне терапии АН (A1);
- в настоящее время отмена АН не считается общепринятой практикой. Однако у некоторых пациентов АН могут быть отменены. При лечении АН можно использовать критерии стойкого вирусологического ответа, принятые для терапии ИФН: уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 мес. после окончания лечения.

Гистологический ответ определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса (≥ 2 баллов по шкале HAI или системе Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

Полный ответ определяется как стойкий вирусологический ответ после окончания лечения в сочетании с исчезновением HBsAg.

Показания к терапии

Показания к терапии при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале терапии используются главным образом три критерия:

- уровень ДНК HBV в сыворотке;
- активность АЛТ;
- тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), если наблюдается умеренно либо сильно выраженный воспалительно-некротический процесс и/или по крайней мере умеренный фиброз, оцениваемые по результатам биопсии (или других неинвазивных методов, если будет подтверждена их диагностическая ценность при HBV-инфекции) с исполь-

Таблица 3. **Результаты основных исследований терапии HBeAg-негативного хронического гепатита В через 6 месяцев после окончания 12-месячного (48 недель) лечения пегилированным интерфероном-α (ПЭГ-ИФН) и через 12 месяцев (48 или 52 недели) лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов**

	ПЭГ-ИФН	Аналоги нуклеозидов			Аналоги нуклеотидов	
	ПЭГ-ИФН-2а	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
Доза[a]	180 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мг	10 мг	245 мг
Ссылка	[91]	[68, 90–92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
Уровень ДНК HBV < 60–80 МЕ/мл, %	19	72–73	88	90	51–63	93
Нормализация активности АЛТ,[b] %	59	71–79	74	78	72–77	76
Исчезновение HBsAg, %	4	0	0	0	0	0

[a] ПЭГ-ИФН вводили подкожно 1 раз в неделю, а аналоги нуклеозидов/нуклеотидов назначали внутрь по 1 таблетке ежедневно.
[b] В разных исследованиях использовали неодинаковые критерии нормы АЛТ (снижение активности АЛТ ≤ 1,25 × ВГН [верхняя граница нормы] в исследованиях энтекавира и до ≤ 1,3× ВГН в исследовании телбивудина).

зованием какой- либо стандартизованной оценочной шкалы (А1). При наличии указанных вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ (А1). При принятии решения о начале терапии следует учитывать также возраст, состояние здоровья пациента, семейный анамнез ГЦК или цирроза печени и внепеченочные проявления HBV-инфекции.

Необходимость биопсии печени и противовирусной терапии должна рассматриваться отдельно для следующих подгрупп пациентов.

- *Пациенты в фазе иммунной толерантности.* Немедленная биопсия печени и противовирусная терапия не требуются у HBeAg-позитивных пациентов в возрасте до 30 лет со стойко нормальной активностью АЛТ и высоким уровнем ДНК HBV без признаков поражения печени и без семейного анамнеза ГЦК или цирроза печени. Обязательны наблюдение и обследование каждые 3-6 мес. (В1). У таких же пациентов старше 30 лет либо с семейным анамнезом ГЦК или цирроза печени целесообразны биопсия печени и даже лечение противовирусными препаратами.
- Немедленная биопсия печени и противовирусная терапия не требуются у HBeAg-негативных пациентов со стойко нормальной активностью АЛТ (при определении уровня АЛТ каждые 3 мес. в течение по крайней мере 1 года) и уровнем ДНК HBV > 2000, но < 20 000 МЕ/мл без признаков поражения печени (В1). В таких случаях обязательно наблюдение в течение не менее 3 лет с определением активности АЛТ каждые 3 мес. и уровня ДНК HBV каждые 6-12 мес. (С1). После 3 лет наблюдение должно проводиться пожизненно, как и у всех лиц с неактивным носительством HBV. Может быть полезна неинвазивная оценка выраженности фиброза с помощью аппарата «Фиброскан» (С2).
- *Пациенты с активным ХГВ.* Лечение можно начинать даже без биопсии печени у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов с уровнем АЛТ > 2 × ВГН и ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл (В1). У таких больных биопсия может дать дополнительную полезную информацию, но обычно не влияет на принятие решения о начале лечения. В случае начала лечения без биопсии печени настоятельно рекомендуется неинвазивное обследование для оценки степени фиброза и, что еще важнее, для подтверждения или исключения цирроза печени (В1).
- Пациентам с компенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке показана терапия даже при нормальной активности АЛТ (В1).
- У пациентов с декомпенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке необходимо немедленное начало лечения АН. При подавлении репликации вируса отмечается значительное клиническое улучшение [60-62]. Однако противовирусная терапия может быть недостаточной мерой у ряда пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, которые должны рассматриваться в качестве кандидатов на трансплантацию печени (А1).

Эффективность современных схем терапии

В настоящее время для лечения ХГВ могут использоваться ИФН, ПЭГ-ИФН и шесть АН. Применяются нуклеозидные (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотидные аналоги (адефовир и тенофовир). ПЭГ-ИФН-2b и эмтрицитабин не зарегистрированы для лечения хронической HBV-инфекции в большинстве стран Европы. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир зарегистрированы в Европе для лечения ХГВ, а комбинация тенофовира и эмтрицитабина в одной таблетке зарегистрирована для лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность этих препа-

ратов оценивалась в рандомизированных контролируемых исследованиях в течение 1 года (телбивудин изучали в течение 2 лет). В настоящее время известны отдаленные результаты этих рандомизированных исследований в определенных подгруппах пациентов, а также результаты нескольких когортных исследований. В табл. 2 и 3 показана частота ответа на препараты в разных исследованиях. В этих работах использовали разные методы определения ДНК HBV. Кроме того, не проводили прямое сравнение препаратов.

1. HBeAg-позитивные пациенты

Частота ответа через 6 мес. после 12-месячной терапии ПЭГ-ИФН и через 12 мес. терапии АН показана в табл. 2 [63-70]. Частота сероконверсии с появлением анти-HBe составляла примерно 30% при лечении ПЭГ-ИФН и 20% при лечении АН. 6-месячная терапия ПЭГ-ИФН-2а и/или его применение в дозах меньших, чем рекомендовано, менее эффективны, чем рекомендованное 12-месячное лечение [71]. Частота HBe-сероконверсии возрастает в первые 6 мес. после терапии ПЭГ-ИФН [63, 72]. Этот показатель повышается и при продолжении терапии АН [73-78], но не в случае резистентности [79]. HBe-сероконверсия менее продолжительна после отмены АН, чем после отмены ПЭГ-ИФН [79-82] (B1). Продолжительность сероконверсии при использовании более активных препаратов, т.е. энтекавира и тенофовира, требует дальнейшего изучения. Частота вирусологической ремиссии может поддерживаться на уровне более 90% при приеме энтекавира и тенофовира в течение 3 лет и более при соблюдении рекомендованного режима приема препаратов [78, 83-85].

Частота исчезновения HBsAg через 12 мес. составила при лечении ПЭГ-ИФН 3-7%, ламивудином 1%, адефовиром 0%, энтекавиром 2%, телбивудином 0,5% и тенофовиром 3% [63-70]. Частота исчезновения HBsAg после завершения терапии ПЭГ-ИФН возрастает у больных со стойким вирусологическим ответом после лечения [72, 86-88] и при продолжении терапии АН [77, 78, 84, 85, 89].

2. HBeAg-негативные пациенты

Частота ответа через 6 мес. после 12-месячного лечения ПЭГ-ИФН и через 12 мес. после лечения АН показана в табл. 3 [68, 70, 90-93]. Частота стойкого вирусологического ответа составила примерно 20% через 6 мес. после 12-месячной терапии ПЭГ-ИФН и менее 5% после прекращения 12-месячной терапии АН [90-92, 94, 95]. Частота вирусологической ремиссии может поддерживаться на уровне более 95% при приеме энтекавира и тенофовира в течение 3-5 лет и более при соблюдении рекомендованного режима приема препаратов [84, 96].

Частота исчезновения HBsAg после 12 мес. лечения составила 3% у больных, получавших ПЭГ-ИФН-2а (через 6 мес. после завершения терапии), и 0% у пациентов, получавших ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин или тенофовир [68, 70, 90-93]. Частота исчезновения HBsAg возрастает до 9% через 3 года и до 12% через 5 лет после прекращения терапии ПЭГ-ИФН-2а [97, 98]. При использовании АН, напротив, исчезновение HBsAg отмечено исключительно в первые 4-5 лет терапии у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ [77, 84, 99, 100].

Предикторы ответа на терапию

К настоящему времени установлен набор исходных и определяемых на фоне терапии параметров, который может использоваться в качестве предикторов ответа на лечение. Предикторы ответа зависят от применяемой группы препаратов. Учет этих факторов полезен для принятия решений о начале и продолжении противовирусной терапии.

1. Терапия на основе ИФН/ПЭГ-ИФН

- Показатели до начала лечения
  При HBeAg-позитивном ХГВ предикторами HBe-сероконверсии служат низкая вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV < 2×10^8 МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (> 2-5×ВГН), генотип HBV и высокая активность гепатита по данным биопсии печени (не менее A2) [63, 64, 101, 102] (B2). Было показано, что при инфекции, вызванной HBV генотипов A и B, частота HBe-сероконверсии и исчезновения HBsAg была выше, чем при инфекции HBV генотипов D и C, после лечения ПЭГ-ИФН [63, 64, 103, 104]. При HBeAg-негативном ХГВ значимые исходные предикторы вирусологического ответа не обнаружены.
- Показатели во время лечения
  У пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ снижение уровня ДНК HBV до менее 20 000 МЕ/мл через 12 нед. сопровождается 50%-й вероятностью HBe-сероконверсии [105], а иммунологически опосредованное увеличение активности АЛТ после снижения уровня HBV связано с более частой HBe-сероконверсией [106] (B2). Недавно было показано, что снижение концентрации HBsAg до уровня ниже 1500 МЕ/мл через 12 нед. служит хорошим прогностическим фактором HBe-сероконверсии [107, 108] (C2), тогда как при уровне HBsAg > 20 000 МЕ/мл или отсутствии снижения уровня MsAg через 12 нед. вероятность последующей сероконверсии очень мала [107-109] (C2). По уровню HBeAg через 24 нед. также можно предполагать вероятность HBe-сероконверсии [105] (B2). При HBeAg-негативном ХГВ снижение концентрации ДНК HBV до уровня менее 20 000 МЕ/мл через 12 нед. сопровождается 50%-й вероятностью стойкого ответа после завершения терапии [110]. Сочетание отсутствия снижения HBsAg и уменьшения уровня ДНК HBV <$2\log_{10}$МЕ/мл позволяет предполагать отсутствие ответа на терапию у

Таблица 4. **Основные преимущества и недостатки (пегилированного) интерферона-α [(ПЭГ-)ИФН] и аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при лечении хронического гепатита В**

	ПЭГ-ИФН	Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
Преимущества	• Курсовое лечение • Отсутствие резистентности • Высокая частота HBe- и HBs-сероконверсии при 12-месячной терапии	• Выраженный противовирусный эффект • Хорошая переносимость • Прием внутрь
Недостатки	• Умеренный противовирусный эффект • Плохая переносимость • Риск нежелательных явлений • Необходимость подкожного введения	• Неопределенно длительная терапия • Риск резистентности • Отсутствие данных о безопасности длительного лечения

европейцев с HBeAg-негативным ХГВ, вызванным HBV генотипа D [111, 112] (B2). В нескольких недавно опубликованных отчетах показано, что снижение уровня HBsAg служит прогностическим фактором стойкого вирусологического ответа после завершения лечения и исчезновения HBsAg [113-115]. Однако чтобы уточнить оптимальный алгоритм использования определения уровня HBsAg для выбора терапии, необходимы дополнительные исследования.

2. Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

- Показатели до начала лечения

  При HBeAg-позитивном ХГВ прогностическими факторами сероконверсии с появлением анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV <2×10^8 МЕ/мл), высокая активность АЛТ и высокая активность гепатита по данным биопсии печени [69, 70, 77, 116] (A1). Генотип HBV не влияет на вирусологический ответ при применении любого АН [117] (A1).

- Показатели во время лечения

  Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК HBV) через 24 нед. лечения ламивудином или телбивудином и через 48 нед. лечения адефовиром сопровождается меньшей частотой резистентности, т.е. большей вероятностью длительного стойкого вирусологического ответа, у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов и более высокой частотой HBe-сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов [77, 100, 118, 119] (B1). Снижение уровня HBsAg во время терапии АН у HBeAg-позитивных пациентов позволяет выделить подгруппу лиц с высокой вероятностью последующего исчезновения HBeAg или HBsAg [120-122] (C2).

Терапевтические стратегии: как лечить?

В настоящее время существуют две разные стратегии лечения HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного ХГВ: курсовое применение (ПЭГ-)ИФН или АН и длительная терапия АН.

Главным теоретическим преимуществом (ПЭГ-)ИФН служат отсутствие резистентности вируса и потенциальная способность препарата обеспечить иммунологически опосредованное сдерживание

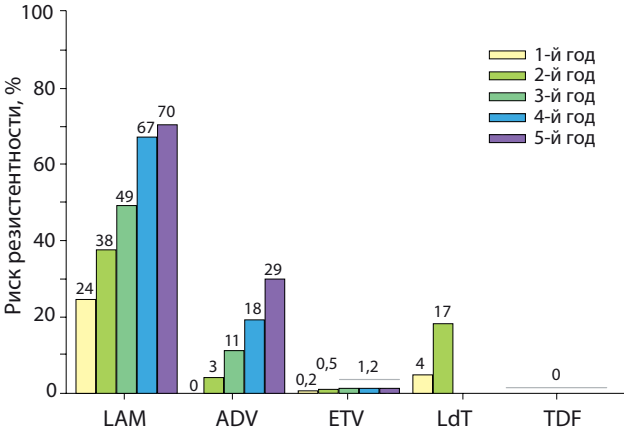


Рисунок 1. *Кумулятивный риск лекарственной резистентности вируса гепатита В при терапии ламивудином (LAM), адефовиром (ADV), энтекавиром (ETV), телбивудином (LdT) и тенофовиром (TDF) у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные/нуклеотидные аналоги, по результатам опубликованных клинических исследований. Метод расчета см. в [41]. Данные исследования проводились в разных группах больных; в них использовались различные критерии включения пациентов и критерии обследования на мутации.*

HBV-инфекции с вероятным развитием стойкого вирусологического ответа, сохраняющегося после завершения лечения, а также элиминацию HBsAg у пациентов, у которых был достигнут и сохранялся неопределяемый уровень ДНК HBV. К основным недостаткам (ПЭГ-)ИФН относятся частые побочные эффекты и необходимость подкожного введения. Препараты (ПЭГ-)ИФН противопоказаны при декомпенсированном циррозе, обусловленном HBV-инфекцией, аутоиммунным заболеванием, а также пациентам с неконтролируемой тяжелой депрессией и психозами и во время беременности (A1).

Энтекавир и тенофовир обладают мощным противовирусным свойством и характеризуются высоким генетическим барьером к развитию резистентности [67, 70, 78, 85, 92, 123] (рис. 1); таким образом, они могут уверенно использоваться в качестве монотерапии первой линии [1] (A1).

Остальные три АН можно применять для лечения ХГВ только при недоступности более мощных АН или

Таблица 5. **Данные о перекрестной резистентности к нуклеозидным/нуклеотидным аналогам для наиболее частых вариантов вируса гепатита В**

В левом столбце приводятся аминокислотные замены, в остальных столбцах — степень чувствительности вируса к препарату в случае этой замены: Ч (высокая чувствительность), П (промежуточная/сниженная чувствительность), У (устойчивость) [139]

Вариант HBV	Уровень чувствительности				
	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
HBV дикого типа	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
M204V	У	Ч	П	П	Ч
M204I	У	У	П	П	Ч
L180M + M204V	У	У	П	П	Ч
A181T/V	П	Ч	Ч	У	Ч
N236T	Ч	Ч	Ч	У	П
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	У	У	У	Ч	Ч
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	У	У	У	Ч	Ч

же при развитии непереносимости более активных препаратов (А1). Ламивудин относится к недорогим препаратам, но длительная монотерапия очень часто сопровождается развитием резистентности [124-127]. Адефовир менее эффективен и дороже тенофовира. Резистентность к нему возникает чаще [70, 85, 100]. Телбивудин – мощный ингибитор репликации HBV, но к нему быстро развивается резистентность у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК HBV или с определяемым уровнем ДНК HBV через 6 мес. лечения [68, 77]. Частота резистентности к телбивудину относительно невелика у пациентов с низким исходным уровнем виремии (< 2×10^8 МЕ/мл у HBeAg-позитивных и <2×10^6 МЕ/мл у HBeAg-негативных пациентов), ДНК HBV у которых не определяется через 6 мес. терапии [77, 128].

1. Курсовая терапия (ПЭГ-)ИФН, или АН. Эта стратегия направлена на достижение стойкого вирусологического ответа после завершения лечения (А1).

- Курсовая терапия (ПЭГ-)ИФН. ПЭГ-ИФН по возможности используется вместо стандартного ИФН при лечении ХГВ главным образом в связи с удобством применения (введение 1 раз в неделю). Рекомендуется 48-недельный курс терапии ПЭГ-ИФН у HBeAg-позитивных пациентов, обеспечивающий наибольшую вероятность сероконверсии с появлением анти-HBe. Эта стратегия может применяться и у HBeAg-негативных пациентов, поскольку это практически единственный вариант возможного получения стойкого вирусологического ответа после завершения противовирусной терапии. Пациенту должна быть предоставлена полная информация о достоинствах, нежелательных явлениях и недостатках (ПЭГ-)ИФН по сравнению с АН (табл. 4), чтобы он мог участвовать в принятии решения о методе лечения (А1). В исследованиях было показано, что комбинация ПЭГ-ИФН и ламивудина обеспечивает более высокий ответ на фоне терапии, однако не повышает вероятности достижения стойкого вирусологического или серологического ответа [63, 64, 91]. Комбинация ПЭГ-ИФН с телбивудином характеризуется выраженным противовирусным действием, однако совместное применение этих препаратов запрещено из-за высокого риска тяжелой полинейропатии [129]. Таким образом, в настоящее время комбинации ПЭГ-ИФН с ламивудином или телбивудином не рекомендуются (А1). Сведения об эффективности и безопасности комбинаций ПЭГ-ИФН с другими АН ограничены, поэтому такие комбинации не рекомендуются.
- Ограниченная по времени терапия АН возможна у HBeAg-позитивных пациентов, у которых на фоне лечения происходит HBe-сероконверсия. Однако до начала лечения предположить длительность курса терапии невозможно, поскольку длительность курса зависит от времени HBe-сероконверсии и продолжения лечения после нее. HBe-сероконверсия может сохраняться непродолжительное время после отмены АН, особенно менее активных, поэтому значительной части этих пациентов после прекращения лечения требуется активное наблюдение с оценкой виремии. Для курсового лечения можно пытаться использовать только наиболее активные АН с высоким порогом к развитию резистентности, чтобы быстро уменьшить виремию и избежать вирусологических рецидивов, связанных с резистентностью HBV (А1). После возникновения HBe-сероконверсии во время лечения АН терапия должна быть продолжена не менее 12 мес. [130]. Продолжительный эффект после окончания лечения (стойкая HBe-сероконверсия) можно ожидать у 40-80% таких пациентов [79, 80, 130-134] (В1).

2. Длительное лечение АН. Эта стратегия необходима, если у пациента не наблюдается стойкий вирусологический ответ после прекращения лечения и требуется продление терапии, т.е. у HBeAg-позитивных пациентов без HBe-сероконверсии и у HBeAg-негативных пациентов. Такая же стратегия рекомендуется у больных с циррозом печени, независимо от статуса по HBeAg или формирования HBe-сероконверсии во время лечения (C1).

В качестве монотерапии первой линии должны использоваться наиболее мощные препараты с оптимальным профилем резистентности, т.е. тенофовир и энтекавир (A1). При приеме любого препарата необходимы достижение и поддержание отрицательного уровня ДНК HBV, подтвержденного методом ПЦР в реальном времени (B1). Эффективность, безопасность и переносимость энтекавира и тенофовира при длительном приеме не изучены. При монотерапии тенофовиром и энтекавиром в течение 3 лет и более удается поддерживать вирусологическую ремиссию у большинства больных [78, 84, 85] (A1).

Пока нет данных о преимуществе комбинации АН перед монотерапией тенофовиром или энтекавиром у пациентов, ранее не лечившихся АН [135] (C1).

Неудача терапии

Важно различать первичное отсутствие ответа, частичный вирусологический ответ и вирусологический рецидив [41, 136].

1. *Первичное отсутствие ответа.* При лечении энтекавиром, тенофовиром, телбивудином или ламивудином отсутствие первичного ответа наблюдается редко. При отсутствии первичного ответа на любой АН важно оценить правильность приема препарата. Если пациент с отсутствием первичного ответа строго выполнял лечебные назначения, следует провести генотипирование штаммов HBV для выявления возможных мутаций. Это поможет раньше изменить стратегию лечения и использовать препараты, активные в отношении резистентных штаммов HBV (B1).

Чаще первичный ответ отсутствует при терапии адефовиром (примерно у 10-20% больных) в связи с недостаточной противовирусной активностью этого препарата. У пациентов, ранее не лечившихся АН, при отсутствии первичного ответа к адефовиру рекомендуется быстро заменить его на тенофовир или энтекавир (B1).

2. *Частичный вирусологический ответ.* Частичный вирусологический ответ может наблюдаться при лечении любым АН. В таких случаях всегда важно оценить приверженность пациента к лечению.

При частичном вирусологическом ответе у пациентов, получающих ламивудин или телбивудин (препараты с низким генетическим барьером) через 24 нед. лечения, или у пациентов, получающих адефовир (препарат с умеренной противовирусной активностью, резистентность к которому возникает относительно поздно) через 48 нед. лечения, рекомендуется замена этих препаратов на более активные (тенофовир или энтекавир), предпочтительно без перекрестной резистентности (A1).

Единой точки зрения по поводу оптимальной терапии у больных с частичным вирусологическим ответом на энтекавир или тенофовир (активные препараты с высоким генетическим барьером к развитию резистентности) в настоящее время нет. У таких пациентов с частичным вирусологическим ответом на 48-й неделе следует учитывать уровень ДНК HBV и его изменения с течением времени. В случае снижения уровня ДНК HBV в сыворотке можно продолжить лечение тем же препаратом (энтекавир или тенофовир), учитывая увеличение частоты вирусологического ответа со временем и очень низкий риск резистентности при длительной монотерапии этими препаратами [137] (B1). Некоторые эксперты предлагают добавить другой препарат для предотвращения резистентности, особенно в редких случаях, когда уровень ДНК HBV не снижается, несмотря на соблюдение рекомендованного режима лечения (C2).

(3) *Вирусологический рецидив.* Вирусологический рецидив у пациентов, соблюдающих режим лечения, связан с развитием резистентности HBV к препарату. У больных с подтвержденным вирусологическим рецидивом, соблюдавших режим приема препарата, можно оценить генотипическую резистентность, хотя это и необязательно у пациентов, ранее не лечившихся АН, получающих ламивудин или телбивудин (B1). Частота резистентности при лечении разными АН до 5 лет представлена на рис. 1. При терапии пациентов, ранее не лечившихся АН, частота резистентности через 5 лет составляет менее 1,5% для энтекавира и 0% для тенофовира соответственно [78, 123]. Следовательно, вирусологический рецидив у пациентов, ранее не лечившихся АН, получающих энтекавир или тенофовир, обычно связан с несоблюдением назначенного режима терапии.

Риск резистентности больше при исходно высоком уровне ДНК HBV, незначительном снижении уровня ДНК HBV во время лечения и недостаточно эффективной предшествующей терапии АН. Резистентность необходимо выявлять путем определения уровня ДНК HBV как можно раньше до биохимического рецидива (увеличения активности АЛТ), а информация о мутациях вируса в идеале должна использоваться для изменения стратегии лечения. Несомненно, в клинических и вирусологических исследованиях была продемонстрирована польза раннего изменения терапии при увеличении вирусной нагрузки [99, 138] (B1).

При выявлении резистентности должна быть начата соответствующая терапия наиболее эффективным противовирусным препаратом, который не обладает перекрестной резистентностью с предыдущим, чтобы избежать развития множественной лекарственной резистентности (A1). Необходимо избегать последовательного применения препаратов с низким

порогом резистентности и препаратов с высоким или промежуточным риском резистентности (ламивудин, адефовир, телбивудин), поскольку это повышает риск возникновения полирезистентных штаммов вируса (C1). В табл. 5 представлена информация о перекрестной резистентности наиболее распространенных штаммов HBV [139].

По мнению большинства экспертов, при развитии резистентности к ламивудину его замена на тенофовир так же эффективна, как добавление тенофовира к ламивудину [140]. При развитии резистентности к адефовиру возможна его замена на энтекавир или тенофовир либо тенофовир в комбинации с эмтрицитабином (в составе одной таблетки) [141, 142]. Эффективность монотерапии тенофовиром недостаточна у больных с высоким уровнем ДНК HBV в сыворотке вследствие вирусологического рецидива при появлении резистентности к адефовиру [140]. В случае резистентности к телбивудину предпочтительна его замена на тенофовир или добавление к телбивудину тенофовира [136]. На сегодняшний момент получено мало данных о лечении пациентов с резистентностью к энтекавиру. В таких случаях рекомендуется его замена на тенофовир или добавление к энтекавиру тенофовира [136]. До настоящего времени резистентность к тенофовиру не описана. При выявлении такой резистентности целесообразны гено- и фенотипирование вируса в специализированной лаборатории для оценки профиля перекрестной резистентности. В случае подтвержденной резистентности к тенофовиру рекомендуется комбинация с другими аналогами нуклеозидов, хотя возможна и замена на энтекавир, если у пациента не было резистентности к ламивудину. При резистентности ко многим препаратам целесообразны генотипирование вируса и применение комбинации аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (предпочтительно тенофовира).

- *Резистентность к ламивудину:* замена на тенофовир (добавление адефовира, если тенофовир недоступен) (B1).
- *Резистентность к адефовиру:* если пациент до адефовира не получал АН, провести замену на энтекавир или тенофовир (B1). Энтекавир предпочтительнее у таких больных с высокой виремией (C2). Если у пациента ранее отмечалась резистентность к ламивудину, заменить его на тенофовир и добавить аналог нуклеозидов (C1).
- *Резистентность к телбивудину:* замена на тенофовир или добавление тенофовира (добавление адефовира, если тенофовир недоступен) (C1).
- *Резистентность к энтекавиру*: замена на тенофовир или добавление тенофовира (добавление адефовира, если тенофовир недоступен) (C1).
- *Резистентность к тенофовиру:* до настоящего времени резистентность к тенофовиру не описана, поэтому опыта ведения таких больных нет, но в этих случаях представляется целесообразным добавить энтекавир, телбивудин, ламивудин или эмтрицитабин, если резистентность к тенофовиру подтверждена (C2). Может быть эффективной замена на энтекавир, если пациент ранее не получал лечение ламивудином, тогда как у больных с резистентностью к ламивудину в прошлом предпочтительно добавление энтекавира (C2).

Каким образом осуществлять мониторинг лечения и определять момент его прекращения?

Ограниченная по времени терапия ПЭГ-ИФН

При лечении ПЭГ-ИФН общий анализ крови и определение активности АЛТ в сыворотке необходимо проводить ежемесячно, а определение тиреотропного гормона – каждые 3 мес. У всех больных следует оценивать безопасность на протяжении 12 мес. терапии.

- У HBeAg-позитивных пациентов уровень HBeAg и анти-HBe в сыворотке следует определять через 6 и 12 мес. после начала лечения и через 6 и 12 мес. после его окончания. Желаемый результат лечения – стойкая HBe-сероконверсия в сочетании с нормализацией активности АЛТ и уровнем ДНК HBV в сыворотке ниже 2000 МЕ/мл (A1). Оптимальный результат терапии – неопределяемый методом ПЦР в реальном времени уровень ДНК HBV в сыворотке в период последующего наблюдения, поскольку при этом высока вероятность исчезновения MsAg (B1). За HBeAg-позитивными больными с HBe-сероконверсией на фоне терапии ПЭГ-ИФН требуется длительное наблюдение в связи с возможностью повторного появления HBeAg или прогрессирования до HBeAg-негативного ХГВ [81, 82] (A1). Оценку уровня HBeAg следует проводить через 12-месячный интервал после HBe-сероконверсии, если ДНК HBV не определяется, т.к. частота исчезновения HBsAg со временем возрастает [87]. После исчезновения HBsAg следует определить анти-HBs. В случае быстрого снижения уровня ДНК HBV или HBsAg через 3 или 6 мес. лечения ПЭГ-ИФН вероятность ответа на терапию выше. Напротив, если на фоне лечения ПЭГ-ИФН у HBeAg-позитивных пациентов не удается достичь уровня HBsAg < 20 000 МЕ/мл или какого-либо уменьшения уровня HBsAg через 3 мес., вероятность HBe-сероконверсии мала [107-109]. Следовательно, в таких случаях следует решить вопрос об отмене терапии ПЭГ-ИФН (C2).
- У HBeAg-негативных больных уровень ДНК HBV в сыворотке следует определять через 6 и 12 мес. лечения и через 6 и 12 мес. после его окончания. Стойкий вирусологический ответ с уровнем ДНК HBV < 2000 МЕ/мл обычно сопровождается ремиссией заболевания печени. Неопределяемый методом ПЦР в реальном времени уровень ДНК HBV – идеальный результат лечения с наибольшей вероятностью исчезнове-

ния HBsAg в будущем. Оценку уровня HBsAg следует проводить каждые 12 мес., если ДНК HBV не определяется (B1). В случае исчезновения HBsAg необходимо провести тест на анти-HBs. За HBeAg-негативными больными со стойким ответом через 12 мес. терапии ПЭГ-ИФН требуется длительное наблюдение в связи с возможностью реактивации вируса, которая со временем уменьшается [143] (A1). Если у HBeAg-негативных больных, особенно с генотипом D, на фоне терапии ПЭГ-ИФН через 3 мес. не достигнуто снижение уровня HBsAg в сыворотке и ДНК HBV ≥ 2 $\log_{10}$МЕ/мл, вероятность ответа очень низка. В таких случаях следует решить вопрос об отмене ПЭГ- ИФН [111, 112] (B2).

Ограниченная по времени терапия АН у HBeAg-позитивных больных

Цель ограниченной по времени терапии АН – стойкая HBe-сероконверсия после завершения терапии с уровнем ДНК HBV < 2000 МЕ/мл и нормальной активностью АЛТ либо даже исчезновение HBsAg (A1). HBeAg и анти-HBe следует определять каждые 6 мес. Для оценки уровня ДНК HBV необходимо использовать высокочувствительный метод ПЦР каждые 3-6 мес. во время терапии. Снижение концентрации ДНК HBV до неопределяемого уровня по данным ПЦР в режиме реального времени и последующая HBe-сероконверсия сопровождаются биохимическим и гистологическим ответами. Исследования показали, что лечение АН можно прекращать через 12 мес. после HBe-сероконверсии (B1). У ряда таких больных, которые прекратили терапию АН после HBe-сероконверсии, может потребоваться возобновление терапии в связи с нестойким серологическим и/или вирусологическим ответом [79, 80, 131-134]. Следовательно, лечение АН может быть продолжено до исчезновения HBsAg с появлением антител к нему или без них, особенно у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (C1). HBsAg следует определять каждые 12 мес. после HBe-сероконверсии. Однако исчезновение HBsAg во время или после лечения АН наблюдается нечасто (см. табл. 2).

Длительная терапия АН

В идеале желательно достичь неопределяемого (т.е. ниже 10-15 МЕ/мл) уровня ДНК HBV при измерении методом ПЦР в реальном времени, чтобы не возникло резистентности. Контроль уровня ДНК HBV необходим для своевременного выявления неудачи лечения (A1). Уровень ДНК HBV следует определить через 3 мес., чтобы подтвердить вирусологический ответ, а затем – каждые 3-6 мес. При лечении энтекавиром или тенофовиром – препаратами, обладающими высоким порогом резистентности, измерение уровня ДНК HBV можно проводить реже, если пациент строго выполняет врачебные назначения и подтвержден эффект от лечения (C1).

АН выводятся почками, поэтому у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция их дозы (A1). В связи с этим у всех больных до начала терапии необходимо определить уровень креатинина сыворотки и клиренс креатинина (A1). Кроме того, следует оценить риск почечной недостаточности у всех пациентов до начала терапии. К факторам высокого риска поражения почек относят один или более из следующих факторов: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, неконтролируемый сахарный диабет, активный гломерулонефрит, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами, трансплантация солидного органа. Минимальная частота снижения функции почек описана при лечении всеми АН, за исключением, возможно, телбивудина, который, по-видимому, вызывает увеличение клиренса креатинина [144] (C1). Нефротоксичность выше у аналогов нуклеотидов, особенно у адефовира [145] (B1). Следовательно, рекомендуется выявлять нежелательные эффекты со стороны почек путем определения уровня креатинина (и клиренса креатинина) и фосфатов сыворотки при лечении адефовиром и тенофовиром у всех больных ХГВ, уровня креатинина (и клиренса креатинина) во время лечения аналогами нуклеозидов у больных ХГВ с высоким риском почечных осложнений (C1). Такое обследование должно проводиться у больных с низким риском почечных осложнений каждые 3 мес. в первый год лечения, а затем – каждые 6 мес. (в отсутствие ухудшения). У больных с высоким риском почечных осложнений оно должно выполняться каждый месяц в первые 3 мес., а затем каждые 3 мес. до конца первого года лечения, далее – каждые 6 мес. (при отсутствии ухудшения) (C2). Более частая оценка функции почек требуется при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин или уровне фосфатов сыворотки менее 2 мг/дл (C1).

Печеночная недостаточность не оказывает значительного влияния на концентрацию препаратов в крови, однако этот вопрос недостаточно изучен. У ВИЧ-инфицированных пациентов описано снижение минеральной плотности костной ткани на фоне терапии тенофовиром. В настоящее время проводятся исследования денситометрии костей у больных ХГВ, получающих тенофовир. Продолжает изучаться канцерогенность энтекавира при длительном применении у больных ХГВ. При лечении телбивудином у больных ХГВ описаны редкие случаи миопатии. Безопасность длительного применения комбинации нескольких АН, включающих тенофовир и энтекавир, пока не изучена.

Лечение пациентов с тяжелым поражением печени

Лечение пациентов с циррозом печени

ПЭГ-ИФН может повышать риск бактериальных инфекций и печеночной недостаточности у больных с тяжелым циррозом печени [146]. Однако при компенсированном циррозе печени ПЭГ-ИФН может назначаться так же, как при ХГВ [147] (A1). Из АН

предпочтительны тенофовир и энтекавир в виде монотерапии в связи с их выраженной противовирусной активностью и минимальным риском резистентности [148, 149] (А1). Использование ламивудина у таких больных не рекомендуется. Важен мониторинг уровня ДНК HBV каждые 3 мес., по меньшей мере в первый год лечения и далее до неопределяемого уровня ДНК HBV, поскольку в случае реактивации HBV требуется срочная коррекция терапии. Таким образом, при циррозе печени необходима длительная терапия с тщательным наблюдением для своевременного выявления резистентности и обострения заболевания.

В клинических исследованиях было показано, что длительное адекватное подавление репликации ДНК HBV приводит к стабилизации поражения печени и предотвращает прогрессирование печеночной недостаточности [54, 99] (А1). Описаны случаи обратного развития фиброза и даже цирроза печени при длительном подавлении репликации вируса [150]. Однако даже при достижении на фоне терапии АН вирусологической ремиссии обязателен постоянный скрининг на ГЦК, поскольку риск развития этой опухоли сохраняется [151, 152] (В1).

Терапия АН при циррозе печени должна проводиться неопределенно долго. После по крайней мере 12 мес. лечения терапия может быть прекращена у HBeAg-позитивных больных, если достигнута подтвержденная HBe-сероконверсия или (в идеале) имеет место исчезновение HBsAg вместе с HBs-сероконверсией, а у HBeAg-негативных больных – если подтверждены исчезновение HBsAg и HBs-сероконверсия (В1).

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени должно проводиться в специализированных отделениях, поскольку такие пациенты нуждаются в комплексной противовирусной терапии и могут быть кандидатами на трансплантацию печени. Противовирусная терапия показана независимо от уровня ДНК HBV, чтобы предотвратить реактивацию вируса.

У этой категории больных применение (ПЭГ-) ИФН противопоказано. Рекомендуется использовать энтекавир или тенофовир (А1). Разрешенная доза энтекавира у больных с декомпенсированным циррозом печени составляет 1 мг (вместо 0,5 мг у пациентов с компенсированным заболеванием печени) 1 раз в сутки. В недавно проведенных исследованиях показано, что оба препарата не только эффективны, но и безопасны у этих больных, по крайней мере в первые годы терапии [60-62]. При лечении пациентов с декомпенсированным тяжелым циррозом печени некоторыми АН, особенно энтекавиром, описаны случаи лактат-ацидоза (индекс MELD>20) [153]. В связи с этим требуется наблюдение для выявления клинических и лабораторных признаков лактат-ацидоза (А1). Доза всех АН должна быть снижена у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (А1).

При декомпенсированном циррозе печени на фоне терапии АН клиническое улучшение может наступить через 3-6 мес. В таких случаях можно избежать трансплантации печени. Этим больным рекомендуется пожизненная терапия. Риск ГЦК остается высоким даже при эффективном лечении АН, поэтому обязательно наблюдение для своевременного выявления ГЦК [152] (А1). У некоторых больных с тяжелым заболеванием печени и высокими индексами Чайлда-Пью или MELD отмечается непрерывное прогрессирование печеночной недостаточности; им показана трансплантация печени [154]. В таких случаях терапия АН с подавлением репликации ДНК HBV снижает риск рецидива HBV-инфекции в трансплантате [155].

Предотвращение рецидива гепатита В после трансплантации печени

Рецидив HBV-инфекции в трансплантате печени раньше представлял большую проблему. Терапия мощными АН с высоким порогом резистентности рекомендуется у всех HBsAg-позитивных больных до трансплантации печени при HBV-ассоциированной терминальной печеночной недостаточности или ГЦК для достижения наиболее низкого уровня ДНК HBV [155-158] (А1). Ламивудин и/или адефовир в комбинации с иммуноглобулином против гепатита В (HBIg) снижают риск инфекции в трансплантате до уровня менее 10% [155, 157, 158]. В настоящее время изучаются короткие курсы и меньшие дозы HBIg и другие варианты профилактики, включая тенофовир с эмтрицитабином или монотерапию энтекавиром. Недавно было показано, что энтекавир без HBIg безопасен и эффективен для предотвращения рецидива HBV-инфекции [159]. Опубликованы предварительные данные об эффективности и безопасности тенофовира и эмтрицитабина в сочетании с HBIg или без него [160]. При планировании трансплантации печени всегда следует учитывать нефротоксичность препаратов и тщательно оценивать функцию почек, поскольку эти больные, как правило, получают ингибиторы кальциневрина (С1).

Лечение особых групп пациентов

Пациенты с коинфекцией ВИЧ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГВ до начала высокоактивной антиретровирусной терапии повышен риск цирроза печени и ГЦК [161-167]. Лечение ВИЧ-инфекции может приводить к обострению гепатита в связи с восстановлением иммунного ответа, однако риск цирроза печени у пациентов с коинфекцией HBV и ВИЧ при длительной терапии тенофовиром в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином совсем невелик [168]. Показания к терапии ХГВ у этой категории больных такие же, как у пациентов без ВИЧ-инфекции; они основаны на уровне ДНК HBV, активности АЛТ и выраженности гистологиче-

ских изменений печени [169]. В соответствии с недавно опубликованными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции большинство пациентов с коинфекцией ВИЧ и HBV должны получать лечение обеих инфекций одновременно [170]. Рекомендуется назначать тенофовир в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином в сочетании с третьим препаратом, активным в отношении ВИЧ [170, 171] (A1). Обоснование ранней терапии против обеих инфекций упростило выбор терапии: тенофовир в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином независимо от иммунологических, вирусологических и гистологических характеристик [172] (B1).

У небольшой части больных с числом клеток CD4 >500/мкл лечение HBV-инфекции может проводиться до начала терапии ВИЧ-инфекции; в таких случаях предпочтительны ПЭГ-ИФН, адефовир и телбивудин, не обладающие активностью против ВИЧ [170]. Однако, если при использовании этих АН с низким порогом резистентности в течение 12 мес. не достигается неопределяемый уровень ДНК HBV, следует решить вопрос о начале лечения ВИЧ-инфекции. Ламивудин, энтекавир и тенофовир активны против ВИЧ и HBV и противопоказаны как единственные препараты для лечения ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов в связи с риском резистентности ВИЧ (A1). Таким образом, у всех HBsAg-позитивных пациентов должен проводиться скрининг на ВИЧ до назначения этих препаратов для лечения HBV-инфекции (A1).

Пациенты с коинфекцией HDV

При коинфекции HBV и HDV чаще развиваются тяжелые и фульминантные формы гепатита, чем при моноинфекции HBV [173]. Хроническая инфекция после острого гепатита, вызванного HBV и HDV, наблюдается нечасто, но хронический гепатит дельта возникает у 70-90% пациентов с суперинфекцией HDV [173, 174]. Активная HDV-инфекция подтверждается наличием РНК HDV, антигена HDV при оценке иммуногистохимическим методом или антител класса IgM к HDV (анти-HDV) [174]. Однако диагностика активной HDV-инфекции может вызывать затруднения, поскольку тесты для определения РНК HDV не стандартизованы, а для выявления антигена HDV и IgM анти-HDV – малодоступны [174, 175]. Длительная репликация HDV приводит к развитию цирроза печени и ГЦК с частотой 4 и 2,8% в год соответственно; это наиболее важный прогностический фактор летального исхода, свидетельствующий о необходимости противовирусной терапии [173, 176, 177].

(ПЭГ-)ИФН – единственный эффективный препарат для лечения HDV-инфекции [178-183] (A1). Эффективность терапии (ПЭГ-)ИФН можно оценить через 3-6 мес. по уровню РНК HDV (C2). Может потребоваться продолжить лечение более 1 года, поскольку получены данные об эффективности длительной терапии [183, 184] (C2), однако оптимальная ее продолжительность не определена [173, 174]. Примерно у 25-40% получавших лечение пациентов наблюдался стойкий вирусологический ответ с неопределяемым уровнем РНК HDV после окончания терапии в сочетании с улучшением гистологической картины, а у некоторых больных даже отмечалось исчезновение HBsAg [173, 174, 182]. В то же время неизвестно, насколько долго должна не определяться РНК HDV после окончания лечения, чтобы констатировать стойкий вирусологический ответ. АН не влияют на репликацию HDV и связанные с этой инфекцией заболевания [173, 174]. Однако АН могут использоваться у некоторых пациентов с активной репликацией HBV со стойким или меняющимся уровнем ДНК HBV в сыворотке выше 2000 МЕ/мл [174, 185, 186].

Пациенты с коинфекцией HCV

Заражение HCV больных с HBV-инфекцией ускоряет прогрессирование заболевания печени и повышает риск ГЦК [187-189]. В одном и том же гепатоците может происходить репликация HBV и HCV без какого-либо взаимного влияния [190]. У ряда таких пациентов уровень ДНК HBV в сыворотке может варьировать, что свидетельствует о необходимости длительной оценки вирусной нагрузки перед началом противовирусной терапии, чтобы уточнить патогенную роль каждого вируса [185]. Тем не менее уровень ДНК HBV часто низкий или даже неопределяемый, а HCV играет главную роль в активности хронического гепатита у большинства больных, хотя эти показатели могут различаться в зависимости от непрямых механизмов, связанных с врожденным и/или приобретенным иммунным ответом [190]. Обычно рекомендуется проводить лечение HCV-инфекции [191] (B1). Сопутствующая HBV-инфекция не оказывает значительного влияния на частоту стойкого вирусологического ответа при лечении HCV-инфекции [187, 192-194]. Существует риск реактивации HBV во время лечения HCV-инфекции или после исчезновения HCV [191]. Следовательно, требуется мониторинг уровня ДНК HBV. В случае реактивации HBV необходима терапия АН (B1).

Острый гепатит

Более чем у 95-99% взрослых с острой HBV-инфекцией наступают выздоровление и сероконверсия с появлением анти-HBs без противовирусной терапии [195] (A1). Больным с фульминантной или тяжелой формой гепатита может быть показана трансплантация печени (A1). У таких пациентов могут быть эффективны АН. Данные, подтверждающие правильность такой стратегии, представлены в нескольких публикациях, причем в основном описан опыт применения ламивудина [196]. При ХГВ рекомендуется назначать энтекавир или тенофовир (C1). Оптимальная длительность терапии не установлена, однако целесообразно продолжать противовирусное лечение не менее 3 мес. после HBs- сероконверсии или не менее 12 мес. после HBe-сероконверсии без исчезновения HBsAg (C2).

Иногда сложно отличить тяжелый острый гепатит В от реактивации вируса при ХГВ, и для этого может по-

требоваться биопсия печени. Однако в обоих случаях показана терапия АН [196-198] (B1).

Терапия у детей

У большинства детей ХГВ протекает бессимптомно, а решение о терапии следует принимать после тщательного обследования [199]. В целом предпочтителен консервативный подход (A1). У детей оценивались безопасность и эффективность только стандартного ИФН, ламивудина и адефовира, причем по изученным показателям препараты у детей и взрослых не различались [199-202]. В настоящее время проводятся исследования других АН у детей с целью разработать терапию у этой категории пациентов.

Медицинские работники

Медицинские работники нуждаются в особом внимании, поскольку им может потребоваться противовирусная терапия по особым показаниям для снижения риска передачи инфекции во время медицинских процедур. Тактика в случае выявления HBsAg у медицинских работников в разных странах неодинакова. Во многих странах медицинским работникам, включая хирургов, гинекологов и стоматологов, при наличии HBsAg и уровня ДНК HBV ≥ 2000 МЕ/мл назначают мощный противовирусный препарат с высоким порогом резистентности (т.е. энтекавир или тенофовир) для достижения неопределяемого уровня ДНК HBV (в идеале) либо его снижения до менее 2000 МЕ/мл; лишь после этого их допускают к выполнению медицинских процедур, при которых повышен риск заражения пациентов (B1). У практикующих хирургов необходимо контролировать правильность приема препаратов и эффективность лечения. Долгосрочная безопасность, эффективность, осложнения и экономические затраты такой стратегии не изучены [203].

Беременность

До начала терапии HBV-инфекции с женщинами детородного возраста следует обсудить вопросы планирования семьи. Женщина должна получить информацию о безопасности препаратов в случае их приема во время беременности (A1).

(ПЭГ-)ИФН противопоказан при беременности (A1). Ламивудин, адефовир и энтекавир по влиянию на беременность отнесены FDA к категории C, а телбивудин и тенофовир – к категории B [204]. Эта классификация основана на данных о тератогенности, полученных в доклинических исследованиях. Безопасность энтекавира при беременности не изучена. В регистре применения антиретровирусных препаратов у беременных (Antiretroviral Pregnancy Registry) имеется обширная информация по безопасности тенофовира и/или ламивудина либо эмтрицитабина, которые применялись у ВИЧ-положительных беременных [205, 206]. Из этих препаратов следует отдавать предпочтение тенофовиру в связи с лучшим профилем резистентности и большим объемом данных по безопасности у беременных ВИЧ- инфицированных женщин [205, 206] (B1).

У женщин детородного возраста без выраженного фиброза печени, планирующих беременность в ближайшем будущем, возможна отсрочка терапии до рождения ребенка (C1). У женщин детородного возраста с выраженным фиброзом или циррозом печени, которые согласны отложить запланированную беременность, можно провести курсовое лечение (ПЭГ-)ИФН (C1). Следует помнить о необходимости эффективной контрацепции во время терапии (ПЭГ-)ИФН. В случае невозможности или неэффективности терапии (ПЭГ-)ИФН следует начать терапию АН, которую рекомендуется продолжать даже во время наступившей беременности (C1). У таких женщин тенофовир представляется наиболее рациональным выбором (B1).

В случае неожиданного наступления беременности во время терапии HBV-инфекции показания к лечению должны быть пересмотрены (C1). Такая же тактика применяется у женщин, у которых во время беременности впервые выявлена HBV-инфекция (C1). У пациенток с выраженным фиброзом или циррозом печени терапия должна быть продолжена, но, возможно, другим препаратом (C1). (ПЭГ-)ИФН необходимо отменить, а лечение АН продолжить, но препараты категории C по классификации FDA, особенно адефовир и энтекавир, следует заменить на препараты категории B (C1). Из препаратов категории B предпочтителен тенофовир в связи с его большей мощностью, высоким порогом резистентности и доступной информацией по безопасности у беременных женщин (C1).

Профилактика перинатального заражения HBV, которое, как полагают, происходит в основном при родах, традиционно основана на сочетании пассивной и активной иммунизации HBIg и введении HBV-вакцины. Однако такая стратегия недостаточно эффективна у части новорожденных в случае высокой виремии у матерей (уровень ДНК HBV в сыворотке более 10^{6-7} МЕ/мл), в основном с HBeAg-позитивной HBV-инфекцией. У таких новорожденных риск вертикальной передачи более 10% даже при использовании HBIg и вакцинации [207-210]. Матерей с такой высокой концентрацией ДНК HBV следует информировать о том, что добавление АН к HBIg и вакцинации для уменьшения вирусной нагрузки может повысить эффективность профилактики заражения ребенка (B1). Ламивудин и, как недавно показано, телбивудин при приеме в III триместре беременности у HBsAg-позитивных женщин с выраженной виремией безопасны и снижают риск внутриутробного и перинатального заражения HBV, если применяются в дополнение к пассивной и активной иммунизации HBIg и введению HBV-вакцины [208, 209, 211-213] (B1). Следовательно, телбивудин, ламивудин и тенофовир (активный препарат, отнесенный FDA к категории B) можно использовать для профилактики перинаталь-

ной и внутриутробной передачи вируса в последнем триместре беременности у HBsAg-позитивных женщин с высоким уровнем виремии (уровень ДНК HBV в сыворотке более 10^{6-7} МЕ/мл) (B1). Контролируемые клинические исследования тенофовира с целью профилактики перинатального заражения не проводились. Если АН назначены только для профилактики перинатального заражения, их можно отменить через 3 мес. после родов (C1).

В случае отсутствия противовирусной терапии или отмены терапии во время беременности либо в ранний срок после родов по любой причине необходимо тщательное медицинское наблюдение в связи с высоким риском обострения гепатита, особенно после родов [214, 215] (B1).

Безопасность терапии АН в период лактации не изучена. HBsAg может обнаруживаться в молоке, но грудное вскармливание не служит противопоказанием к лечению HBsAg- позитивных женщин. Изучены концентрации тенофовира в молоке, но биодоступность препарата при приеме внутрь невысока, поэтому дети с грудным молоком могут получить небольшую дозу тенофовира [216].

Превентивная терапия, проводимая перед назначением химио- или иммуносупрессивной терапии

У HBsAg-позитивных пациентов, получающих химио- или иммуносупрессивную терапию, включая биологические препараты, повышен риск реактивации вируса, особенно при монотерапии ритуксимабом или его применении в комбинации с глюкокортикоидами [217-220]. В связи с этим до начала химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо проводить скрининг на HBsAg и анти-HBc (A1).

Настоятельно рекомендуется вакцинация против HBV-инфекции у серонегативных пациентов (A1). У пациентов с иммунодефицитными состояниями для появления анти-HBs может потребоваться введение вакцины в более высоких дозах.

У HBsAg-позитивных пациентов, которым планируется химио- или иммуносупрессивная терапия, должен быть определен уровень ДНК HBV. Им показано превентивное назначение АН во время такого лечения (независимо от уровня ДНК HBV) и в течение 12 мес. после его окончания (A1). Оптимальный вариант превентивной терапии не разработан. Чаще всего применялся ламивудин, который может быть эффективным у пациентов с низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК HBV при проведении короткого курса [221, 222]. Такая профилактика ламивудином уменьшает риск реактивации HBV и связанных с ней осложнений и летального исхода (B1). Однако лицам с высоким уровнем ДНК HBV, которым планируются длительные и повторные циклы иммуносупрессивной терапии, рекомендуются АН с высокой противовирусной активностью и высоким порогом резистентности, т.е. энтекавир или тенофовир (C1).

У HBsAg-негативных пациентов с анти-HBc следует определить уровень ДНК HBV. В случае выявления ДНК HBV в сыворотке рекомендуется проводить лечение как у HBsAg-позитивных пациентов (C1).

За HBsAg-негативными пациентами с анти-HBc и неопределяемым уровнем ДНК HBV (независимо от статуса анти-HBs), получающими химио- и/или иммуносупрессивную терапию, должно проводиться наблюдение с определением уровня АЛТ и ДНК HBV. Такой пациент должен получать также лечение АН до подтверждения реактивации HBV перед повышением активности АЛТ (C1). Рекомендуемая частота обследования может колебаться от 1 до 3 мес. в зависимости от типа иммуносупрессивной терапии и сопутствующих заболеваний. Некоторые эксперты рекомендуют профилактическое назначение ламивудина всем HBsAg-негативным больным с анти-HBc, получающим ритуксимаб и/или комбинацию препаратов для терапии гематологических злокачественных опухолей, если у них не определяются анти-HBs и/или невозможно обеспечить регулярное определение уровня ДНК HBV [220, 223-225] (C2). Профилактическое назначение АН рекомендуется также пациентам с анти-HBc при трансплантации костного мозга или стволовых клеток [225, 226] (C2). Оптимальная продолжительность такой профилактики неизвестна.

Профилактика ламивудином у HBsAg-негативных реципиентов печени от анти-HBc-позитивных доноров должна проводиться неопределенно долго [227] (B1).

Реципиенты почки и пациенты на гемодиализе

HBV-инфекция часто встречается у больных с терминальной почечной недостаточностью, включая лиц с трансплантированной почкой. При заболеваниях почек необходим скрининг на HBV- инфекцию. Несмотря на меньшую эффективность применения вакцины у этой категории пациентов, серонегативным больным требуется вакцинация против HBV. (ПЭГ-)ИФН и АН можно использовать для лечения ХГВ у больных с почечной недостаточностью. При почечной недостаточности необходима коррекция доз всех препаратов, особенно АН (A1). Любые другие препараты следует применять с осторожностью (B1). В соответствии с одобренной инструкцией по применению тенофовира не существует рекомендованной дозы этого препарата у больных с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин, не получающих гемодиализа. Во время противовирусной терапии необходимо контролировать функцию почек. В случае неожиданного ухудшения функции почек во время лечения может потребоваться изменение схемы или коррекция дозы. Следует также добиваться оптимального контроля над артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом.

У больных, перенесших трансплантацию почки, следует избегать применения (ПЭГ-)ИФН в связи с риском отторжения трансплантата. У каждого HBsAg-позитивного больного, перенесшего трансплантацию почки и получающего иммуносупрессивную терапию, должна проводиться профилактика реактивации HBV-

инфекции АН. Необходимость противовирусной профилактики или лечения должна регулярно и достаточно часто оцениваться у всех HBV-позитивных больных, перенесших трансплантацию почки.

Внепеченочные проявления

В последнее время наблюдается снижение частоты внепеченочных проявлений HBV-инфекции, таких как поражения кожи, узелковый полиартериит и гломерулонефрит. У HBsAg-позитивных больных с внепеченочными проявлениями и активной репликацией HBV может быть эффективна противовирусная терапия. (ПЭГ-)ИФН может вызывать ухудшение некоторых иммунологически опосредованных внепеченочных проявлений HBV-инфекции. Число контролируемых исследований противовирусной терапии ограничено, но описаны случаи, при которых она эффективна. Чаще всего применялся ламивудин. Предполагается, что энтекавир и тенофовир будут более эффективны в этой группе пациентов. Могут быть полезны также плазмаферез и глюкокортикоиды в начальной фазе лечения в дополнение к АН в отдельных случаях (C2).

Нерешенные проблемы и дальнейшие задачи

1. Получить новые данные о естественном течении заболевания и прогностических факторах и разработать показания к терапии, особенно у HBeAg-позитивных больных в фазе иммунной толерантности и у HBeAg-негативных больных с уровнем ДНК HBV в сыворотке ниже 20 000 МЕ/мл.
2. Оценить роль неинвазивных маркеров (сывороточных и биофизических) при определении выраженности тяжести поражения печени и для последующего наблюдения за получавшими/не получавшими лечение пациентами.
3. Уточнить роль уровня HBsAg в сыворотке в оценке естественного течения, прогнозе ответа на терапию и выработке индивидуального подхода к лечению.
4. Оценить генетические маркеры организма и вируса, позволяющие определить прогноз и оптимизировать терапию.
5. Оценить значение ранней диагностики и раннего лечения.
6. Оценить безопасность и риск резистентности при длительной терапии современными АН первой линии (энтекавир и тенофовир).
7. Выявить маркеры, позволяющие определять возможность отмены АН.
8. Оценить безопасность и эффективность комбинации ПЭГ-ИФН с мощными АН (энтекавир и тенофовир) для увеличения частоты HBe- и HBs-сероконверсии.
9. Разработать и оценить новые препараты и терапевтические подходы, особенно иммуномодулирующую терапию, нацеленную на исчезновение HBeAg и HBsAg с последующей сероконверсией.
10. Оценить долгосрочное влияние терапии на предотвращение цирроза печени, его осложнений и ГЦК.
11. Разработать стратегии профилактики и выделить подгруппы пациентов с HBV-инфекцией, перенесших трансплантацию печени, у которых эффективна профилактика без HBIg.
12. Разработать эффективное и оптимальное лечение коинфекции HDV и HBV.

Конфликты интересов

Maria Buti получает финансовую поддержку для проведения исследований от Merck/Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences и Novartis, а также выступает в качестве консультанта и лектора для Bristol-Myers Squibb, Merck/Schering-Plough, Novartis, Gilead Sciences, Glaxo и Roche.

Markus Cornberg получает финансовую поддержку для проведения исследований от Merck/Schering-Plough, Roche, а также выступает в качестве консультанта и лектора для GlaxoSmithKline, Gilead, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche и Merck/Schering-Plough.

Harry Janssen получает финансовую поддержку для проведения исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead, Innogenetics, Merck, Novartis, Roche, а также выступает в качестве консультанта и лектора для этих компаний.

David Mutimer получает гонорары за лекции и консультации от Gilead и Bristol-Myers Squibb.

George Papatheodoridis получает финансовую поддержку для проведения исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead и Roche, а также выступает в качестве консультанта и/или лектора для Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck/Schering-Plough, Novartis и Roche.

Stanislas Pol получает финансовую поддержку для проведения исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough и Roche, а также выступает в качестве консультанта и лектора для Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough, Novartis, Roche.

Giovanni Raimondo получает финансовую поддержку для проведения исследований от Schering-Plough и GlaxoSmithKline, а также выступает в качестве консультанта и/или лектора для Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis и Roche.

Клинические рекомендации публикуются с разрешения Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL)

Оригинальный источник: Journal of Hepatology, 2012 Том 57 | 167–185

Список литературы находится в редакции

Также по ссылке: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00167-5/references

Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника пробиотиком Бактистатин у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с Helicobacter pylori

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Рост заболеваемости Helicobacter pylori–ассоциированными заболеваниями как в Санкт–Петербурге, так и в России в целом является серьезной медико–социальной проблемой, в частности вследствие потенциальной канцерогенности микроорганизма и высокой распространенности инфицированности H. pylori среди молодого трудоспособного населения. К настоящему времени накоплен значительный клинический опыт, свидетельствующий о том, что своевременное проведение эрадикации H. pylori способствует снижению частоты встречаемости язвенной болезни и значительному уменьшению риска развития атрофии, метаплазии и онкотрансформации слизистой оболочки желудка [1, 2].

Следовательно, назначение антихеликобактерной терапии (показания канонизированы в рамках третьего Маастрихтского консенсуса в 2005 г.) является обязательным в лечении пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Однако не следует забывать, при всех очевидных преимуществах, использование эрадикационной терапии имеет некоторые побочные эффекты, основным и наиболее часто встречающимся из которых является дисбиоз кишечника [3, 4]. Вместе с тем прогрессивно растет резистентность *H. pylori* к антибиотикам, традиционно используемым в схемах антихеликобактерной терапии, что способствует прогрессивному снижению эффективности эрадикации данного микроорганизма. Поэтому актуальным вопросом является разработка способов повышения эффективности и оптимизации схем эрадикационной терапии с учетом необходимости профилактики развития и коррекции уже имеющегося дисбиоза кишечника. Одним из вариантов усовершенствования лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний считается дополнительное использование пробиотиков в составе стандартных схем эрадикации. Этому есть множество подтверждений в российских и зарубежных литературных источниках [3, 5-9]. Следует заметить, что в отношении многих пробиотиков доказан их собственный антихеликобактерный эффект [3, 5, 8, 10]. Кроме того, длительная персистенция *H. pylori* в организме человека и дисбиоз кишечника могут быть сопряжены с накоплением продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, токсичных для человека, и последующим развитием эндогенной интоксикации, что при необходимости также требует коррекции посредством назначения препаратов, абсорбирующих или выводящих

токсины. Поэтому появившаяся на отечественном рынке биологически активная добавка «Бактистатин», сочетающая в себе свойства пробиотика и абсорбента, является одним из достойных кандидатов на включение в состав схем эрадикационной терапии для повышения ее эффективности и безопасности. В состав биологически активной добавки «Бактистатин» входит стерилизованная культуральная жидкость Bacillus subtilis 3 (содержит продукты метаболизма микроорганизмов: бактериоцины, лизоцим, каталазы, подавляющие рост условно-патогенных микроорганизмов), цеолит (природный абсорбент, связывает низкомолекулярные токсины – метан, сероводород, аммиак и др., тяжелые металлы и радионуклиды), гидролизат соевой муки (источник аминокислот, обеспечивает питательные потребности нормофлоры кишки) [11]. Важно подчеркнуть, что компонент «Бактистатина» стерилизованная культуральная жидкость Bacillus subtilis 3 не содержит живых микроорганизмов, а, следовательно, имеет низкую антигенную активность и высокую безопасность.

Для практического подтверждения уникальных свойств «Бактистатина», нами было проведено сравнительное открытое исследование эффективности дополнительного назначения пробиотиков в схемах эрадикационной терапии. Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и на базе лаборатории молекулярной генетики патогенных микроорганизмов ГУ научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН.

Цель работы: провести оценку эффективности использования комбинированной биологической добавки (БАД) с пробиотическими свойствами «Бактистатин» в качестве дополнительного средства в дополнение к стандартной тройной схеме эрадикационной терапии больных хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с *H. pylori*.

В качестве нозологической единицы нами был выбран ХГД в связи с его широкой распространенностью в популяции и высокой заинтересованностью врачей различных терапевтических специальностей в оптимизации лечения этой медико-социальной патологии. Более того, развитие и прогрессирование морфологических изменений слизистой оболочки желудка от воспаления через атрофию и метаплазию до дисплазии и онкотрансформации, известное как каскад Корреа, имеет место при ХГД, ассоциированном с *H. pylori*, при отсутствии своевременного и адекватного лечения.

Материалы и методы: проведено первичное обследование 117 больных ХГД, у 13 из которых не было выявлено наличия инфекции H. pylori. В результате под наблюдением находилось 104 пациента с ХГД, ассоциированным с H. pylori. Средний возраст больных составил 45,9±1,6 лет. Способ организации выборки обследованных больных носил характер рандомизированного отбора с формированием про-

Таблица 1. **Бристольская шкала формы кала**

Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются (овечий кал)	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий (норма)	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	Полностью жидкий

стой случайной выборки больных с ХГД. Для придания выборке максимальной клинической однородности, в состав групп выборки были включены больные с ХГД, ассоциированным с H. pylori, не имеющие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии.

Для оценки влияния фармакотерапии на успешность эрадикации H. pylori, клинические проявления заболевания, эндоскопические и морфологические показатели и состояние кишечного микробиоценоза было выделено 2 группы пациентов общей численностью 52 человека, у которых согласно проведенным лабораторно-инструментальным исследованиям имели место признаки обострения ХГД, ассоциированного с H. pylori. В зависимости от варианта получаемой терапии были сформированы группа исследования и группа сравнения. В группу исследования вошли 32 пациента с ХГД, ассоциированным с H. pylori, получавших комплексное лечение, включающее стандартную схему эрадикационной терапии (омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 7 дней, кларитромицин 500 мг 2 раза в день 7 дней), а также БАД с пробиотическим механизмом действия «Бактистатин» в дозе 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 3-4 недель. Пробиотик назначался одновременно с использованием антибактериальных препаратов. Группу сравнения составили 20 пациентов с ХГД, ассоциированным с H. pylori, получавших комплексное лечение, включающее только стандартную схему эрадикационной терапии (омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 7 дней, кларитромицин 500 мг 2 раза в день 7 дней).

Всем больным ХГД, ассоциированным с H. pylori, проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование дважды на этапе наблюдения: до лечения и через 30-45 дней после лечения. Проводился стандартизированный опрос, предусматривающий оценку наличия, частоты встречаемости (раз в неделю) и полуколичественную оценку выраженности болевого абдоминального синдрома и признаков диспепсии от 0 до 3 баллов, где 0 – отсутствие признака, 3 – максимальная его выраженность. При оценке характера стула использовалась модифицированная Бристольская шкала, в соответствии с которой выделяют 7 типов кала (таблица 1) [12].

Выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия с забором биоптатов из тела (1 биоптат) и антрального отдела желудка (4 биоптата). Результаты эндоскопических исследований (степень выраженности гиперемии, атрофии) оценивались полуколичественно в баллах, где 3 балла соответствовали максимальной выраженности признака, 0 – его отсутствию. Верификация *H. pylori* и оценка степени его уреазной активности проводилась с помощью быстрого уреазного теста в биоптате из антрального отдела желудка. В основе действия данного теста лежит биохимический метод определения бактерии по активности фермента уреаза. Биоптат помещается на индикаторный диск тест-системы. Появление сине-зеленого пятна в течение трех минут свидетельствует о наличии *H. pylori,* т.к. из всех возможных уреазопродуцентов именно данный микроорганизм обладает такой уреазной активностью, которая за несколько минут приводит к изменению цвета индикаторного диска. Результаты быстрого уреазного теста оценивались по специальной визуально-аналоговой шкале: 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная уреазная активность.

При гистологическом исследовании биоптатов из тела и антрального отдела желудка изготавливали серийные парафиновые срезы (от 20 до 30 с каждого биоптата) толщиной 3-5 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки выраженности острых и хронических воспалительных изменений, атрофии и метаплазии в слизистой оболочке желудка; альциановым синим при pH 1,0 для оценки степени выраженности дисплазии в слизистой оболочке желудка; проводили окраску по Романовскому-Гимзе для выявления наличия и степени обсемененности *H. pylori*. Результаты морфологического и морфометрического исследования оценивались полуколичественно по визуально-аналоговой шкале по балльной системе в зависимости от степени выраженности признака: 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная. Степень обсеменения *H. pylori* оценивалась по количеству микробных тел: <20 – слабая, 20-50 – средняя, >50 – высокая.

Для диагностики *H. pylori* наряду с гистологическим методом и быстрым уреазным тестом проводился анализ биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением праймеров к гену *ure C* в целях подтверждения наличия микроорганизма. Данное исследование проводилось на базе отдела молекулярной микробиологии НИИ экспериментальной медицины и включало три этапа: 1) выделение ДНК из клинического образца (биоптата); 2) амплификацию специфических фрагментов ДНК; 3) детекцию продуктов амплификации.

Всем больным проводилось бактериологическое исследование кала на дисбиоз. Исследование микрофлоры кишечника выполнялось с применением анаэробной техники и специальных питательных сред на кафедре микробиологии ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова. Подсчет количества каждого вида микроорганизмов в 1 г материала проводили по формуле:

$M = N*10^{n+1}$,

Где M – число микроорганизмов в 1 г,

N – количество выросших колоний в чашке,

n – степень разведения материала

Результаты

Динамика клинических проявлений

На фоне лечения во всех группах отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение выраженности вплоть до полного купирования болевого абдоминаль-

ного синдрома и явлений диспепсии. Однако обращало на себя внимание, что в группе исследования, в отличие от группы сравнения, регрессия клинических проявлений ХГД была более полной и эффективной с достоверным уменьшением частоты и выраженности болей в животе, проявлений желудочной диспепсии (жалоб на отрыжку, тошноту) и кишечной диспепсии (урчание и вздутие живота), по-видимому, связанной с развитием дисбиоза кишечника, а также не наблюдалось учащения стула, тогда как в группе сравнения положительная клиническая динамика была менее выражена (таблица 2).

Т.о, включение в состав стандартных схем эрадикационной терапии средств коррекции микробиоценоза кишечника способствует более эффективному купированию клинических симптомов у больных ХГД, ассоциированным с *H. pylori*.

Динамика воспалительно–деструктивных изменений по данным эндоскопического исследования

При анализе динамики эндоскопических изменений у больных ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, оценивалась степень выраженности воспаления в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, процент эпителизации эрозий, проводился быстрый уреазный тест для определения наличия *H. pylori* (уреазной активности микроорганизма). На фоне лечения в обеих группах имела место регрессия эндоскопических проявлений ХГД, однако более значимая положительная динамика наблюдалась в группе исследования: отмечалось более значимое уменьшение выраженности гастрита и дуоденита, эрозивных изменений как слизистой оболочки тела желудка (СОТЖ) и слизистой оболочки антрального отдела желудка (СОАОЖ), так и слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки (СОЛДПК) ($p<0,05$). Полученные данные представлены в таблице 3.

Динамика гистологических показателей

Решающим моментом в оценке активности ХГД, ассоциированного с *H. pylori*, является анализ гистологических изменений слизистой оболочки желудка, поскольку микроскопическая оценка позволяет уточнить выраженность воспалительных изменений как острого, так и хронического характера, определить наличие и степень обсемененности *H. pylori*. Полученные нами результаты оценки морфологических изменений слизистой оболочки тела и антрального

Таблица 2. **Динамика клинических проявлений ХГД, ассоциированного с *H. pylori*, на фоне использования различных схем терапии, (M±m)**

Симптомы	Группа исследования		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боли в эпигастральной области:				
наличие, %	96,88	9,38*	100	40,00
выраженность, баллы	2,97±0,17	0,09±0,05*	2,93±0,05	0,50±0,17
частота, раз в неделю	6,88±0,14	0,62±0,07*	6,95±0,16	1,02±0,10
Тяжесть в эпигастральной области:				
наличие, %	87,50	15,62*	100	40,00
выраженность, баллы	2,79±0,05	0,18±0,06	2,81±0,08	0,30±0,07
частота, раз в неделю	6,25±0,10	0,43±0,06*	6,42±0,13	0,78±0,09
Отрыжка:				
наличие, %	96,88	56,25*	35,00	40,00
выраженность, баллы	2,50±0,14	0,66±0,12	0,93±0,20	0,86±0,10
частота, раз в неделю	6,34±0,27	1,38±0,29	2,00±0,77	1,29±0,44
Тошнота:				
наличие, %	37,50	6,25*	70,00	15,00
выраженность, баллы	0,91±0,21	0,06±0,04	1,57±0,31	0,14±0,10
частота, раз в неделю	2,13±0,50	0,09±0,07	2,79±0,52	0,29±0,19
Метеоризм:				
наличие, %	96,88	40,63*	100	85,00
выраженность, баллы	2,89±0,16	0,56±0,14*	2,91±0,15	1,43±0,25
частота, раз в неделю	6,34±0,27	0,84±0,23*	5,86±0,21	2,5±0,48
Урчание в животе, %	84,38	18,75*	100	50,00
Болезненность при пальпации в эпигастральной области, %	100	6,25*	100	30,00
Тип стула по Бристольской шкале	3,81±0,27	4,13±0,10*	4,21±0,24	5,07±0,20
Частота стула, раз в неделю	8,19±0,88	7,22±0,16*	8,36±0,65	11,79±1,65

** – $p<0,05$ (различия между группой исследования и группой сравнения статистически достоверны)*

Таблица 3. **Динамика эндоскопических признаков ХГД, ассоциированного с *H. pylori*, на фоне использования различных схем терапии, (M±m)**

Показатели	Группа исследования		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Слизистая оболочка тела желудка:				
гиперемия, баллы	2,03±0,05	1,11±0,06	1,64±0,13	1,21±0,11
простые эрозии, %	6,25	0*	5,00	5,00
max размер эрозий, см	0,4	0*	0,3	0,3
min размер эрозий, см	0,2	0	0,1	0,1
Слизистая оболочка антрального отдела желудка:				
гиперемия, баллы	2,31±0,08	1,59±0,09	2,36±0,13	1,79±0,15
простые эрозии, %	50,00	18,80*	40,00	20,00
max размер эрозий, см	0,44±0,01	0,14±0,03*	0,35±0,03	0,35±0,03
min размер эрозий, см	0,24±0,01	0,06±0,02*	0,17±0,02	0,17±0,03
выраженность хронического гастрита, баллы	2,16±0,06	1,34±0,08*	2,30±0,11	1,80±0,11
H. pylori, баллы	2,22±0,15	1,59±0,20*	1,93±0,20	1,14±0,14
Слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки:				
гиперемия, баллы	2,06±0,12	1,15±0,08*	2,07±0,13	1,43±0,14
простые эрозии, %	21,88	0*	40,00	15,00
max размер эрозий, см	0,34±0,01	0	0,33±0,01	0,33±0,01
min размер эрозий, см	0,14±0,01	0	0,13±0,01	0,13±0,01
выраженность хронического дуоденита, баллы	2,13±0,07	1,31±0,09*	2,10±0,12	1,55±0,10

** – p<0,05 (различия между группой исследования и группой сравнения статистически достоверны)*

отдела желудка представлены в таблице 4.

Из представленных данных видно, что более выраженное улучшение морфологического состояния СОЖ наблюдалось в группе исследования преимущественно за счет уменьшения выраженности лейкоцитарной инфильтрации и атрофии как СОТЖ, так и СОАОЖ (p<0,05). На основании этого можно сделать вывод о том, что добавление к стандартной эрадикационной терапии препаратов, улучшающих состояние микробиоценоза кишечника, способствует достижению более полной регрессии морфологических изменений в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка у данной категории пациентов.

Оценка эффективности эрадикации H. pylori

Также нами была проведена оценка эффективности антихеликобактерной терапии в обеих группах обследуемых пациентов. Эрадикация *H. pylori* считалась достигнутой при получении отрицательного результата по данным всех методов определения этого микроорганизма, используемых в нашей работе (быстрый уреазный тест, гистологическое исследование и ПЦР). Кроме того, проводился динамический анализ степени обсемененности *H. pylori* по результатам гистологического метода и степени уреазной активности по результатам биохимического метода (быстрый уреазный тест). Итоговая сравнительная оценка эффективности различных схем терапии представлена на рисунке 1 и в таблице 5.

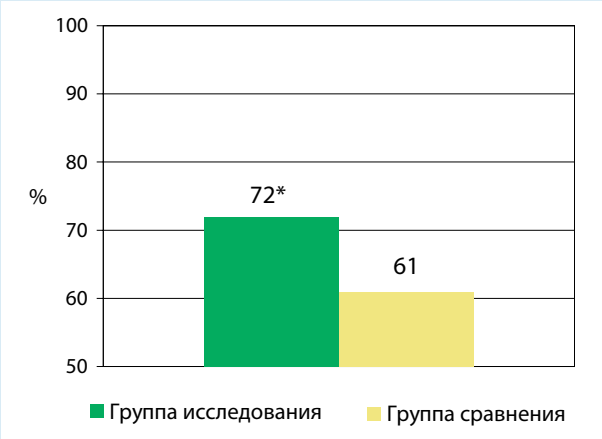


Рисунок 1. *Сравнительная оценка эффективности эрадикации H. pylori у больных ХГД, ассоциированным с H. pylori, при использовании различных схем терапии (*– p<0,05 – различия между группой исследования и группой сравнения статистически достоверны)*
По оси абсцисс – группы обследуемых
По оси ординат – показатель эффективной эрадикации, %

Как видно из представленных данных, добавление пробиотиков к стандартной антихеликобактерной терапии обеспечивает достоверно более

Таблица 4. **Динамика морфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных с ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, на фоне использования различных схем терапии, (баллы, M±m)**

Показатели	Группа исследования		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1. Тело желудка:				
отек	1,10±0,13	0,35±0,11*	1,40±0,15	1,13±0,09*
кровоизлияния	0,93±0,13	0,43±0,15*	1,60±0,15	0,50±0,14*
лейкоцитарная инфильтрация	1,83±0,16	0,48±0,12*	2,20±0,12	1,25±0,12*
микроэрозии	0,21±0,10	0,13±0,08	0,80±0,35	0
степень обсемененности H. Pylori	0,41±0,09	0,04±0,03*	0,20±0,12	0*
фовеолярная гиперплазия	0,17±0,11	0,09±0,07	0	0
кишечная метаплазия неполная	0,41±0,15	0,39±0,13	0,40±0,24	0,38±0,20
атрофия	0,79±0,14	0,57±0,14	0,40±0,24	0,63±0,20
лимфо-гистиоцитарная инфильтрация	1,97±0,12	1,39±0,10*	2,20±0,12	1,88±0,09*
диффузный фиброз	1,62±0,14	1,13±0,11*	2,20±0,12	1,88±0,09*
гиперсекреция	0,41±0,09	0,09±0,05*	0	0
2. Антральный отдел желудка:				
отек	1,18±0,13	0,57±0,15*	1,38±0,14	1,25±0,12
кровоизлияния	0,93±0,14	0,26±0,11*	1,25±0,12	0,88±0,17*
лейкоцитарная инфильтрация	2,18±0,15	1,09±0,19*	2,25±0,19	1,88±0,22
микроэрозии	0,79±0,13*	0,26±0,10	0,88±0,17*	0,50±0,14
степень обсемененности H. pylori	1,29±0,13	0,52±0,12*	1,13±0,09	0,88±0,09*
фовеолярная гиперплазия	0,36±0,13	0,43±0,10	0	0
кишечная метаплазия полная	0,04±0,03	0,04±0,03	0	0
кишечная метаплазия неполная	0,46±0,15	0,43±0,13	0,75±0,19	0,75±0,19
атрофия	1,61±0,19	0,96±0,18*	1,75±0,19	1,63±0,20
лимфо-гистиоцитарная инфильтрация	2,25±0,12	1,57±0,12*	2,50±0,14	2,00±0,20*
диффузный фиброз	1,89±0,14	1,35±0,13*	2,50±0,14	2,00±0,20*
гиперсекреция	0,64±0,10	0,22±0,07*	0	0

** – p<0,05*

Таблица 5. **Сравнительная оценка динамики изменения уреазной активности и степени обсемененности *H. pylori* СОЖ у больных ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, при использовании различных схем терапии (баллы, M±m)**

Показатели	Группа исследования		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Быстрый уреазный тест	2,22±0,15	1,59±0,20*	1,93±0,20	1,14±0,14
Гистологическое исследование СОАОЖ	1,29±0,13	0,52±0,12*	1,13±0,09	0,88±0,09

** – p<0,05 (различия между группой исследования и группой сравнения статистически достоверны)*

высокий процент эффективной эрадикации *H. pylori*. Кроме того, важным является не только достижение полной элиминации данного микроорганизма, но и уменьшение степени обсемененности *H. pylori*, которое в группе исследования было более значимым (p<0,05).

Динамика нарушений эубиоза толстой кишки

При проведении динамической оценки состояния микробиоценоза кишечника после лечения было установлено снижение степени тяжести дисбиоза у лиц, получающих пробиотики, причем в группе исследования преимущественно увеличивалось представительство облигатной кишечной флоры. В то же время в группе сравнения имела место закономерная тенденция к увеличению выраженности нарушений фекальной микрофлоры с достоверных уменьшением количества лактобацилл (таблица 6). Показатели сравнивались с нормативными показателями микрофло-

Таблица 6. **Динамика состояния микробиоценоза кишечника у больных с ХГД, ассоциированным с H. pylori, на фоне использования различных схем терапии (lgКОЕ/г, M±m)**

Показатели	Группа исследования		Группа сравнения		Нормативные показатели
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Бифидобактерии	6,92±0,33	7,70±0,26*	7,86±0,36	7,21±0,59	8-10
Лактобациллы	6,21±0,35	7,34±0,28*	6,93±0,34	6,10±0,23*	6-7
Бактероиды	6,16±0,34	6,43±0,24	6,54±0,53	6,19±0,53	8-10
Энтерококки	6,03±0,41	6,46±0,28	5,72±0,50	6,17±0,31	5-6
E. coli с нормальной ферментативной активностью	3,67±0,61	3,28±0,58	3,08±0,89	1,71±0,79	7-8
E. coli со сниженной ферментативной активностью	5,73±0,50	5,20±0,56	3,84±0,95	5,17±0,98	6-7 (не более 10% от норм. E. coli)
Гемолитические микроорганизмы	1,10±0,44	0,64±0,35	0,68±0,46	1,12±0,64	отсутствие
- Proteus spp.	0,50±0,27	0,34±0,23	1,79±0,79	0,93±0,63	<4
- Klebsiella spp.	1,93±0,47	0,76±0,35*	1,41±0,75	2,12±0,81	<4
- Citrobacter spp.	0,50±0,27	0,83±0,43	1,08±0,63	1,03±0,70	<4
- Enterobacter spp.	1,65±0,45	1,47±0,48	3,88±0,84	4,57±0,84	<4
Патогенные энтеробактерии	7,60±0,40	0*	0	0	0
Клостридии	0,17±0,16	0*	0	0	<5
Стафилококки	2,01±0,38	1,57±0,33	1,11±0,50	1,68±0,50	<4
St. Aureus	0,95±0,29	0,31±0,22*	0,82±0,44	0,36±0,25	<2
Грибы рода Candida	1,36±0,34	0,62±0,23*	1,39±0,58	1,69±0,69	<4

** – p<0,05*

ры кишечника, используемыми в бактериологической лаборатории СПбГМА им. И.И. Мечникова.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что БАД «Бактистатин» можно рассматривать как препарат, рекомендованный к включению в схемы антихеликобактерной терапии для повышения эффективности лечения данной категории пациентов, поскольку его назначение способствует более быстрому и полному купированию клинических симптомов заболевания, значительной регрессии эндоскопических и морфологических изменений, повышает процент успешной эрадикации *H. pylori*, обеспечивает профилактику нарушений эубиоза толстой кишки, а также предупреждает прогрессирование уже имеющегося дисбиоза кишечника, способствуя преимущественному увеличению уровня представителей облигатной анаэробной флоры (бифидобактерий и лактобацилл).

Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362 с.
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика, 2003. - 412 с.
3. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с Helicobacter pylori.: Автореф. дис…..канд.мед. наук: 14.00.47, 03.00.07. - СПб., 2006. – 24 с.
4. Захарченко, М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения.: Автореф. дис…..канд.мед.наук: 14.00.47, 03.00.07. - ВмедА – СПб., 2003. – 24 с.
5. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности // Клиническое питание. – 2005. – № 1. – С. 14-20.
6. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под редакцией проф. Е.И. Ткаченко, проф. А.Н. Суворова. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
7. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23 (8). – P. 1077-1086.
8. Козлова Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение H. pylori-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и синбиотической терапии: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. – СПб, 2004. - 21 с.
9. Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A. et al. Probiotics and Helicobacter pylori eradication. // Dig. Liver Dis. – 2002. - Vol. 34, suppl. 2. - P. S81-S83.
10. Суворов А.Н., Симаненков В.И. H. Pylori как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генетика патогенности. Возможность эрадикации с использованием пробиотиков (лекции для врачей). – СПб, 2006. – 12 с.
11. Успенский Ю.П., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Сказываева Е.В., Можелис Ю.В., Барышникова Н.В., Волков М.Ю. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента (методические рекомендации) / Санкт-Петербург, 2005. – 11 с.
12. http://www.terramedica.spb.ru/1_2008/barishnikova.htm

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ

Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуковой и эндоскопической диагностики;
- клинико-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Синдром раздраженного кишечника: роль нарушений кишечной флоры и пути их коррекции

Будзак И.Я.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

В статье рассмотрена взаимосвязь нарушений кишечной флоры и синдрома раздраженного кишечника. Показаны механизмы патогенетической роли дисбиоза кишечника в развитии синдрома раздраженного кишечника. Проанализированы результаты исследований по оценке эффективности пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Обозначены подходы к коррекции указанных нарушений.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, что обусловливает его значительную актуальность. По статистике, в развитых странах до 15% взрослого населения страдает от симптомов СРК.

По определению Всемирной гастроэнтерологической организации, «СРК – это функциональное заболевание кишечника, при котором боль или дискомфорт в животе связаны с актом дефекации и характеризуются изменением обычного характера дефекации и консистенции каловых масс» [12]. Ключевым симптомом СРК является боль в области кишечника. Другими симптомами могут быть диарея, запор, вздутие кишечника. Симптомы данной патологии значительно ухудшают качество жизни пациентов. Неприятной особенностью этого заболевания является его рецидивирующий характер: после успешного, казалось бы, лечения СРК симптомы его могут вновь возвращаться и беспокоить пациента.

Что же является причиной данного заболевания? Этот вопрос на протяжении нескольких десятилетий волнует исследователей. До сих пор полного и точного ответа на него нет. В патогенезе СРК, по мнению ведущих специалистов, ключевую роль играют моторные нарушения перистальтики кишечника в виде спастической дискинезии и висцеральная гиперчувствительность. При СРК у пациента развиваются спазмы кишечника, обусловливающие не только кишечную боль, но и нарушения дефекации. Висцеральная гиперчувствительность кишечника приводит к повышенной рецепции кишечника и, соответственно, более сильному восприятию симптомов данного заболевания. Традиционно среди причин развития СРК называют нарушения взаимодействия между головным мозгом и кишечником. Определенную роль в развитии СРК могут играть нарушения, связанные с серотониновыми рецепторами. По последним данным, у пациентов с СРК, несмотря на установленный функциональный характер патологии, в слизистой оболочке кишечника отмечаются воспалительные изменения слабой выраженности, которые также могут вносить вклад в развитие симптомов СРК.

Но что запускает указанные факторы патогенеза? Традиционно СРК считается психосоматическим заболеванием. У многих врачей четко сформировалась позиция, что пациенты с СРК должны обязательно иметь психоэмоциональные нарушения и лечить нужно в первую очередь не кишечник, а нервную систему. Действительно, у немалой части пациентов имеется связь между СРК и психоэмоциональными нарушениями. Однако это наблюдается далеко не у всех больных. У части больных симптомы СРК могут отмечаться на фоне ненарушенного психоэмоционального состояния. В руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации помимо стресс-индуцированного СРК выделяют СРК, вызванный определенными пищевыми продуктами, и постинфекционный СРК.

Какова же роль нарушений кишечной флоры в генезе СРК? Как известно, общая микрофлора человека составляет 10^{14} микроорганизмов. Подавляющая часть этой микрофлоры концентрируется в пищеварительном канале, причем отмечается постепенное увеличение концентра-

ции микроорганизмов в дистальном направлении: так, если в желудке и двенадцатиперстной кишке она составляет 10^1-10^3 бактерий в 1 г содержимого, то в толстой кишке – 10^{11}-10^{12} [11]. Конечно, учитывая такое количество микроорганизмов в кишечнике и важность выполняемых ими функций (участие в пищеварении, продукция витаминов, препятствие воздействию патогенных бактерий на слизистую кишечника, поддержание гомеостаза в пищеварительной системе и др.), логично предположить значительный вклад нарушений кишечной микрофлоры в генезе СРК [8].

Действительно, у части пациентов СРК начинается после перенесенной острой кишечной инфекции (так называемый постинфекционный СРК). Это, конечно, указывает на возможную взаимосвязь СРК с кишечной микрофлорой. Кроме того, у части больных СРК выявляется синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике. И наконец, одним из главных доказательств роли дисбиотических нарушений в развитии СРК является положительный клинический эффект использования пробиотиков при лечении СРК. Остановимся на результатах некоторых из исследований, посвященных оценке эффективности пробиотиков при СРК (для анализа взяты лишь исследования, опубликованные в 2012-2013 гг.).

В одном из исследований проводился сравнительный анализ эффективности 4-недельного курса комбинированного пробиотика и плацебо. В исследование были включены 60 пациентов с СРК. Отмечено существенное улучшение клинических проявлений в группе пробиотика (рис. 1) [3].

В другом недавнем исследовании была оценена эффективность *Lactobacillus casei rhamnosus* LCR35 в лечении пациентов с различными формами СРК. Отмечено, в общем заметное улучшение на фоне лечения лактобактериями в сравнении с плацебо, однако лишь при диарейной форме СРК (рис. 2) [4].

В исследовании, проведенном в Германии, еженедельно в течение 12 недель оценивалась динамика симптомов при использовании пробиотика *Escherichia coli Nissle* 1917 или плацебо. Отмечена достоверная разница в положительном действии пробиотика в сравнении с плацебо (рис. 3) [9].

В отличие от многих других исследований в недавно опубликованном исследовании, проведенном в Великобритании, не отмечено положительного эффекта пробиотика по сравнению с плацебо при СРК. В данном исследовании, правда, был использован не чистый пробиотик, а функциональное питание, содержащее пробиотик [13].

Во французское исследование было включено 214 больных СРК, которые в течение 4 недель получали пробиотик *Lactobacillus plantarum* 299v

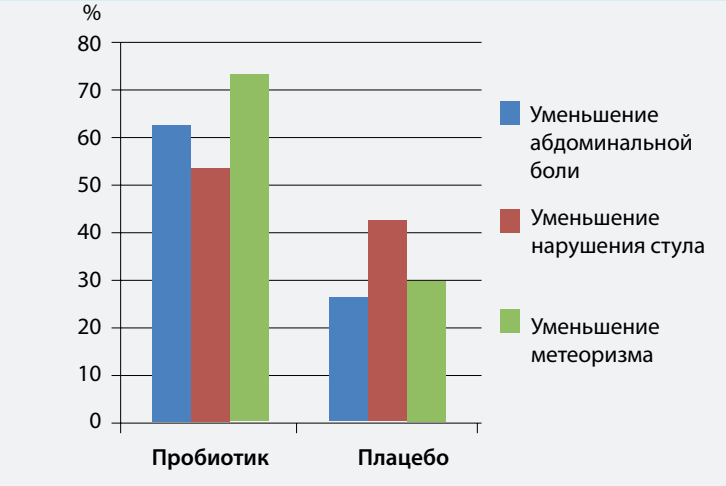


Рисунок 1. *Частота эффективности купирования основных симптомов СРК при использовании пробиотика или плацебо*

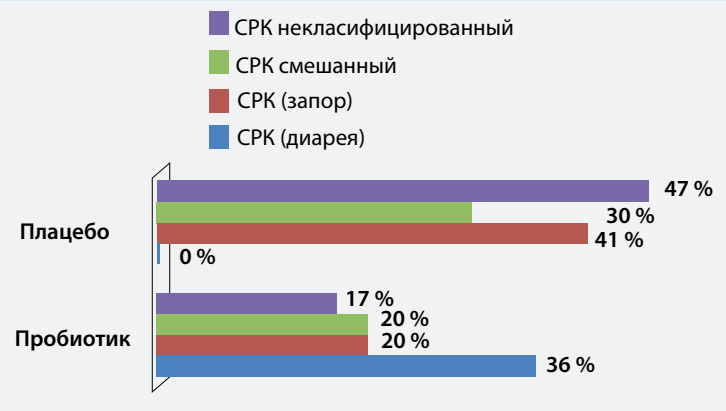


Рисунок 2. *Оценка эффективности пробиотика Lactobacillus casei rhamnosus LCR35 при различных формах СРК*

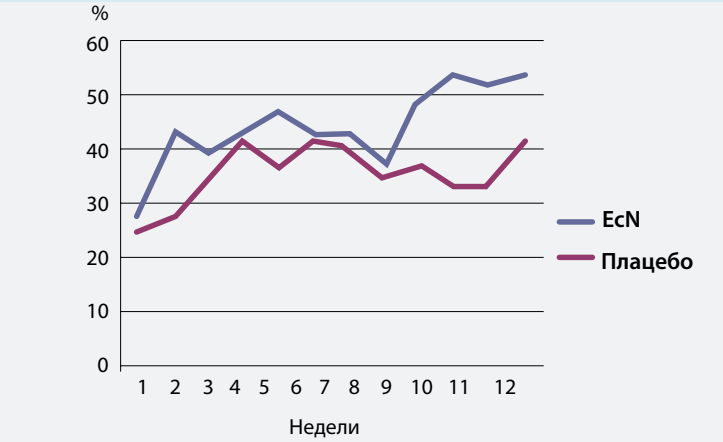


Рисунок 3. *Оценка эффективности пробиотика Escherichia coli Nissle 1917 у больных с СРК*

или плацебо. Отмечено существенное уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома в группе больных, получавших *Lactobacillus plantarum* 299v (рис. 4) [6].

И наконец, в самом последнем исследовании проводили сравнительный анализ эффективности мультипробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus*. Больные с СРК принимали данный препарат или плацебо сроком 4 недели. В группе пробиотика

клиническая эффективность достигнута у 68,0% пациентов, в группе плацебо – у 37,5% (рис. 5) [19].

Исследования по изучению кишечной микрофлоры сопряжены с определенными трудностями. Необходимо помнить, что часть кишечной флоры преимущественно содержится в просвете кишечника, поступает в каловые массы и поэтому может быть идентифицирована значительно легче; другая часть кишечной флоры имеет тесный контакт с кишечным эпителием, не поступает в каловые массы и, соответственно, гораздо труднее определяется. С другой стороны, кишечная флора может существенно разниться в зависимости от региона проживания человека и характера его питания. Недавно было проведено исследование, в котором сравнивали характер кишечной флоры у детей, проживающих в сельской местности в африканской стране Буркина-Фасо, и у детей из Флоренции. Отмечены очень большие различия в видовом характере кишечной флоры у исследуемых групп детей. Это может быть объяснено тем, что африканские дети преимущественно употребляют малокалорийную растительную пищу, а итальянские – пищу, богатую жирами и белками [5]. Существуют даже колебания состава флоры у каждого отдельного человека в зависимости от различных факторов.

Важным является вопрос диагностики нарушений микрофлоры кишечника. Что касается синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, традиционным методом диагностики этого состояния является дыхательный водородный тест. Однако этот тест может быть ложноположительным в плане синдрома избыточного бактериального роста при ускоренной перистальтике кишечника, что нередко имеет место при СРК.

Повсеместно в мире для диагностики состояния кишечной флоры используют анализ образцов фекалий с последующим их посевом на специальные среды. Культуральный метод способен выявить патогенную флору, дать общую оценку полезной кишечной флоры. Однако данный анализ дает информацию лишь о флоре, содержащейся в просвете кишечника и, соответственно, в каловых образцах. Постоянно идет поиск новых способов диагностики кишечной микрофлоры. Большой прогресс в этом направлении связан с внедрением нового метода – анализа генной последовательности субъединиц рибосомальной РНК (16SrRNA), которая может быть получена путем амплификации из нуклеиновых кислот, взятых из образцов слизистой кишечника или фекалий [16]. Разрабатываются и другие сложные методики идентификации кишечной флоры. Появление новых молекулярных технологий позволяет по-новому взглянуть на функции кишечной флоры, а также на патофизиологические пути влияния ее нарушений на функционирование кишечника.

Проведенная обычными методами диагностика дисбиоза с получением культуры свидетельствует о снижении бифидобактерий и лактобацилл при увеличении факультативных микроорганизмов в кишечнике пациентов с СРК. Более точные молекулярные методы выявили явное отличие в спектре микробной флоры у больных СРК в сравнении со здоровыми людьми. Это,

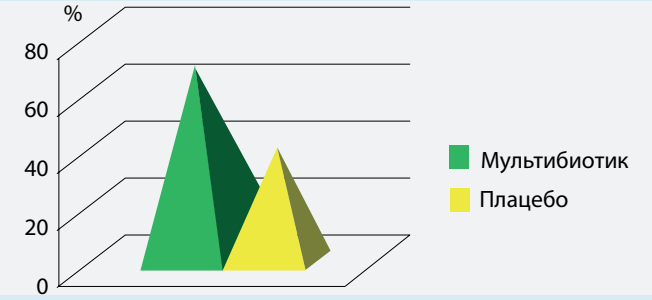


Рисунок 4. *Оценка эффективности пробиотика Lactobacillus plantarum 299v у больных с СРК*

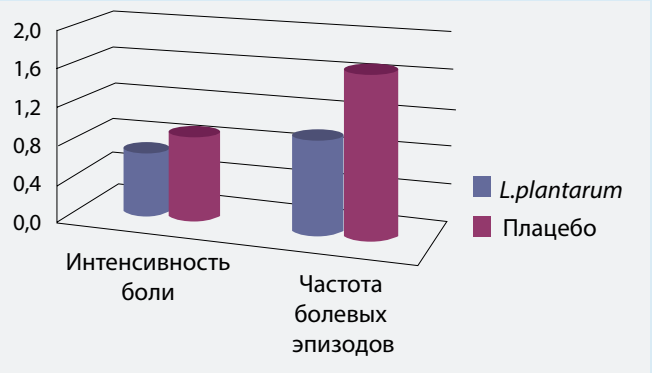


Рисунок 5. *Оценка сравнительной эффективности мультипробиотика и плацебо в лечении больных СРК*

конечно, явно указывает на возможную роль нарушений кишечного микробиоценоза в патогенезе СРК. Но какие конкретные механизмы связывают кишечный дисбиоз с СРК?

Для начала рассмотрим их у пациентов с постинфекционным СРК. Это форма, при которой развитию функциональных кишечных нарушений предшествует перенесенная кишечная инфекция. В большинстве случаев постинфекционный СРК проявляется диарейной формой. По статистике, постинфекционный СРК отмечается у 6-17% больных [10]. По данным мета-анализа, частота развития СРК значительно увеличивается в течение года после перенесенного бактериального гастроэнтерита, реже – после вирусного гастроэнтерита [17]. При гастроэнтерите в слизистой оболочке повышается количество цитотоксических Т-лимфоцитов и энтероэндокринных клеток – это ускоряет транзит содержимого, а также влияет на висцеральную чувствительность кишечника [7]. Кроме того, в этом случае в 10 раз снижается количество анаэробных бактерий в кишечнике и изменяется баланс анаэробы/аэробы в кишечнике. Одной из возможных причин уменьшения анаэробов рассматривается ускорение кишечного транзита, вследствие чего анаэробы теряют свою привычную нишу [15]. Данный сценарий развития постинфекционного СРК четко показывает роль нарушений микрофлоры в генезе функциональных нарушений кишечника. Однако патофизиологические объяснения роли дисбиоза есть и для других (непостинфекционных) форм СРК.

Недавние исследования показали, что у больных СРК в кишечной слизистой повышается экспрессия рецепторов, распознающих специфические субстанции, связанные с микрофлорой [2]. У больных СРК возника-

ет слабовыраженная активация местной иммунной системы в слизистой кишечника. В результате этого повышается концентрация тучных клеток в слизистой кишечника. Доказано, что присутствие тучных клеток в непосредственном контакте с иннервацией слизистой, а также повышенное выделение гистамина и триптазы коррелируют с симптоматикой СРК.

В исследованиях показано взаимодействие между факторами в просвете кишечника (пища, микрофлора), эпителиальным барьером и иммунной системой слизистой оболочки. Уменьшенная экспрессия и структурная перестройка белков межклеточных эпителиальных соединений кишечника вызывает повышенную проницаемость кишечного эпителия. Особенно это характерно для диарейной формы СРК. При повышенной проницаемости кишечного эпителия возникают условия для прохождения антигенов через эпителиальный барьер, что вызывает чрезмерную стимуляцию иммунной системы слизистой кишечника [1].

В настоящее время очень активно обсуждается рабочая гипотеза о том, что нарушенная микрофлора кишечника активирует иммунный ответ в слизистой оболочке кишечника, что повышает проницаемость кишечного эпителия, активирует ноцицептивные сенсорные пути и вызывает нарушения в энтеральной нервной системе [15]. Исследования, проведенные на животных, показали, что использование пробиотиков способно положительно влиять на сенсомоторные нарушения и висцеральную гиперчувствительность кишечника [18]. Полезная микрофлора кишечника способна препятствовать адгезии патогенных бактерий на кишечную слизистую, модулировать местный иммунный ответ, оказывая при этом защитное действие на эпителиоциты кишечника [8].

По-видимому, указанные патофизиологические механизмы являются лишь частью возможной взаимосвязи между кишечным дисбиозом и СРК. Некоторые исследователи, признавая наличие нарушений кишечной микрофлоры при СРК, ставят вопрос следующим образом: являются ли эти нарушения причиной СРК или, может быть, следствием [14]? Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

Как же корригировать нарушения микробной флоры кишечника у больных СРК? В январе 2013 г. специалисты Римской рабочей группы по изучению функциональных заболеваний органов пищеварения в журнале Gut опубликовали отчет «Кишечная микрофлора при функциональных заболеваниях кишечника». В нем авторы проанализировали состояние данной проблемы и пути коррекции кишечной микрофлоры в плане лечения СРК, в том числе с позиций доказательной медицины. Среди средств коррекции рассматриваются антибиотики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, пищевые волокна, диетические рекомендации [15].

Из антибиотиков рекомендуется использование невсасываемого антибиотика рифаксимина коротким курсом [15]. Эффективность и безопасность препарата показаны в нескольких рандомизированных исследованиях. Однако на сегодняшний день точно не установлены оптимальные дозы и сроки применения рифаксимина. Кроме того, поднимается вопрос о возможном развитии резистентности кишечной микрофлоры при частом применении препарата. В настоящее время пока неясно, насколько эффективен препарат при повторном применении с учетом рецидивирующего характера течения СРК.

Пробиотические препараты, содержащие живые культуры полезных микроорганизмов, доказали свой эффект в клинических исследованиях. При СРК данные лекарственные средства способны у части больных уменьшать или устранять моторные нарушения, висцеральную гиперчувствительность, нарушения кишечной проницаемости и др. Наибольшую эффективность показали препараты, содержащие бифидобактерии и лактобациллы. Авторы отчета рекомендуют использовать пробиотики сроком не менее 1 месяца [15]. Однако на сегодняшний день существует целый ряд вопросов по применению пробиотиков: какие дозы использовать? Что лучше – монотерапия отдельными штаммами или комбинированные препараты? Какие формы выпуска пробиотиков предпочтительнее: таблетированные или жидкие? Есть ли особенности выбора пробиотиков в зависимости от формы СРК: с диареей или запором? Требуются новые исследования по этим вопросам.

Пребиотики – препараты, стимулирующие рост полезной кишечной микрофлоры, – способны оказывать благоприятное действие при СРК. Однако имеются результаты лишь одного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, подтверждающего это [15]. Синбиотики представляют собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков.

Относительно эффективности пищевых рекомендаций и использования пищевых волокон в лечении СРК на сегодня имеется мало соответствующих клинических исследований. У части больных СРК полезным может быть ограничение потребления невсасываемых углеводов, включающих олиго-, ди- и моносахариды и полиолы, а также избыточных волокон [15]. Однако данная позиция требует уточнения. Возможно, в практическом плане целесообразным является ограничение потребления отдельных продуктов на основании учета индивидуальной переносимости. У больных с синдромом избыточного бактериального роста, вызванным длительным использованием ингибиторов протонной помпы, рекомендуется провести при возможности коррекцию дозы этих препаратов [15].

Авторы отчета Римской рабочей группы, указывая на перспективность коррекции микробиотических нарушений в лечении СРК, делают акцент на необходимости проведения дальнейших, хорошо спланированных исследований с целью уточнения четких практических рекомендаций в использовании данного направления лечения СРК.

Таким образом, в настоящее время существует немало доказательств взаимосвязи нарушений кишечной флоры и СРК. Продолжается изучение возможных механизмов этого взаимодействия. Нормализация кишечной флоры, по-видимому, является важным элементом успешного лечения СРК.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Гастроентерологія» 3 (49), 2013 ©Издательский дом Заславский

Хронический вирусный гепатит С в свете современных Российских и Европейских рекомендаций

МГМСУ
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Полунина Т.Е.
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

В последнее время в России имеет место активизация эпидемического процесса гепатита С. В статье описаны современные методы дифференциальной диагностики острого и хронического гепатита С. Представлены шкалы диагностики некровоспалительных изменений и выраженности фиброза печени. Указаны клинические формы, определяющие течение заболевания, факторы риска хронизации инфекции, схемы терапии в соответствии с современными российскими и европейскими рекомендациями.

Хронический гепатит (ХГ) – группа болезней печени, вызываемых различными причинами, характеризующимися разной степенью выраженности гепатоцеллюлярного некроза и воспаления продолжительностью не менее 6 месяцев. Некротические изменения представлены очаговыми некрозами паренхимы, перипортальными и перисептальными ступенчатыми некрозами, обширными лобулярными некрозами с образованием мостовидных связей или без них.

В легких случаях болезнь не прогрессирует или прогрессирует медленно. В тяжелых случаях ХГ ведет к постепенному фиброзу и циррозу печени. Выделяют вирусный, токсический, аутоиммунный, идиопатический ХГ. Кроме того, гепатит может развиваться при наследственных нарушениях обмена веществ. Клинические проявления ХГ во многом сходны.

Среди перечисленных разновидностей ХГ наиболее опасен и распространен вирусный ХГ С (рис. 1). Поэтому рассмотрим более подробно особенности его эпидемиологии, этиологии, патогенеза и лечения. Заболеваемость ХГВ и С в России в 2005-2011 гг. представлена в табл. 1 [1].

По этиологии вирусный гепатит С занимает лидирующее место по сравнению с алкогольными, лекарственными и другими гепатитами (рис. 1). Согласно имеющимся данным, в мире насчитывается около 500 млн инфицированных вирусом гепатита С (ВГС). Примерно у половины из них способ передачи инфекции неизвестен.

В последнее время и в России имеет место активизация эпидемического процесса гепатита С. Отмечен рост показателей заболеваемости ХГС: с 31,8 случая на 100 тыс. населения в 2005 г. до 39,9 – на 100 тыс. в 2011-м (табл. 1); часто поражаются лица молодого возраста; имеет место высокий уровень хронизации с возможным исходом в цирроз и первичный рак печени.

Пути заражения следующие: инъекции нестерильными иглами; гемодиализ; татуировки; повреждение кожных покровов иглами и острыми краями инструментов; передача со слюной; перинатальный; половые контакты; переливания крови и ее препаратов.

К группам риска относятся наркоманы, заключенные, больные, получающие сеансы гемодиализа, медицинские работники, работающие в контакте с иглами, острыми инструментами, реципиенты донорской крови.

Среди 75% пациентов, инфицированных ВГС, развивается ХГС (рис. 2). От 20 до 40% пациентов с ХГС страдают циррозом печени. У них возникает гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в 1-4% случаев в год. У пациентов с циррозом печени также возникают осложнения портальной гипертензии, которые могут проявляться асцитом, гиперспленизмом и внутренним кровотечением [2]. ВГС – член семейства флавивирусов. Геном ВГС представлен однонитевой РНК протяженностью около 10 тыс. нуклеотидов. ВГС вызывает заболевание только у человека.

Таблица 1. **Заболеваемость ХГВ и С в РФ**

Форма инфекции	Заболеваемость по годам (на 100 тыс. населения)						
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
ХГВ	13,9	14,1	14	14,2	14,4	13,3	13
ХГС	31,8	35,8	37,1	39,11	40,9	40,2	39,9

По внешним параметрам это обычный мелкий сферический вирус, имеющий оболочку. Свойства живых существ кодируются в генах, совокупность которых составляет геном. У ВГС очень маленький геном, в нем всего один ген, в котором зашифрована структура девяти белков. Эти белки участвуют в проникновении вируса в клетку, создании и сборке вирусных частиц и в переключении на себя некоторых функций клетки. Три белка вируса, формирующих вирусную частицу, называются структурными, остальные шесть выполняют разные ферментативные функции и носят название неструктурных. Схематично жизненный цикл ВГС представлен на рис. 3.

В сыворотке крови больного и вирусоносителя концентрация ВГС значительно меньше соответствующих показателей при гепатите В и определяет более высокую инфицирующую дозу ВГС по сравнению с вирусом гепатита В. Известно, что ВГС имеет 6 генотипов и большое число подтипов.

В Российской Федерации распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречается 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также 3а. Генотипы 4-6 практически не встречаются в популяции Российской Федерации.

Диагностика гепатита С

С целью диагностики и мониторирования пациентов с гепатитом С используются следующие лабораторные методики [3]:

Серологические – определение специфических анти-ВГС класса IgG или суммарных IgG и IgM иммунохимическими методами: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесценция, иммуноблоттинг и т.д. Диагностика проводится с использованием скрининговых и подтверждающих наборов реагентов. В подтверждающем тесте, как правило, проводится определение антител к индивидуальным белкам ВГС: core, NS3, NS4, NS5, – методом ИФА или иммуноблоттинга.

Молекулярные – в диагностике гепатита С используются качественные тесты, позволяющие выявлять РНК ВГС, количественные тесты, используемые для определения вирусной нагрузки, и генотипирующие тесты, позволяющие определять генотип (субтип) ВГС. Основным молекулярно-биологическим методом, используемым в современной диагностике, является полимеразная цепная реакция (ПЦР), в т.ч. ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, которая используется для проведения качественных и количественных тестов.

Генотипирование ВГС должно выполняться всем пациентам до начала противовирусной терапии (ПВТ) в целях планирования ее продолжительности, эффективности, в отдельных случаях – расчета дозы противовирусных препаратов.

Определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене интерлейкина 28В (ИЛ 28В), который, по данным проведенных исследований, для пациентов с генотипом 1 ВГС служит надежным предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне проведения двойной и тройной ПВТ.

Рисунок 1. *Этиологическая структура ХГ*

Исследование анти-ВГС в сыворотке крови должно выполняться лицам из вышеперечисленных групп риска, а также пациентам с предполагаемым диагнозом острого или ХГ С. В тех случаях, когда у пациентов в сыворотке крови определяются анти-ВГС и/или им планируется ПВТ, необходимо исследование РНК ВГС высокочувствительным методом (рекомендованная диагностическая чувствительность качественного исследования 50 МЕ/мл и выше). Пациентам с заболеванием печени неуточненной этиологии даже при отрицательном результате исследования анти-ВГС рекомендуется определение РНК ВГС; этот тест целесообразно также выполнять пациентам с иммунодефицитом либо получающим иммуносупрессивную терапию [3].

Определение полиморфизма гена интерлейкина–28В

В последние годы доказана эффективность исследования полиморфизма гена ИЛ-28В в качестве предиктора достижения УВО как при использовании двойной терапии пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН)/рибавирином, так и при проведении тройной терапии пациентов с генотипом 1 ВГС с включением ингибиторов протеазы. Ген ИЛ-28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается среди пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С по сравнению с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение.

Среди пациентов ХГ С с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПЭГ-ИФН/рибавирином и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО достигаются в 69, 33 и 27% соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ-28В относительно достижения УВО на этапе планирования ПВТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента. Это служит основанием для включения данного теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС.

Кроме того, результат анализа в гене ИЛ-28В полезен в отборе пациентов для назначения двойной схемы ПВТ с включением ПЭГ-ИФН/рибавирина или тройной схемы с включением одного из ингибиторов протеазы.

В России в одном исследовании [4] получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, на результаты лечения стандартным интерфероном/рибавирином. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания к незамедлительному началу терапии) возможность проведения лечения стандартным интерфероном/рибавирином пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860), гена ИЛ-28В человека, низкой вирусной нагрузки, отсутствия сопутствующих заболеваний/состояний, определяющих снижение эффективности противовирусной терапии (ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3-й или 4-й стадии).

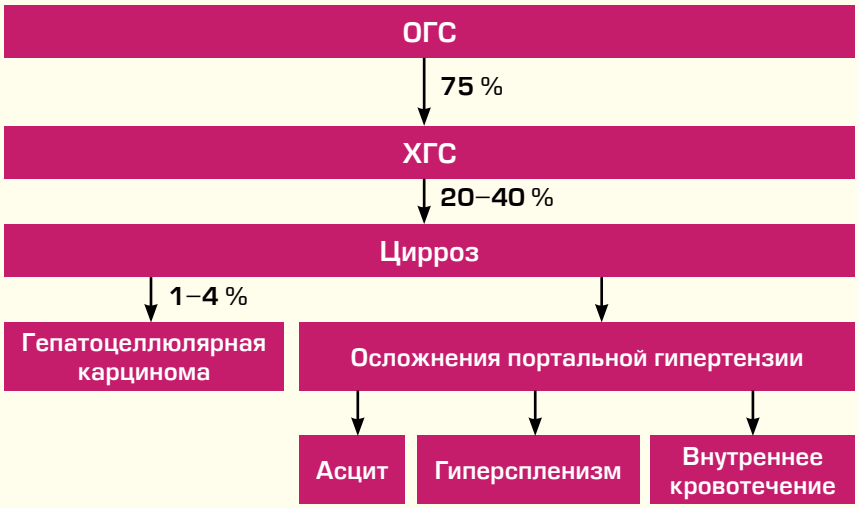


Рисунок 2. *Эволюция ВГС*

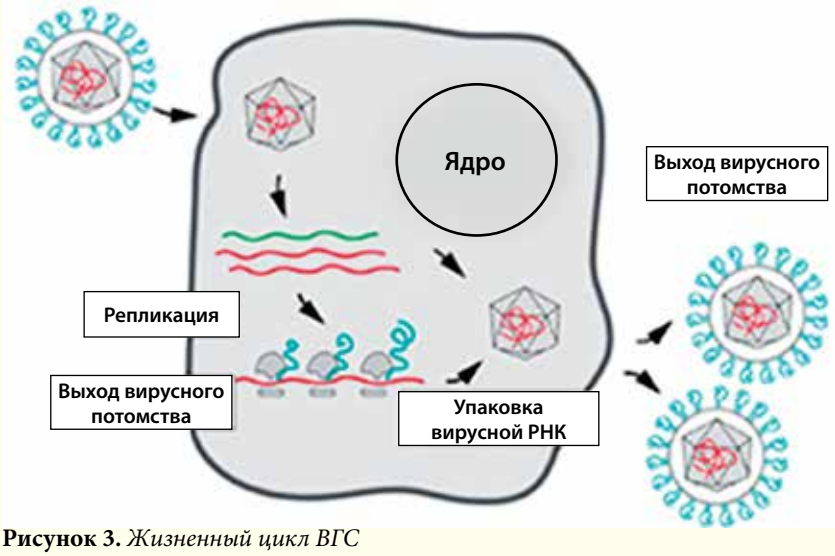


Рисунок 3. *Жизненный цикл ВГС*

Диагностика хронического гепатита С [3]

Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови.

РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень виремии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98-99%. Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл. Во время противовирусной терапии желательно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

Определение генотипа ВГС – общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависит выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

Если у пациента в сыворотке крови определяется РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев, можно говорить о ХГС.




В том случае если у пациента зарегистрирован положительный тест на анти-ВГС, но РНК ВГС обнаружить не удается, оснований для диагноза ХГС недостаточно. Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциального диагноза ХГС с острым гепатитом С (ОГС), который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 недели от момента заражения – еще до появления анти-ВГС; последние могут не выявляться в течение первых 8-12 недель. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например симптомы интоксикации и появление желтухи, высокий уровень АЛТ и АСТ, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или другими факторами риска инфицирования.

Следует помнить, что анти-ВГС и РНК ВГС могут выявляться в крови в различных сочетаниях и это требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 2).

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ХГС, проводить повторное тестирование анти-ВГС и РНК ВГС.

Пункционная биопсия печени (ПБП) является «золотым» стандартом диагностики хронических гепатитов. Перед проведением пункции в течение недели необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ) либо протромбиновый индекс (ПИ):

- если количество тромбоцитов ≥ 90 тыс. мм^3, манипуляцию можно выполнять рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени);
- если количество тромбоцитов менее указанной цифры, решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции;
- если ПВ удлинено менее чем на 3 секунды по сравнению с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе, взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае необходимости проведения биопсии печени пациенту с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов необходима заместительная терапия.

Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т. д.) (табл. 3, 4).

Клиника

Обстоятельства, определяющие течение ВГС-инфекции:

Бессимптомное течение острой инфекции: пациенты могут не подозревать о наличии у них инфекции и служить невольным источником заражения окружающих.

Прогрессирование в ХГ: более чем у 60% инфицированных вирусом после острой фазы не происходит элиминации вируса и развивается ХГС.

Риск развития цирроза печени и ГЦК: ХГС является потенциально фатальным заболеванием. Неуклонно прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или ГЦК, когда лечение становится неэффективным.

К факторам риска хронизации инфекции относятся посттрансфузионное заражение (попадание большого количества вируса, в отличие от спорадических случаев);

Таблица 2. **Сочетание маркеров вируса гепатита С в различных клинических ситуациях**

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
- ОГС при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени - ХГС (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 месяцев)	+	+
- ОГС в период клиренса РНК ВГС; - ложно позитивные или ложно негативные результаты исследования; - разрешение ОГС, для подтверждения разрешения ОГС показано повторное исследование РНК ВГС; через 6 месяцев в течение 2 лет; - пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная противовирусная терапия;	+	-
- ранняя стадия ОГС (до синтеза анти-ВГС); - хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией; - ложно положительный результат на РНК ВГС (встречается редко); Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 4-6 месяцев	+	+
- отсутствие у пациента инфекции ВГС	+	-

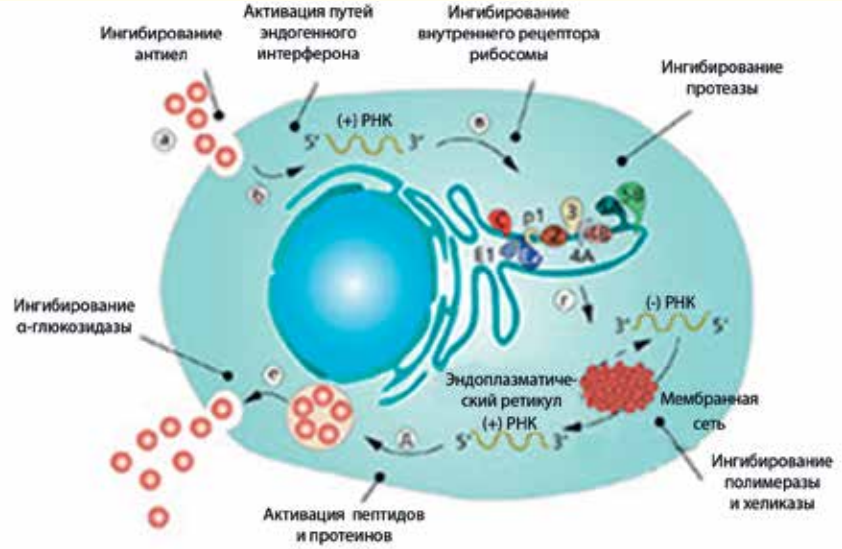
парентеральное заражение; массивные гемотрансфузии; тяжелое течение острой инфекции; высокий уровень АЛТ во время острой инфекции; значительные колебания уровня АЛТ во время острой инфекции; выявление анти-ВГС.

Инкубационный период при ВГС-инфекции длится в среднем около 2 недель, но может достигать и 26 недель. Острая ВГС-инфекция сопровождается желтухой (30% случаев), при этом преджелтушный период у многих больных отсутствует. Характерно изменение уровня печеночных ферментов (АЛТ), в целом менее выраженное, чем при гепатите В. РНК вируса обнаруживается в сыворотке крови и печеночной ткани очень рано, а продукция антител к неструктурным антигенам ВГС является довольно поздней.

В большинстве случаев течение ВГС-инфекции является хроническим. Такое течение заболевания наблюдается примерно у 70% пациентов, перенесших острую ВГС-инфекцию, но часто развивается и без предшествующей острой формы. Как правило, заболевание протекает клинически бессимптомно и сопровождается периодическим повышением уровня ферментов (преимущественно АЛТ) и характерными гистологическими изменениями. Степень повышения печеночных ферментов при этом не коррелирует с тяжестью повреждения ткани печени.

Хроническая ВГС-инфекция примерно у 20% больных приводит к развитию цирроза (вероятность цирроза у пациентов с гепатитом С значительно выше, чем при гепатите В), у части пациентов – к последующему развитию ГЦК.

До сих пор остается неясным, насколько часто ВГС может индуцировать фульминантный гепатит, но считается, что такое его течение не типично для этой инфекции. Внепеченочные проявления хотя и встречаются, однако не характерны для этой формы вирусного гепатита. К ним относятся артрит; сывороточноподобная болезнь; мультиформная эритема; тромбоцитопения; васкулит; другие проявления, которые принято называть системными. У большинства же инфицированных болезнь протекает субклинически.



а – прикрепление вируса, образование специфической связи между белками вирусного капсида и рецепторами на поверхности клетки-хозяина; б – проникновение в клетку: вирус доставляет внутрь клетки свой генетический материал; в – удаление оболочки представляет собой процесс потери капсида: г – репликация генома; д – упаковка и сборка: е – созревание вириона и выход из клетки

Рисунок 4. *Основные мишени и механизмы действия противовирусных препаратов. Адаптировано [7]*

Лечение

Процессы на основных этапах жизненного цикла вируса гепатита С являются главными мишенями при разработке препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С (рис. 4).

Критерии отбора пациентов для лечения [3]

Решение о назначении пациенту с ХГС противовирусной терапии должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе вероятности успеха и потенциальных рисках развития нежелательных явлений ПВТ, наличия сопутствующих заболеваний и готовности пациента начать лечение. Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана.

Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС). Особого внимания требует стадия заболевания, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа пациента с циррозом печени на ПВТ существенно отличаются от таковых у пациентов без цирроза.

В связи с тем что заболевание печени может прогрессировать у больных с постоянно нормальным уровнем АЛТ, оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя.

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все пациенты с хроническим заболеванием печени (при компенсированной ее функции), этиологически связанным с ВГС, ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ, АСТ) должны рассматриваться как кандидаты для проведения ПВТ.

Современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза): а именно: можно или нельзя в насто-




Таблица 3. **Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита**

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 4. **Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)**

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

ящий момент времени отложить назначение ПВТ. Так, пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3-F4) показано незамедлительное начало ПВТ, пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начало лечения весьма желательно. При менее выраженной степени фиброза показания к ПВТ определяются индивидуально.

Цель терапии – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХГС (профилактика прогрессирования заболевания в цирроз и ГЦК), которые могут быть достигнуты только при эрадикации вируса, что в клинической практике соответствует УВО. УВО означает отсутствие РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии.

После достижения устойчивого клиренса РНК ВГС прогрессирование фиброза печени прекращается, что исключает развитие цирроза. Фиброз на доцирротической стадии (METAVIR < F3) может регрессировать. Риск развития ГЦК устраняется у пациентов без цирроза; снижается, но не исчезает полностью у пациентов с циррозом.

Двойная терапия ХГС (ПЭГ–ИФН альфа–2а или альфа–2b в сочетании с рибавирином)

Стандартные схемы противовирусной терапии ПЭГ-ИФН альфа-2а или альфа-2в в сочетании с рибавирином рассматривают в качестве терапии первой линии у пациентов с ХГС. Инъекции ПЭГ-ИФН альфа проводятся один раз в неделю подкожно, в то время как рибавирин назначается ежедневно перорально.

Схема дозирования ПЭГ-ИФН альфа-2а – 180 мкг/нед, ПЭГ-ИФН альфа-2в – из расчета 1,5 мкг/кг/нед. Схема дозирования рибавирина: пациентам с генотипами 1, 4-6 (генотипы 4-6 практически не встречаются в РФ), а также пациентам с генотипами 2-3 рибавирин назначается в дозе 15 мг/кг массы тела/сут при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т.п.) Пациентам с генотипами 2-3 в отсутствие факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии, а также с индексом массы тела <25 кг/м^2 рибавирин может быть назначен в фиксированной дозе – 800 мг/сут.

Длительность терапии определяется генотипом: для генотипа 1 и 4 она составляет 48 недель, для генотипов 2 и 3 – 24 недели. Однако, согласно современным рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» (Response Guide Therapy), длительность стандартного лечения может быть изменена (табл. 5, 6).

Тройная терапия ХГС с включением ингибиторов протеазы

В настоящее время закончены исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности тройной терапии с включением ингибиторов протеазы – телапревира и боцепревира. По результатам исследований оба препарата зарегистрированы для лечения ВГС в РФ. Телапревир или боцепревир применяется только в комбинации с препаратами ПЭГ-ИФН и рибавирином и только пациентами с генотипом 1 ВГС, как ранее нелечеными, так и имевшими неудачный опыт тера-

пии двойной схемой (ПЭГ-ИФН/рибавирин). Лечение проводится по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу».

Эффективность тройной схемы выше по сравнению со стандартной двойной терапией ПЭГ-ИФН/рибавирином. При включении в схему лечения ХГС телапревира УВО составляет 74-79% для нелеченых пациентов; 84-88% – для пациентов с предшествующим рецидивом; 56-61% – для пациентов с предшествующим частичным ответом и 29-33% – в отсутствие какого-либо ответа в процессе предшествующего лечения.

При включении в схему лечения ХГС боцепревира УВО составляет 63-66% для нелеченых пациентов; 69-75% – для пациентов с предшествующим рецидивом; 40-52% – для пациентов с предшествующим частичным ответом и 38% – в отсутствие какого-либо ответа в процессе предшествующего лечения.

Лечение пациентов с ХГС, генотипом 1 тройной схемой с включением телапревира, ранее не получавших ПВТ

Телапревир назначается в дозе 750 мг 3 раза в день каждые 7-9 часов вместе с едой; пища должна содержать достаточное количество жиров (20 г) вместе с ПЭГ-ИФН альфа-2а или альфа-2в и рибавирином в течение 12 недель. Далее в течение еще 12-36 недель пациентам назначается только ПЭГ-ИФН и рибавирин.

Доза ПЭГ-ИФН и рибавирина рассчитывается аналогично тому, как это делается в процессе лечения ХГС двойной схемой:

- доза ПЭГ-ИФН альфа-2а – 180 мкг 1 раз в неделю подкожно;
- доза ПЭГ-ИФН альфа-2b – 1,5 мкг/кг массы тела больного один раз в неделю подкожно;
- доза рибавирина – 15 мг/кг массы тела больного ежедневно в два приема.

Длительность ПВТ с включением телапревира может составлять 24 недели в тех случаях, когда у пациента нет цирроза печени, а уровень РНК ВГС не определяется на 4-й и 12-й неделях (т.е. достигается продленный вирусологический ответ). Важно еще раз отметить, что оптимальная чувствительность тест-системы для определения РНК ВГС – 10 МЕ/мл.

Для пациентов с циррозом печени длительность ПВТ с включением телапревира составляет 48 недель: 12 недель пациент должен получать три препарата: телапревир, ПЭГ-ИФН альфа-2а или альфа-2b, рибавирин в указанных выше дозах; далее еще в течение 36 недель – только ПЭГ-ИФН и рибавирин.

Прекращение лечения: лечение прекращается, если в процессе терапии тройной схемой с включением телапревира уровень РНК ВГС составляет >1000 МЕ/мл после 4 или 12 недель. Следует отметить, что в этом случае отменяются все противовирусные препараты (телапревир, ПЭГ-ИФН и рибавирин).

Пациентам, которым назначен 48-недельный курс лечения, следует прекратить терапию ПЭГ-ИФН и рибавирином в том случае, если на 24-й или 36-й неделе лечения у них была обнаружена РНК ВГС.

Продолжение терапии в этих условиях сопровождается крайне низкой вероятностью достижения УВО и способствует селекции резистентных штаммов вируса гепатита С.

Лечение пациентов с ХГС, генотипом 1 тройной схемой с включением боцепревира, ранее не получавших ПВТ

Боцепревир (если препарат доступен) назначается в дозе 800 мг 3 раза в день (каждые 7-9 часов вместе с едой) вместе с ПЭГ-ИФН альфа-2а или альфа-2в и рибавирином в течение 24-44 недель. Этому лечению предшествует 4-недельный вводный период, в течение которого пациенты получают только ПЭГ-ИФН и рибавирин. Доза ПЭГ-ИФН и рибавирина рассчитывается аналогично тому, как это указано выше.

Для пациентов без цирроза печени тройная терапия с включением боцепревира начинается с 4-недельного вводного периода применения ПЭГ-ИФН и рибавирина. Затем к терапии добавляется боцепревир.

Если через 8 недель терапии РНК ВГС не определяется, длительность курса лечения может быть сокращена и составлять 28 недель, включая вводный период. Если через 8 недель лечения РНК ВГС определяется, тройная терапия проводится до 28 недель лечения (согласно дизайну исследования [5]), затем боцепревир отменяется и до 48 недель продолжается терапия ПЭГ-ИФН и рибавирином. Курс лечения тройной схемой с включением боцепревира для пациентов с циррозом печени составляет 48 недель, включая 4 недели вводного периода терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином.

Прекращение терапии тройной схемой с включением боцепревира необходимо в том случае, если уровень РНК ВГС составляет >100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения либо определяется в любой концентрации на 24-й неделе лечения. Следует отметить, что прекращение лечения тройной схемой подразумевает отмену всех трех препаратов: боцепревира, ПЭГ-ИФН и рибавирина.

Лечение пациентов с ХСГ, генотипом 1, имеющих опыт неудачи ПВТ интерфероном или ПЭГ–ИФН в сочетании с рибавирином (без достижения УВО)

Тройная схема с включением боцепревира или телапревира в дополнение к ПЭГ-ИФН и рибавирину может быть успешно использована для повторного лечения пациентов, не достигших УВО в результате двойной терапии с включением интерферона или ПЭГ-ИФН в сочетании с рибавирином. Однако эта тактика применима к тем пациентам, у которых на фоне ранее проведенной двойной терапии отмечался или рецидив ХГС, или частичный вирусологический

Таблица 5. **Длительность противовирусного лечения при генотипах 1 и 4 в соответствии с принципом – терапия согласно вирусологическому ответу**

	Генотипы 1, 4
Быстрый вирусологический ответ	24 недели (при исходно низкой вирусной нагрузке, отсутствии неблагоприятных факторов прогноза УВО)
	48 недель (при исходно высокой вирусной нагрузке и наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность лечения)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический ответ	72 недели
Отсутствие ответа, частичный ответ	Прекращение терапии

Таблица 6. **Длительность ПВТ при генотипах 2 и 3 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»**

	Генотипы 2, 3
Быстрый вирусологический ответ	12-16 недель (при исходно низкой вирусной нагрузке, в отсутствии прогностических факторов)
	24 недели (при исходно высокой вирусной нагрузке)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический ответ	72 недели
Отсутствие ответа, частичный ответ	Прекращение терапии

ответ (определения различных типов вирусологического ответа см. выше).

Повторное лечение тройной схемой с включением телапревира в дополнение к ПЭГ-ИФН и рибавирина может быть успешно проведено пациентам с полным отсутствием ответа на сочетание ранее с рибавирином. Принцип «терапия согласно вирусологическому ответу» может быть применен при назначении тройной схемы с включением или телапревира (для пациентов с рецидивом), или боцепревира (для пациентов с рецидивом или частичным ответом на ранее назначенную двойную терапию), но не для пациентов с полным отсутствием ответа.

Отмена всех препаратов в тройной схеме с боцепревиром для пациентов с опытом ранее проведенной ПВТ без достижения УВО выполняется в том случае, если уровень РНК ВГС составляет >100 МЕ/мл через 12 недель лечения (сопряжено с селекцией резистентных штаммов вируса) или определяется через 24 недели лечения.

Отмена всех препаратов в тройной схеме с телапревиром для пациентов с опытом ранее проведенной ПВТ без достижения УВО осуществляется в том случае, если уровень РНК ВГС составляет >1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе лечения (сопряжено с селекцией резистентных штаммов вируса).

Лечение тройной схемой с другим ингибитором протеазы не проводится.

Список литературы

1. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России / Материалы X съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2012.
2. Seeff LB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C Hepatology 2002;36(5 Suppl 1):S1–2.
3. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., 2013. С. 64.
4. Лапшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Знойко О.О. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013. № 1.
5. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) 5 (SPRINT-2). 2011.
6. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 2007;5:453–63.
7. Pockros PJ. New Direct-acting Antivirals in the Developmentfor Hepatitis C Virus Infection. Ther Adv Gastroenterol 2010;3(3):191–202.

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», 13/2013
www.pharmateca.ru

Эффективный гепатопротекторный препарат для лечения хронического гепатита и цирроза печени

Торхова Т.
Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В последние годы отмечается рост заболеваемости гепатобилиарной системы, характеризующийся прогрессирующим течением и неблагоприятным медико-социальным прогнозом.
Сегодня в мире хроническим гепатитом страдают около 5% взрослого населения земного шара, и тенденций к уменьшению не обнаруживается. Распространенность заболеваний печени также высока. Настораживает преобладание болезней печени среди молодежи. Это обусловлено, в частности, неблагоприятными экологическими и социальными факторами, злоупотреблением алкоголем, приемом некоторых лекарственных средств, длительным воздействием малых доз радиации, а в некоторых случаях – трудностями при проведении диагностики, отсутствием соответствующих знаний о заболеваниях печени и фармакологии тех или иных лекарственных средств, применяемых для лечения больных с хроническими гепатитами.

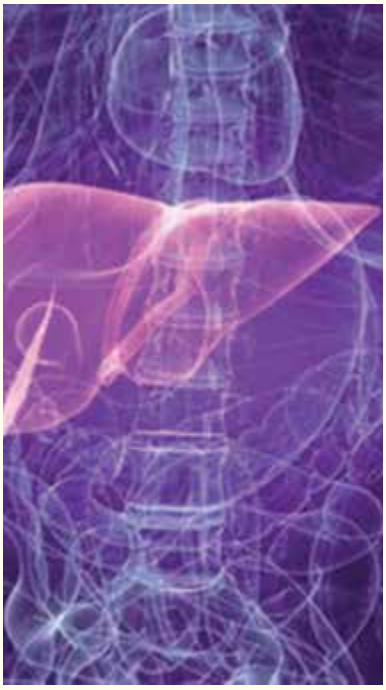
В мировой гепатологической практике основным принципом терапии хронических заболеваний печени является максимальная защита органа путем ограничения количества лекарственных средств и назначение препаратов, терапевтический эффект которых значительно превышает их побочное действие.

Поэтому важное место в комплексном лечении хронических гепатитов различной этиологии занимают гепатопротекторы. К этой группе относятся довольно разные по своей структуре и механизму действия препараты. Общим в их механизме действия является способность уменьшать пероксидацию липидов свободными радикалами и оксидантами, тем самым замедляя повреждение мембран гепатоцитов и сохраняя целостность клеток. Гепатотропные средства улучшают протекание обменных процессов в печени, повышают устойчивость гепатоцитов к воздействию негативных факторов окружающей среды различного происхождения, способствуют более быстрому восстановлению паренхимы печени и ее физиологических функций.

Институтом фармакологии и токсикологии АМН Украины и ПАО «Фармак» разработана оригинальная активная субстанция антраль (трис-[N(2,3-диметилфенил)антранилат] алюминия) – лекарственное вещество, принадлежащее к группе синтетических гепатопротекторов. Клинические испытания этого лекарственного вещества в виде таблеток проведены на кафедре гастроэнтерологии и диетотерапии Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика под руководством Н.В. Харченко.

Препарат, содержащий это активное вещество, эффективно применяется для лечения острых и хронических гепатитов различного генеза, циррозов печени, способствует уменьшению астеновегетативных нарушений, улучшает аппетит, сон, снижает диспепсические проявления, при курсовом применении нормализует содержание билирубина, g-глобулинов, холестерина в крови, протромби-



новый индекс, активность трансаминаз и щелочной фосфатазы. Ему присущи пролонгированное противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие, а также иммунокорригирующая, противовирусная активность в отношении вирусов гепатита А, Е и В. По результатам доклинических исследований установлено, что лекарственное вещество антраль в условиях острого, подострого и хронического поражения печени различными ксенобиотиками и их комбинациями способствует ослаблению последствий действия гепатотоксинов, активизации репаративных процессов в гепатоцитах. Препарат, активной субстанцией которого является вещество антраль, ингибирует процессы перекисного окисления липидов в крови и тканях, поддерживает активность антиоксидантных систем организма, стабилизирует структуры печени и мембраны гепатоцитов, не нарушает функции органов и систем организма, у него отсутствуют кумулятивные свойства, иммунотоксическое, местнораздражающее, аллергенное, ульцерогенное, эмбриотоксическое и тератогенное действия.

У больных уменьшались проявления общей слабости, нормализовался сон, улучшался аппетит, уменьшались размеры печени, снижалась выраженность цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов, и в течение месяца практически все показатели крови находились в пределах нормы или приближались к нормальным значениям. Клиническим исследованием доказано, что препарат, содержащий данное лекарственное вещество антраль, является эффективным гепатопротектором для лечения больных с хроническими гепатитами различной этиологии, он хорошо переносится больными. Препарат рекомендуется как в составе комплексного лечения, так и в виде монотерапии для лечения больных хроническим гепатитом, в том числе вирусным, и циррозом печени.

В педиатрической практике препарат, содержащий активное вещество антраль рекомендуется детям среднего и старшего возраста для лечения хронических активных гепатитов с избыточной и высокой активностью и постгепатитных циррозов. Его назначают внутрь после еды три раза в день: взрослым и детям старше 10 лет – по 0,2 г на приём, детям 4-10 лет – по 0,1 г на приём. Продолжительность курса лечения зависит от тяжести течения болезни. Средний курс лечения составляет 3-4 недели. Курс лечения следует повторить после 3-4–недельного перерыва.

Препарат хорошо переносится больными. В редких случаях при длительном применении возможны диспепсические явления, которые исчезают после отмены препарата.

Противопоказанием является нарушение выделительной функции почек и индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

У пациентов с циррозом печени при одновременном применении стероидных и цитостатических препаратов и препарата, содержащего активное вещество антраль, разрешается уменьшение (до 50-70%) ранее назначенной дозы стероидов без дальнейшего снижения эффективности лечения. Возможно применение препарата в комплексной терапии с желчегонными и витаминными средствами.

Технические и лекарственные методы повышения качества эндоскопических скрининговых исследований желудка

Меньшикова И.Л., Байжанов А.С.
Больница скорой неотложной помощи, г. Алматы

В настоящее время рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В Казахстане заболеваемость (оба пола) раком желудка составляет 16,8 ‰ и занимает четвертое ранговое место, а по показателям смертности – второе (12,2‰). Несмотря на рост диагностических возможностей, рак желудка более чем в 70% случаев выявляется в III–IV стадии заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз. Гастроскопия является наиболее эффективным методом в диагностике предопухолевой патологии. С целью повышения информативности эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта нами используется диагностический алгоритм. Этот алгоритм включает в себя последовательные этапы выполнения эндоскопического исследования желудка, детальное описание всех диагностических манипуляций, а также условия и техническое обеспечение их проведения. В отделении эндоскопии БСНП г. Алматы было проведено исследование эффективности данного алгоритма при проведении скрининговых осмотров у 120 пациентов в возрасте от 50 до 60 лет, что позволило значительно улучшить качество эндоскопической диагностики, снизить негативные эффекты эзофагогастродуоденоскопии.

Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка – гастроскопия – является наиболее эффективным в диагностике предопухолевой патологии. В связи с этим, вопросы совершенствования эндоскопических методик диагностики, повышения качества эндоскопического исследования остаются по-прежнему в центре внимания широкого круга онкологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов. Современная гастроскопия, проводимая с целью диагностики предраковых изменений и ранних форм рака, предполагает использование всех современных технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров: хромоскопии, узкоспектральной и увеличительной эндоскопии, аутофлуоресцентной эндоскопии. Клиническое применение этих диагностических методик и детальная визуализация даже самых незначительных патологических изменений в желудке возможны только при методичности исследования. Детальной оценке структурных изменений исследуемого органа, осмотру слизистой оболочки довольно часто препятствуют различные наложения на ее поверхности. Однако если слизь, желчь или кровь можно смыть, удалить электроотсасывателем, освобождая слизистую оболочку для осмотра, то с пенистым содержимым традиционные методы справляются менее эффективно. Важным условием обеспечения эффективного применения эндоскопических методик, повышающих качество гастроскопии, может стать использование в рутинной практике современного диагностического алгоритма, позволяющего улучшить результаты диагностики и повысить популярность эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов, подлежащих скринингу.

Следовательно, для ранней диагностики предопухолевой и опухолевой патологии желудка необходимы следующие условия:

- Применение лекарственных средств (пеногасители) для

очистки слизистой от густого секрета пенистой слизи, что укорачивает время эндоскопического исследования и улучшает визуализацию.

- Применение специальных методик – увеличительная, узкоспектральная эндоскопия.
- Прижизненное окрашивание слизистой оболочки желудка (хромоскопия).
- Квалифицированные специалисты.

Пенистый секрет, практически всегда обнаруживаемый при проведении эндоскопии, создает условия, при которых иногда проводить эндоскопическое исследование становится просто невозможно. На поверхности слизистой оболочки возникают блики, препятствующие ее осмотру. Крупно- или мелкопузырчатая пена залепляет объектив эндоскопа, густым белесым слоем покрывает значительные пространства слизистой оболочки или значительно затрудняет манипуляции.

Удаление такого секрета традиционными способами (отсасывание, сдувание) занимает достаточно много времени и полностью удалить его удается далеко не всегда. Более того, при попытке удалить пенистое содержимое нередко возникает ситуация, обратная ожидаемой, – в ответ на введение воздуха в просвет кишки количество пены увеличивается, что сводит практически на нет все предыдущие усилия. Использование в практике врачей-эндоскопистов пеногасителей значительно облегчило проведение как диагностических, так и лечебных исследований.

Как предварительная подготовка к исследованию больного в виде приема пеногасителей за 15–20 мин до исследования, так и непосредственное их использование при проведении эндоскопии позволили проводить осмотр слизистой оболочки ЖКТ без каких-либо технических затруднений.

Подготовка пациента к эндоскопическому исследованию включает прием 20,0 мл эмульсии Эспумизана за 10-15 минут до процедуры. Для увеличения площади контакта эмульсии со слизистой желудка мы увеличили объем принимаемого пеногасителя за счет разведения его дистиллированной водой в равных пропорциях. Непосредственно во время эндоскопического исследования мы также применяем эмульсию эспумизана, предварительно разведенного в воде в соотношении 1:10. Для отмывания слизистой в процессе эндоскопии пеногаситель вводится шприцом через биопсийный канал или прицельно, через катетер.

При введении пеногасителя в желудок происходит разрушение пузырьков газа, пенистый секрет превращается в прозрачную жидкость, которая легко удаляется при аспирации. При проведении исследования не отмечается никаких побочных действий препарата, так как вследствие своей физиологической и химической инертности симетикон не усваивается организмом и после прохождения через пищеварительный тракт выводится в неизмененном виде [1]. Большая же часть введенного в желудок и кишечник пеногасителя удаляется из просвета этих органов через канал эндоскопа при помощи медицинского отсасывателя.

Ассоциация врачей-эндоскопистов Казахстана рекомендует использовать симетикон как для подготовки к эндоскопическим исследованиям пациентов, так и во время проведения процедуры.

Развитие видеоэндоскопии с увеличением в сочетании с осмотром в узкоспектральном режиме позволяет четко визуализировать тонкую поверхностную структуру слизистой оболочки желудка и ее микрососудов, что значительно повышает качество диагностики [2].

Узкоспектральная эндоскопия – это новая оптическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая методика использует преимущества, в основном, двух световых волн длиной 415 нм и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны хорошо поглощаются гемоглобином. Это позволяет получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака [3]. Узкоспектральная эндоскопия обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике патологических образований желудка [4]. Узкоспектральная и увеличительная эндоскопия необходима для диагностики различных патологических изменений слизистой оболочки желудка и определения их структуры.

Хромоэндоскопия, особенно в комбинации с увеличением, позволяет эффективно выявлять участки кишечной метаплазии и дисплазии. Хромоэндоскопия с использованием растворов, таких как индигокармин, раствор уксусной кислоты или гематоксилин, также показывали высокую точность диагностики патологических участков, особенно при дисплазии [5].

Увеличительная эндоскопия с высоким разрешением даже без хромоскопии имеет значительные преимущества перед эндоскопией в белом свете и позволяет с большей точностью диагностировать *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию [6].

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что увеличительная эндоскопия с хромоскопией улучшает точность выявления предраковых заболеваний желудка [7].

С целью повышения информативности эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта нами используется диагностический алгоритм, позволяющий проводить квалифицированную эзофагогастродуоденоскопию в любом возрасте, улучшить диагностику ранних форм рака и предраковых изменений желудка. Этот алгоритм лежит в основе современной модели организации эндоскопического исследования слизистой оболочки органов пищеварения и включает в себя последовательные этапы выполнения эндоскопического исследования желудка, детальное описание всех диагностических манипуляций, а также условия и техни-

ческое обеспечение их проведения.

Диагностический алгоритм, повышающий информативность эндоскопического исследования:

- Адекватная премедикация и при необходимости седация.
- Подготовка исследуемого органа к осмотру с использованием пеногасителя (Эспумизан 20,0 мл, разведенный в 20,0 мл воды).
- Тщательная визуальная оценка минимальных изменений слизистой оболочки в белом свете.
- Использование узкоспектральной эндоскопии и увеличение для осмотра патологических очагов.
- Хромогастроскопия.
- Обязательная биопсия патологических изменений слизистой.
- Диагностика H. pylori и типа гастрита.

В отделении эндоскопии БСНП г. Алматы было проведено исследование эффективности данного алгоритма при проведении скрининговых осмотров у 120 пациентов в возрасте от 50 до 60 лет.

Все пациенты с целью подготовки к исследованию за 15-20 минут до эзофагогастродуоденоскопии выпивали 20,0 мл эмульсии Эспумизана, которую разводили в равных соотношениях с дистиллированной водой для увеличения площади контакта со слизистой оболочкой желудка. При необходимости раствор эмульсии Эспумизана также вводили через биопсийный канал или катетер для смывания пузырьков газа и слизи.

У всех 120 пациентов такая методика подготовки исследуемого органа к осмотру позволила провести тщательную визуальную оценку минимальных изменений слизистой оболочки, а при необходимости и выполнить такие дополнительные диагностические манипуляции, как узкоспектральная, увеличительная эндоскопия, хромогастроскопия и прицельная биопсия. При проведении исследования нами не было отмечено никаких побочных действий препарата, так как вследствие своей физиологической и химической инертности Эспумизан® 40 не усваивается организмом и после прохождения через пищеварительный тракт выводится в неизмененном виде. Большая же часть введенного в желудок и кишечник Эспумизана удаляется из просвета этих органов через канал эндоскопа при помощи медицинского отсасывателя.

Четкое соблюдение всех этапов диагностического алгоритма позволило значительно улучшить качество эндоскопической диагностики, снизить негативные эффекты эзофагогастродуоденоскопии (отрыжка во время процедуры), сократить время исследования и выявить следующие патологические изменения слизистой желудка (табл.).

Таблица. Характер морфологических изменений слизистой по данным эндоскопии с биопсией

Патология (морфологические изменения)	Количество
Атрофический гастрит	25
Поверхностный гастрит	14
Лимфоидный гастрит	3
Кишечная метаплазия	8
Дисплазия легкой степени	9
Дисплазия тяжелой степени	7
Полипы	6
Язвенные дефекты, эрозивный гастрит	34
Гиперпластический гастрит	12
EGC (ранний рак желудка)	3

Таким образом, для адекватного осмотра верхних отделов пищеварительного тракта необходимо:

1) устранение пенистого секрета с поверхности слизистой оболочки, которое достигается применением Эспумизана;

2) применение уточняющих методик – хромоскопия;

3) использование потенциала современной эндоскопической техники – увеличение и узкоспектральная эндоскопия;

4) непрерывное обучение врачей-эндоскопистов и внедрение в повседневную клиническую практику методик, позволяющих улучшить качество эндоскопического исследования.

Список литературы

1. Щербаков П.Л., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Якушенко Ю.М. Использование пеногасителей в медицинской практике// Гастроэнтерология №2, 2007: с.3-6 .
2. Атлас эндоскопии пищеварительного тракта: возможности высокого разрешения и изображения в узком световом спектре. /Под ред. Дж.Коэна. – М., Логосфера, 2012.
3. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. Dig Dis Sci 2010; 55: 1364–1375
4. Bansal A, Ulusarac O, Mathur S et al. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. Gastrointest Endosc 2008; 67: 210–216
5. Mouzyka S, Fedoseeva A. Chromoendoscopy with hematoxylin in the classification of gastric lesions. Gastric Cancer 2008; 11: 15-21 discussion 21-22
6. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P et al. High-resolution magnificationendoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, Helicobacter pylori-associated gastritis, and gastric atrophy. Endoscopy 2007; 39:
7. Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. GastrointestEndosc 2008; 67: 430–437

Эспумизан®

симетикон

В животе шум и гам, попробуйте Эспумизан®!

От избыточного газообразования

От колик и вздутия живота

Показания к применению

- вздутие живота, метеоризм, диспепсия
- подготовка к диагностическим исследованиям в области брюшной полости

Способ применения и дозы

Эспумизан® принимают во время или после еды, от 3 до 5 раз в сутки. Однократная доза составляет:

Возраст	Эспумизан® эмульсия	Эспумизан® капсулы
Новорожденные и дети до года	1 мерная ложка	———
Дети от 1 до 6 лет	1 мерная ложка	———
Дети от 6 до 14 лет	1-2 мерные ложки	———
Подростки от 14 до 18 лет	2 мерные ложки	———
Взрослые	2 мерные ложки	2 капсулы

При необходимости можно принимать в течение длительного периода времени.

Перед применением и назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению.

В качестве вспомогательного средства для диагностических исследований в области брюшной полости (рентгенологическое и ультразвуковое исследования):

За сутки до проведения исследования	Утром в день проведения исследования
2 капсулы или 2 мерные ложки эмульсии 3 раза в сутки	2 капсулы или 2 мерные ложки эмульсии

Побочные действия

- аллергические реакции на один из компонентов препарата

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу, или другим компонентам препарата. Капсулы Эспумизан® не применяются у детей и подростков до 18 лет.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК,
Г.Алматы, ул.Луганского №54, коттедж №2
Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185
Номер факса: +7 727 2446180

РК-ЛС-5-№ 005065 от 29.02.2012
РК-ЛС-5-№ 005063 от 28.02.2012 Разрешение № 4042 от 18.04.2013 г.
KAZ-Esp-01-2013

Современные методы определения фиброза печени

Диденко В.И.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

Фиброз печени – ключевое звено в развитии патологического процесса в ткани печени, и степень фиброза является достаточно чувствительным неспецифическим маркером патологических изменений в печени под воздействием различных этиологических факторов [1, 2]. Поэтому в современной гепатологии особое внимание уделяется методам определения фиброза печени и его роли в развитии различных патологических состояний [3–15].

Различают инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные методы определения фиброза печени. К инвазивным методам относится пункционная трепанобиопсия – золотой стандарт [16-18]. К малоинвазивным методам – прямые и непрямые маркеры фиброза. К неинвазивным методам – эластография и эластометрия. В современной гепатологии используются все перечисленные методы. (рис. 1).

Отличие пункционной трепанобиопсии от просто биопсии в том, что при обычной биопсии используется «гладкая» снаружи и внутри игла, которой пунктируется полостное образование с целью забора его содержимого, и такая игла плохо подходит для забора печеночной ткани. Биопсионный материал может частично или полностью выскальзывать при вынимании иглы. В трепанобиопсии печени используется специальная игла (автоматическая биопсионная машина Bard Magnum или полуавтоматическая Colt Short и др.), состоящая из внутренней и наружной частей, где выставляется длина биопсийного столбика – 1, 1,5 или 2 см, и при срабатывании наружная часть иглы «срезает» биопсийный столбик диаметром с обычную нитку, сохраняя целостность материала для дальнейшего исследования. Современная трепанобиопсия печени имеет высокую степень безопасности при выполнении стандарта

Рисунок 1. *Методы определения фиброза печени*

Рисунок 2. *Методика проведения трепанобиопсии под УЗИ-контролем*

исследования. В ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» больной переводится в хирургическое отделение, проводится УЗИ печени для определения безопасного акустического «окна». С целью профилактики кровотечений назначаются гемостатические препараты. В день биопсии премедикация – анальгетики и седативные препараты внутримышечно, обезболивание с помощью местной анестезии участка введения иглы. Под контролем УЗИ проводится трепанобиопсия иглой Colt Short (рис. 2).

В момент ввода иглы больной задерживает дыхание на полном выдохе (с целью минимизации повреждения). Вся процедура проводится под местной анестезией в течение 15 минут. За это время берется «веерно» в 7-м сегменте правой доли печени три биопсийных столбика. Дальнейшее наблюдение за пациентом в динамике в течение 24 часов (УЗИ-контроль).

Сама трепанобиопсия печени является золотым стандартом, позволяющим получать качественный биопсийный материал печени для дальнейшего заключения патоморфологов. Международные требования к морфологической оценке фиброза печени предусматривают заключение по METAVIR стадии фиброза и степени активности [19, 20]. Стадии фиброза: F0 – отсутствие фиброза, F1 – расширение портальных трактов без формирования септ, F2 – портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 – портальный фиброз в сочетании со множественными септами, без ложных долек, F4 – цирроз печени. Степени активности: A0 – активность отсутствует, A1 – минимальная активность, A2 – умеренная активность, A3 – высокая активность. В ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» дополнительно используется метод морфометрии, который позволяет получить индекс фиброза, или процентное соотношение площади фиброзной ткани к площади всего биоптата. Биопсию печени называют золотым стандартом, потому что кроме стадии, степени и индекса фиброза морфологи в своем заключении отражают и апоптоз, и поражение желчных протоков, некрозы и дистрофии гепатоцитов, изменение синусоидов и наличие воспалительного инфильтрата (рис. 3), что, несомненно, дает значительный информационный материал для клиницистов. Цифровые снимки биоптатов мы предоставляем пациенту, если у него возникает желание проконсультироваться у других специалистов, за рубежом.

Однако не во всех научных и клинических учреждениях есть возможность проводить пункционную трепанобиопсию и иметь лабораторию патоморфологии и морфологов соответствующего уровня, кроме того, существует ряд противопоказаний, боязнь и отказ пациента от исследования [20]. В этих случаях можно воспользоваться малоинвазивными методами определения фиброза печени, для которых необходима венозная кровь человека. Эта группа условно делится на непрямые и прямые маркеры фиброза [21-24].

Прямые маркеры фиброза характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса (фиброгенез и фибринолиз) и/или изменения в стеллатных (звездчатых) клетках, которые доминируют в профиброзных клетках. К прямым маркерам фиброза относятся:

- гиалуроновая кислота – полисахарид, присутствующий в экстрацеллюлярном матриксе и повышающийся в сыворотке пациентов с фиброзом печени;
- проколлагеновые пептиды. N-терминальный пептид проколлагена III – продукт расщепления коллагена, предложен как сывороточный маркер фиброза печени еще в 1979 году;
- коллагены IV и VI, матриксные металлопротеиназы – семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса, когда такие белки в избытке (фибринолиз);
- TIMP-I – тканевый ингибитор металлопротеиназы 1, опосредованно способствующий синтезу белков матрикса;

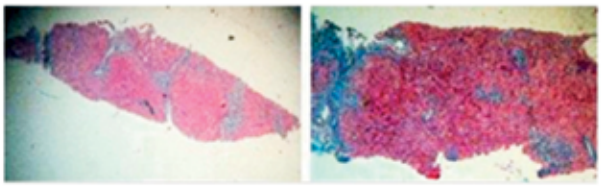
Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, лаборатория патоморфологии

ПРОТОКОЛ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Ф.И.О.: | Дата: 05.02.2013

Маркировка: ВИ-5

Клинический диагноз: первичный билиарный цирроз



Диагноз по шкале METAVIR

Степень активности гепатита*		
Нет активности	A0	
Слабая активность	A1	
Умеренная активность	A2	■
Выраженная активность	A3	■

Степень выраженности фиброза**		
Нет фиброза	F0	
Портальный фиброз без септ	F1	
Фиброз с единичными септами	F2	
Многочисленные септы без цирроза	F3	■
Цирроз	F4	

***Шкала METAVIR. Стадии гистологической активности**

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	
	2	A3
3 (выраженные)	0, 1, 2	

****Шкала METAVIR. Стадии фиброза:**
0 — отсутствие рубцов
1 — минимальное рубцевание
2 — рубцевание имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды
3 — мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой
4 — цирроз или глубокое рубцевание печени

Гистологическое исследование печени

Индекс фиброза (отношение фиброзной ткани к общей площади) **0,11 (10,46 %)**

Строение печени: сохранено, частично нарушено, нарушено

Признак		Степень выраженности		Да	Нет
Воспалительный инфильтрат	В перипортальной зоне	Слабый			
		Умеренный	■	■	
		Выраженный			
	Внутри долек			■	
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах, внутри долек				■
Изменения синусоидов	Краевое стояние лимфоцитов в синусоидах			■	
	Капилляризация синусоидов				
Дистрофия гепатоцитов	Гидропическая и/или жировая	Слабая	■	■	
		Умеренная			
		Выраженная			
	Баллонная дистрофия и/или ацидофильные тельца				■
	Тельца Маллори (алкогольный гиалин)				■
Некрозы гепатоцитов	Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов			■	
	Мостовидные некрозы				■
	Внутридольковые фокальные некрозы				■
Поражение желчных протоков	Деструкция желчных протоков	Слабая			
		Умеренная			■
		Выраженная			
	Пролиферация желчных протоков	Слабая	■		
		Умеренная		■	
		Выраженная			
Оценка апоптоза	Количество клеток в состоянии апоптоза в 5 последовательных полях зрения		7–8	■	

Заключение: хронический гепатит с активностью от умеренной до выраженной (A2–3) и апоптозом, многочисленные полные септы без цирроза (F3), продолженная периферическая пролиферация желчных протоков.

Зав. лаб. патоморфологии
д.м.н. *Ю.А. Гайдар*

М.н.с. лаб. патоморфологии
Н.Ю. Ошмянская

Рисунок 3. *Протокол морфологического исследования печени*

- YKL-40 – гликопротеин, участвующий в расщеплении экстрацеллюлярного матрикса;
- ламинин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина – основные неколлагеновые гликопротеины, сывороточный уровень которых увеличивается при хронических заболеваниях печени независимо от этиологии и отражает наличие перисинусоидального фиброза. Могут применяться и другие маркеры.

Непрямые маркеры фиброза. Это традиционные сывороточные маркеры – молекулы, высвобождаемые в кровь из-за воспалительного процесса, осуществляющегося в печени [19, 25]:

- аминотрансферазы АЛТ (наиболее чувствительный и специфичный индикатор гепатоцеллюлярного повреждения (воспаление и некроз гепатоцитов) и АСТ; соотношение уровней АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса) [26];
- молекулы, синтезируемые, регулируемые или секретируемые печенью, например:

а) аполипопротеин А1. Многократно показано и подтверждено, что с повышением стадии фиброза сывороточный уровень Апо А1 снижается;

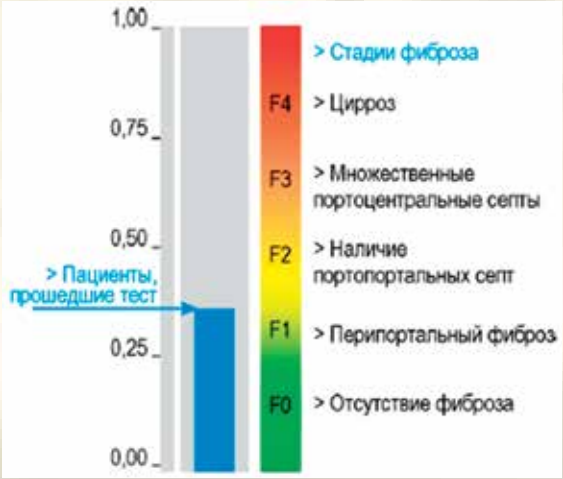


Рисунок 4. *Определение стадии фиброза по METAVIR*

б) альфа-2-макроглобулин (А2М). Повышенный А2М – маркер тяжести воспалительного процесса в печени;

в) количество тромбоцитов. Используется как показатель тяжести фиброза;

г) холестерин и билирубин; гаптоглобин.

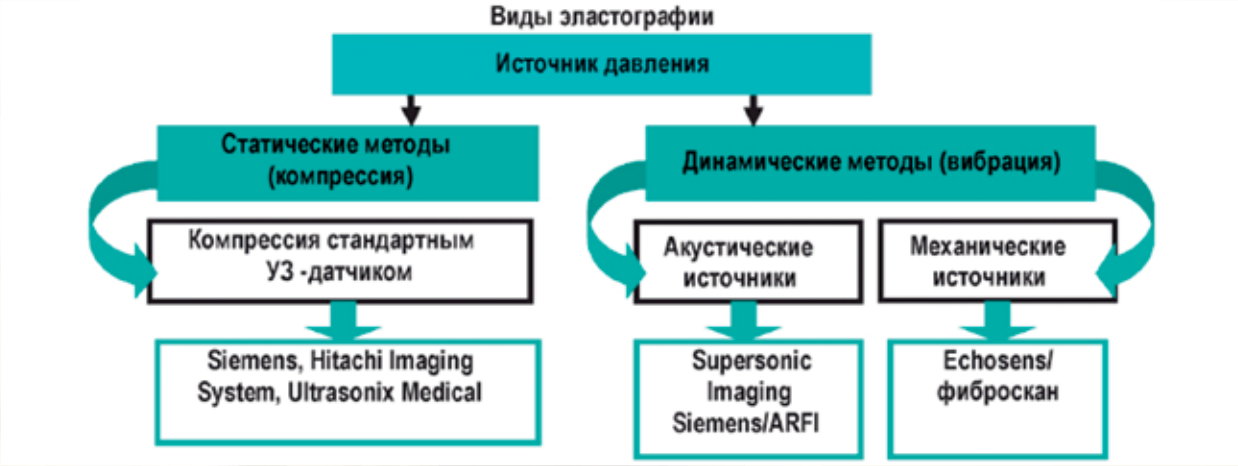


Рисунок 5. *Неинвазивные методы определения фиброза печени*

Связывает свободный гемоглобин (высвобождающийся из эритроцитов). Положительный реактант острой фазы. Имеет отрицательную связь с фиброзом печени. Пониженный гаптоглобин – маркер тяжести воспалительного процесса в печени;

д) гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). По крайней мере 5 процессов повышают активность ГГТП: цитолиз, холестаз, интоксикация алкоголем, опухолевый рост в печени и воздействие гепатотоксичных препаратов (лекарственный гепатит) и др. [26].

Существует много различных тестов, использующих два и более непрямых маркера фиброза печени. Вот некоторые из них:

- APRI: АСТ/количество тромбоцитов;
- AST/ALT ratio (AAR): АЛТ/АСТ;
- Model 3: АСТ/АЛТ, протромбиновое время;
- FIB-4: АЛТ/АСТ, количество тромбоцитов, возраст;
- FibroIndex: АСТ, гамма-глобулин, количество тромбоцитов;
- Wai C.T. et al., 2003: АСТ, щелочная фосфатаза, количество тромбоцитов;
- Hui A.Y. et al., 2005: билирубин, альбумин, количество тромбоцитов, индекс массы тела;
- Forns' score: ГГТП, холестерин, количество тромбоцитов, возраст [21, 27].

Унифицированный подход с использованием стандартизованных методик и приведением нескольких показателей непрямых маркеров фиброза в абсолютные единицы с переводом их в стадию и степень активности по METAVIR используется в ряде коммерческих тестов, используемых в сетевых лабораториях:

Фибротест (FibroTest) – 5 анализов (альфа-2-макроглобулин (A2M), (Апо 1А), билирубин, гаптоглобин (Hp), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). На основе полученных результатов вычисляют стадию фиброза печени по METAVIR (рис. 4);

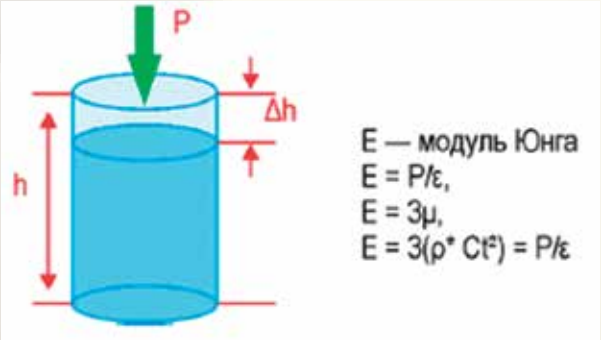


Рисунок 6. *Определение модуля Юнга*

Актитест (ActiTest) – FibroTest + АЛТ (активность некроза и вызванного им воспалительного процесса в ткани печени). Вычисляют степень активности по METAVIR;

Стеатотест (SteatoTest) – ActiTest + Холестерин, ТГ (вычисляют стадию стеатоза печени);

Эштест (AshTest) – SteatoTest + АСТ (вычисляют алкогольный стеатогепатит у людей, склонных к употреблению спиртного);

Нэштест (NashTes) – AshTest + вес, глюкоза (выявляет неалкогольный стеатогепатит у пациентов с повышенным весом и больных сахарным диабетом);

Фибромакс (FibroMax) – NashTes + пол, рост [21, 26, 28].

Ограничением в широком использовании тестов серии Фибротест – Фибромакс является то, что они используют непрямые маркеры фиброза, на которые влияет множество факторов – за три дня до исследования необходимо прекратить прием синтетических фармпрепаратов, алкоголя. На показатели влияет гемолиз эритроцитов (снижает уровень гаптоглобина) [27], синдром Жильбера (при котором повышен билирубин) [29], имеющаяся у пациента инфекция повышает уровни острофазных белков, а следовательно, гаптогло-

бин и альфа-2-макроглобулин повышаются и т.д. Вышеперечисленные факторы могут приводить к ошибочным результатам. В ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» из малоинвазивных методов определения фиброза печени кроме непрямых маркеров используются и прямые маркеры фиброза: гиалуроновая кислота, металлопротеиназа-1, ламинин. Установлено, что отношение уровня ламинина к уровню металлопротеиназы-1 является чувствительным биомаркером для установления стадии фиброгенеза: значения коэффициента от 1 до 2 отвечают начальным стадиям фиброза, выше 2 свидетельствуют о циррозе печени [30].

В последние годы возрос интерес к неинвазивным методам определения фиброза печени, в основе которых лежит исследование упругих свойств мягких тканей, или, другими словами, эластичности ткани, которая зависит от плотности ткани, а следовательно, от уровня фиброгенеза (рис. 5).

Модуль упругости (модуль Юнга) можно оценить, измеряя скорость сдвиговой волны или относительную деформацию сжатия тканей при известном давлении (рис. 6).

Эти два способа определения и лежат в основе двух направлений ультразвуковой диагностической эластографии: статической эластографии и динамической эластографии (эластометрии).

Статическая эластография – технология ультразвукового сканирования, позволяющая провести оценку тканевой эластичности в режиме реального времени при помощи компрессии ультразвуковым датчиком, осуществляемую рукой врача-сонолога путем компрессии и декомпрессии подлежащих тканей ультразвуковым датчиком с адекватной амплитудой смещения датчика 1-2 мм и оптимальной скоростью движения датчиком 2 раза в секунду (рис. 7).

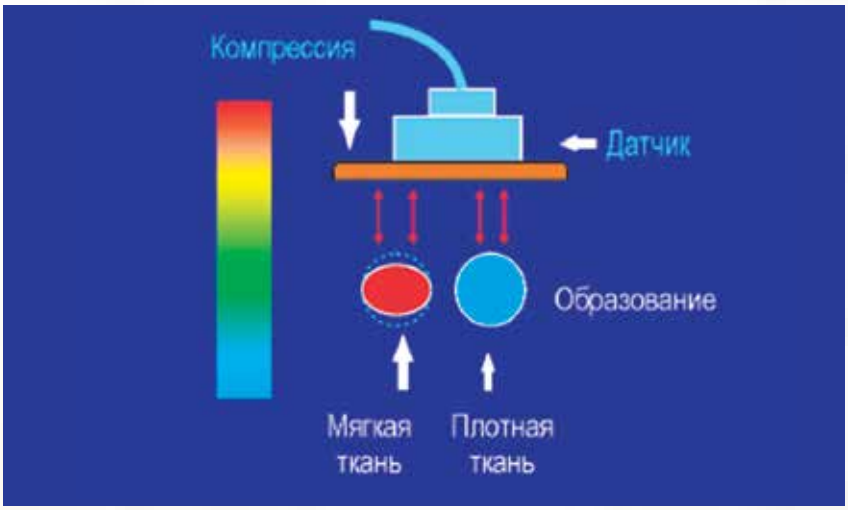


Рисунок 7. *Статическая эластография*

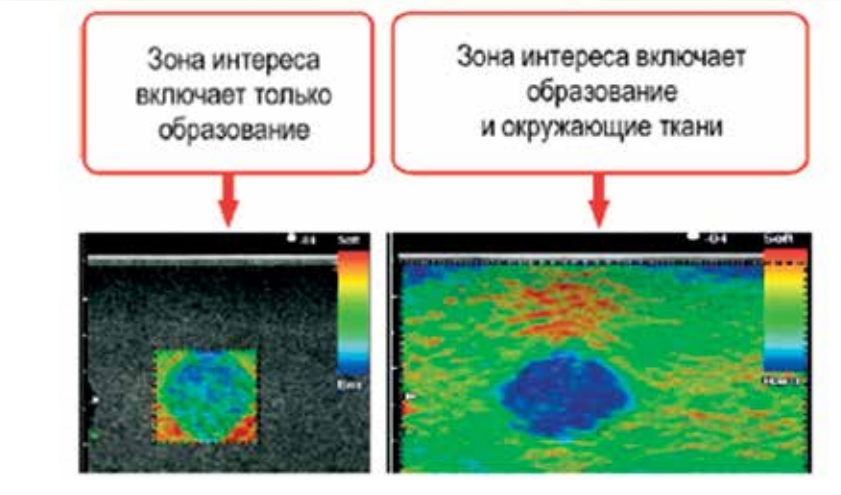


Рисунок 8. *Данные статической эластографии*

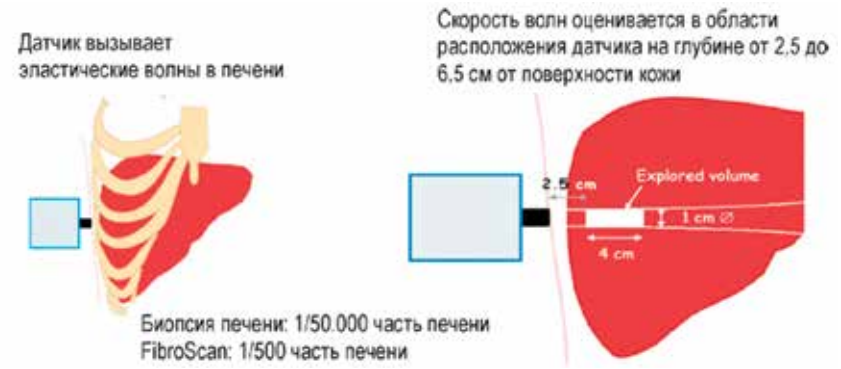


Рисунок 9. *Методика эластометрии*

Так как сила и скорость движения датчика, направляемого рукой исследователя, являются многовариантными, получить числовые показатели модуля упругости – эластичности печени в килопаскалях (кПа) при статической эластографии невозможно. Следовательно, современные УЗИ-аппараты с опцией «эластография» не могут предоставить числовые показатели эластичности печени, выраженные в кПа, а могут дать цветную картинку, которая покажет различную эластичность (плотность) печени у конкретного больного. Опция «эластография» применяется для обнаружения

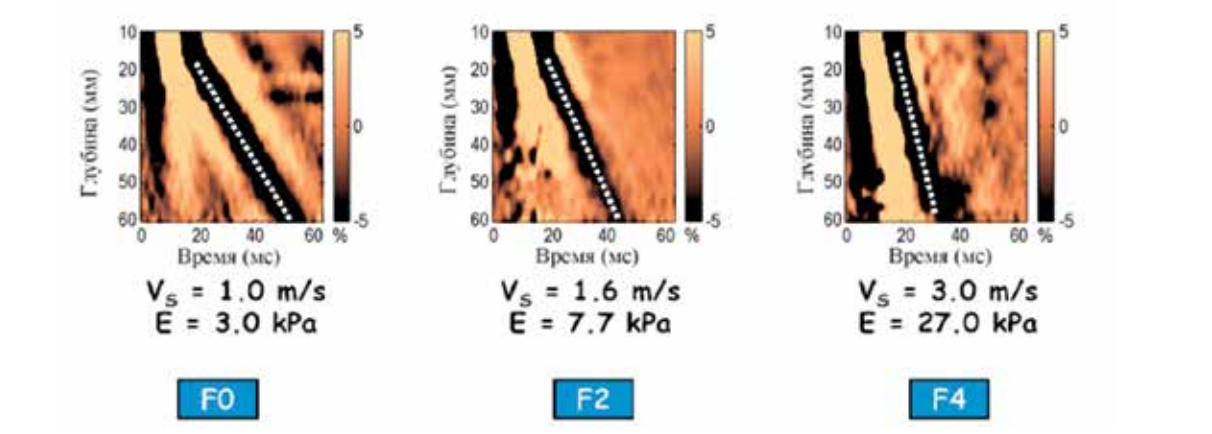


Рисунок 10. *Влияние плотности печени и скорости волны на эластичность*

различных локальных образований в печени и неэффективна для оценки диффузного процесса, которым является фиброз печени (рис. 8).

Оценить эластичность печени, в основе которой лежит плотность ткани, прямо пропорциональная стадии фиброза печени, можно при помощи динамической эластографии [31-33] (иногда можно встретить термин «транзиторная эластография», но все более часто применяется термин «эластометрия») [34-37].

С нашей точки зрения, «эластометрия» является более перспективным термином, так как она позволяет получать показатели эластичности печени в кПа в числовом выражении, то есть «производить замеры», а не получать цветные картинки. Методика проведения эластометрии следующая: в диагностическом датчике в средней его части имеется источник акустических или механических колебаний (рис. 9), вызывающих в ткани печени эластические волны, скорость распространения которых зависит от плотности печени (стадии фиброза) (рис. 10) [38-40].

Сама процедура проводится в положении пациента лежа на спине, с отведенными за голову руками. Проводится не менее 10 успешных измерений в VIII-IX

Рисунок 11. *Методика проведения эластометрии*

межреберье справа от заднеподмышечной до переднеподмышечной линии (рис. 11).

Среднее значение измерений характеризует эластический модуль печени, результат которого выражается в кПа. Процедура длится до 15 минут, для ее проведения не требуется голодания, отказа от приема медикаментов. Срединное значение 10 успешных замеров является истинным значением. Противопоказаниями для успешного проведения эластометрии являются асцит и ожирение. При ожирении, когда имеет место толстая жировая клетчатка, применяется датчик XL. ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» располагает возможностью проведения эластометрии печени аппаратом FibroScan, что позволило «замкнуть» линейку методов определения фиброза печени. В настоящий момент в институте проводятся инвазивные методы – трепанобиопсия печени, малоинвазивные (венозная кровь) – непрямые и прямые маркеры фиброза и неинвазивные – эластометрия аппаратом FibroScan, что соответствует высоким международным стандартам.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Гастроентерологія» 2 (48), 2013

Клинические формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические, функциональные и морфофункциональные особенности

Осадчук М.А.[1], Осадчук А.М.[2], Балашов Д.В.[1], Кветной И.М.[3]
[1]Самарский военно-медицинский институт
[2]ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара
[3]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, г. Санкт-Петербург

Контингент обследованных составили 23 пациента с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (РФГЭРБ), 60 больных с неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ (НФГЭРБ), 40 больных с эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ) и 14 пациентов с пищеводом Барретта (ПБ). Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом и практически здоровых 20 человек. Дифференциация различных форм ГЭРБ и ПБ достигается не только на основании традиционных клинико-эндоскопических и морфологических критериев, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования клеток диффузной эндокринной системы пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53. В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, и эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1, 2]. По данным различных авторов, 40-50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ, купируемый приемом антикислотных препаратов [3]. При этом рефлюкс-эзофагит диагностируется у 6-12% лиц, которым проводится эндоскопическое исследование [4]. У ряда пациентов с ГЭРБ использование только одних ингибиторов секреции соляной кислоты не приводит к купированию симптомов заболевания. Более того, у них могут появляться новые симптомы и отмечаться отрицательная динамика заживления повреждений слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите. Таких больных с ГЭРБ называют «не отвечающими на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП)» (PPI non-responders), а форму заболевания, резистентную к лечению ИПП, – рефрактерной ГЭРБ [5, 6, 7].

Единого определения рефрактерной формы ГЭРБ (РФГЭРБ) не существует. Заслуживает внимания точка зрения, что к данной форме заболевания необходимо относить больных, у которых сохраняются клинические проявления рефлюкс-эзофагита при лечении ИПП в двойной дозе или их комбинации с блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, а при суточном мониторировании не удается достичь желаемого pH и купирования симптомов заболевания [8].

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи и взаимозависимости РФГЭРБ с пищеводом Барретта (ПБ) и аденокарциномой пищевода [9].

По современным представлениям формирование ГЭРБ определяется действием многих факторов, но общепризнанно, что пусковым механизмом является слабость нижнего пищеводного сфинктера. У большинства больных ГЭРБ несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка, генез которой связан с нарушением нейрогуморальной регуляции [10, 11, 12]. В связи с этим, особый интерес представляет изучение роли диффузной эндокринной системы (ДЭС) в возникновении и прогрессировании ГЭРБ [13].

Целью настоящей работы явилась разработка новых прогностических и диагностических критериев РФГЭРБ на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и функционально-морфологических данных.

Материал и методы

Контингент обследованных включал 23 больных с РФГЭРБ, 60 – неэрозивной формой ГЭРБ (НФГЭРБ), 40 – эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ) и 14 – с ПБ. Группа пациентов с НФГЭРБ была представлена больными с катаральными изменениями дистальной части пищевода. Группу сравнения составили 30 пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом, не ассоциированным с ГЭРБ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых человека.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвале (Бельгия, 1997) и клинико-эндоскопической классификации ГЭРБ, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994). При классификации ПБ выделяли короткий и длинный сегменты ПБ, а также использовали Пражскую систему градации C&M (2004) по критериям C (распространенность метаплазии по окружности пищевода) и M (длина максимального участка метаплазии по длине пищевода).

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включающей общеклиническое обследование, внутрипищеводную pH-метрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). При проведении ЭГДС использовался качественный метод оценки типа хлоргидрии – индикаторная хромагастроскопия с 0,3% водным раствором конгорот. Для pH-метрии использовался автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-система», г. Фрязино). Для диагностики ПБпосле заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода, выполняли хромоэндоскопию с 0,5% водным раствором метиленового синего с последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя.

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при ЭГДС из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела желудка – на расстоянии 1-2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка.

Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином. Для идентификации гормонов в нейроэндокринных клетках пищевода использовали моноклональные мышиные антитела фирмы Novocastra против NO-синтазы (титр 1:1000), эндотелина-1 (титр 1:500), нейротензина (титр 1:500) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы CID Research Inc (титр 1:250). Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышиных антител к маркеру p53 (1:100, Novocastra). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении x 320, и цифровые данные пересчитывали на мм^2 слизистой пищевода, с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Исследования проводили в динамике при поступлении в стационар и спустя 2 месяца после начала базового лечения. Все больные ГЭРБ получали антикислотную терапию омепразолом в суточной дозе 40 мг в сутки. При отсутствии эффекта от проводимой антикислотной терапии омепразолом в суточной дозе 40 мг пациентам в течение 5-7 дней назначалась двойная доза препарата (80 мг). При отрицательных результатах лечения омепразолом диагностировалась РФГЭРБ и дополнительно назначалась урсодезоксихолевая кислота на ночь в дозе 250 мг. При наличии хеликобактерной инфекции, в соответствии с Маастрихтским консенсусом III (2005) (омепразол 40 мг, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 2000 мг в сутки на протяжении 10 дней), осуществлялась эрадикационная терапия. Полнота эрадикации оценивалась спустя 2 месяца.

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ EXCEL и STATISTICA 6,0.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина РФГЭРБ существенно отличалась от традиционного, чувствительного к лечению ИПП течения заболевания. Так, у пациентов с РФГЭРБ изжога (100%) носила чрезвычайно упорный характер и в полной мере не купировалась антикислотными препаратами. У 16 (68%) больных изжога сочеталась с болью за грудиной (кардиалгия). У 18 (78,3%) больных изжога и боль за грудиной усиливались при физической нагрузке, сопровождались чувством страха смерти и значительным снижением качества жизни. Больные с РФГЭРБ молодого возраста были представлены в основном лицами астенического телосложения 5 (71,4%) из 7 человек, а пациенты среднего возраста имели избыточную массу тела – 9 (56,3%) из 16 человек.

Данные анамнеза свидетельствуют о незначительной продолжительности течения ГЭРБ в группе пациентов с РФГЭРБ. У 12 (52,2%) больных давность заболевания не превышала 6 месяцев. Несмотря на обращение к врачу и терапию антикислотными препаратами, для данного контингента больных было характерным почти полное отсутствие ремиссии и нарастание клинической симптоматики. У 18 (78,3%) больных с РФГЭРБ определялась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Хронический гастрит выявлен у всех обследованных больных с РФГЭРБ. Среди сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта, наряду с хроническим гастритом, доминировала патология желчевыводящей системы (19 человек – 82,6% пациентов). При этом хронический калькулезный холецистит встречался с частотой, определяемой в общей популяции жителей России. Дуоденогастральный рефлюкс выявлялся у 23 (100%) больных, что, по нашему мнению, является дополнительным патогенетическим фактором ГЭРБ. Кариес выявлен у всех обследованных. У 13 (56,5%) больных с РФГЭРБ определялся кариес с дефектом внутренней поверхности эмали, что рассматривается как внепищеводное проявление ГЭРБ. У 12 (52,2%) пациентов с РФГЭРБ имела место гиперсаливация, сочетающаяся с ощущением горечи во рту.

Таким образом, анализ клинической картины заболевания позволяет сделать вывод о некоторых особенностях проявления РФГЭРБ, связанных с торпидностью клинических проявлений, коротким анамнезом заболевания, отсутствием стойкой ремиссии и эффекта от проводимой антикислотной терапии, высокой частотой встречаемости кардиалгии.

В противоположность сказанному, анализ клинической картины обычного течения ГЭРБ свидетельствует о том, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога, интенсивность которой коррелирует с тяжестью изменений в пищеводе. Предпринятая нами попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинико-эндоскопические варианты (неэрозивная и эрозивная формы) ГЭРБ, не увенчались успехом. Разграничение достигалось только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования. ПБ проявляется клинической симптоматикой ГЭРБ. В то же время, у 5 (35,7%) из 14 пациентов ПБ протекал бессимптомно, что определяет необходимость внимательной оценки дистальной части пищевода при проведении эндоскопического исследования по любым показаниям [14].

Среди пациентов с РФГЭРБ эрозивный эзофагит определялся только у 5 (21,7%) больных; у остальных 18 (78,3%) пациентов – верифицировался катаральный эзофагит. У 6 (26,1%) больных РФГЭРБ гастрит носил эрозивный характер. Эрозивный бульбит был обнаружен у 3 (13%) пациентов. У всех наблюдаемых нами лиц гастрит имел диффузный характер, явления атрофии выявлялись у 17 (73,9%) больных.

Результаты исследования pH в нижней части пищевода у больных с РФГЭРБ свидетельствуют о наличии pH, превышающем 4,0 (таблица 1). В связи с этим, можно высказать предположение о том, что в генезе РФГЭРБ имеет значение не столько уровень кислотности в нижней части пищевода, сколько, по-видимому, длительность и частота смешанных (кислотных и щелочных) рефлюксов в течение суток.

У всех пациентов морфологические изменения в слизистой нижней части пищевода сочетались с хроническим гастритом. В группе пациентов с РФГЭРБ достоверно чаще был выявлен гастрит с умеренной атрофией желез. Активность гастрита, определяемая у больных с РФГЭРБ, была достоверно ниже, чем у таковых с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ. Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка и проба с мочевиной позволили выявить присутствие HP только у 11 (47,8%) больных с РФГЭРБ (таблица 2).

Согласно собственным наблю-

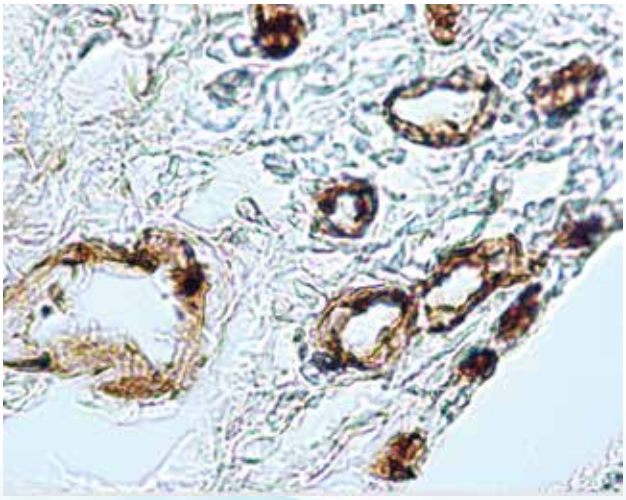


Рисунок 1. *Пищевод. Эрозивный эзофагит. Много «зияющих» сосудов с высокой эндотелин-иммунореактивностью в стенках. Иммуно-гистохимический метод, х400.*

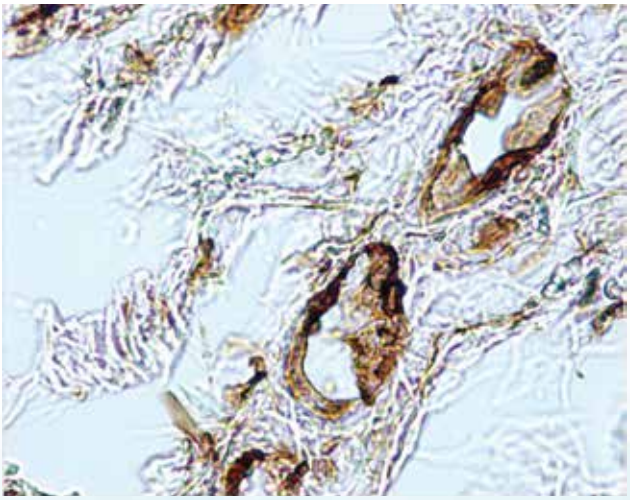


Рисунок 2. *Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, х400.*

Таблица 1. **Тип кислотопродуцирующей функции желудка и pH дистального отдела пищевода у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта**

Тип кислотообразования в желудке, pH пищевода	Больные НФГЭРБ n=60 (100%)	Больные ЭФГЭРБ n=40 (100%)	Больные РФГЭРБ n=23 (100%)	Больные ПБ n=14 (100%)
Тип кислотообразования:				
- нормохлоргидрия	26 (43,3%)	12 (30%)*	16 (69,6%)**	6 (42,9%)***
- гиперхлоргидрия с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка	23 (38,3%)	25 (62,5%)*	2 (8,7%)**	2 (14,3%)***
- гипохлоргидрия	11 (18,3%)	3 (7,5%)*	5 (21,7%)**	6 (42,9%)***
Среднее значение pH в дистальном отделе пищевода	3,53±0,37	2,81±0,12*	4,32±0,21*	4,45±0,42*

Примечание: * – показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ имеют достоверные различия (p<0,05); ** – показатели в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ имеют достоверные различия (p<0,05); *** – показатели в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия (p<0,05).

Таблица 2. **Данные обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ**

Тип кислотообразования в желудке, pH пищевода	Больные НФГЭРБ n=60 (100%)	Больные ЭФГЭРБ n=40 (100%)	Больные РФГЭРБ n=23 (100%)	Больные ПБ n=14 (100%)
Степень обсеменения HP антрального отдела желудка:				
I степень	12 (20%)	7 (17,5%)*	7 (30,4%)**	6 (42,9%)***
II степень	33 (55%)	17 (42,5%)*	4 (17,4%)**	1 (7,1%)***
III степень	5 (8,3%)	16 (40%)*	-**	-**
нет	10 (16,7%)	-*	12 (52,2%)**	7 (50%)**
Проба с мочевиной биоптата СОЖ:				
отрицательная	9 (15%)	2 (5%)*	14 (60,9%)**	6 (42,9%)***
положительная	51 (85%)	38 (95%)*	9 (39,1%)**	8 (57,1%)***

Примечание: * – показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ имеют достоверные различия (p<0,05); ** – показатели в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ имеют достоверные различия (p<0,05); *** – показатели в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия (p<0,05).

дениям, ПБ развивался у пациентов с часто (два и более раз в год) рецидивирующим течением ГЭРБ, существующей более 5 лет (в среднем 7,65+0,42 года), чаще – у мужчин (у 8 – 57,1% из 14 человек), имеющих отягощенную наследственность по заболеваниям пищевода (у 5 – 5,7% из 14 пациентов).

На основании эндоскопического исследования, с применением хромоэндоскопии, и морфологического исследований длинный сегмент ПБ был выявлен у 4 пациентов (17,4% от общего числа больных с РФГЭРБ), у 10 больных (43,% от общего числа больных с РФГЭРБ) обнаружен короткий сегмент ПБ. Необходимо отметить высокую чувствительность и специфичность хромоэндоскопии в диагностике ПБ. Так, хромоэндоскопия с 0,5% раствором метиленового синего выполнена 119 пациентам, при этом ложноположительный результат отмечен только в 4 случаях (3,7%).

Изучение компонентов ДЭС позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки пищевода. НФГЭРБ ассоциирована с гиперплазией клеток пищевода, иммунопозитивных к синтазе оксида азота. При этом численность эндотелин-1, мелатонин- и нейротензин-иммунопозитивных эпителиоцитов пищевода у пациентов с НФГЭРБ не отличалась от таковых при хроническом гастрите. ЭФГЭРБ характеризовалась более выраженными изменениями со стороны клеток, продуцирующих синтазу оксида азота. Ситуация усугублялась повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1, нарушающих кровоснабжение слизистой пищевода с последующим развитием эрозий. Гиперплазия мелатонинсекретирующих клеток при данной форме ГЭРБ свидетельствует о напряженности

процессов регенерации, обеспечивающих протекание репаративных процессов при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода (таблица 3). ЭФГЭРБ сопровождалась повышением числа нейроэндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, что подтверждает данные литературы о его важной роли в формировании рефлюксных проявлений в пищеварительном тракте. Достоверное различие в количестве и функциональной активности нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих оксид азота, эндотелин-1 и нейротензин при НФГЭРБ и ЭФГЭРБ подчеркивает как их различие, так и наличие тесной патогенетической связи этих форм заболевания.

Анализ нейроэндокринных клеток пищевода при РФГЭРБ свидетельствует о наиболее важной роли нейротензина в становлении данной формы заболевания. Именно от выраженности гиперплазии эндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, зависит формирование РФГЭРБ и ПБ. Следует подчеркнуть наличие тесной корреляционной зависимости между количеством эндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, и числом эпителиальных клеток пищевода экспрессирующих p53 (r=0,83). Складывается впечатление, что канцерогенез при заболеваниях пищевода зависит не столько от кислотной или щелочной агрессии, степени бактериальной экспансии в желудке, сколько от выраженности моторно-эвакуаторных нарушений, обусловленных гиперпродукцией нейротензина и последующей стимуляцией эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Отмечена прямая зависимость между тяжестью эзофагита и числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и нейротензину (r=0,745, r=0,683, r=0,823) (рис. 1, 2). В свою очередь, значения внутрипищеводного pH находились в обратной зависимости от количества NO-синтаз-, эндотелин-1- и нейротензин-иммунопозитивных клеток (r=- 0,621, r=- 0,604, r=-0,783). Показано, что глубина (выраженность) изменений слизистой оболочки пищевода при ЭФГЭРБ тесно связана с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе (r=0,6370), эндотелину-1 (r=0,635) и нейротензину (r=0,725).

При сопоставлении морфометрических показателей изучаемых клеток с данными анамнеза установлено, что частота рецидивирования ГЭРБ коррелирует с числом эндотелин-1 (r=0,593), NO-синтаз (r=0,644) и нейротензин-продуцирующих (r=0,702) клеток. При этом зависимости изучаемых показателей от длительности заболевания не отмечено. Можно полагать, что гиперпродукция эндотелин-1, оксид азота и, главным образом, нейротензина прямо или опосредованно способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, дисфункции моторной деятельности верхних отделов пищеварительного тракта, усилению кислотно-пептической агрессии в пищеводе и дистрофическим изменениям его эпителия.

Повышение числа мелатонин-иммунопозитивных клеток пищевода при ЭФГЭРБ, вероятно, имеет протективное значение, направленное на ограничение индуцированного повреждения. Данные эффекты могут быть опосредованы через угнетение продукции NO-синтазы, о чем свидетельствует обратная корреляция между количественной плотностью мелатонин- и NO-синтаз-продуцирующих клеток (r=-0,622).

Для пациентов с ПБ типично повышение числа эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и нейротензину. Наиболее выраженное увеличение числа изучаемых клеток, особенно иммунопозитивных к p53, обнаружены у пациентов с ПБ при дисплазии эпителия (таблицы 3 и 4).

Собственные данные свидетельствуют об активном участии клеток ДЭС пищевода и секретируемых ими гормонов и биологически активных веществ в эндогенных механизмах регуляции, пролиферации и клеточной гибели. Уменьшение числа клеток пищевода, продуцирующих ме-

Таблица 3. **Количественная характеристика эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, нейротензину, мелатонину и p53, у больных ГЭРБ в фазе обострения**

Показатель	Группы обследованных					
	Здоровые (n=20)	Больные ХХГ (n= 30)	Больные НГЭРБ (n=60)	Больные ЭГЭРБ (n=40)	Больные РФГЭРБ (n=23)	Больные ПБ (n=14)
Энд-1 клетки	29,7±1,1	30,4±1,7	41,5±2,1**	54,2±2,4***	69,7±1,6****	74,9±1,8*****
NO-клетки	41,4±1,3	44,8±2,1	58,3±2,3**	92,7±1,8***	62,6±2,7****	121,6±3,2*****
N-клетки	51,8±1,8	54,2±2,2	62,0±2,0**	79,4±2,9***	93,4±3,2****	105,8±4,6*****
M-клетки	117±3,9	113,2±2,8	115,8±5,2	133,6±3,1***	142,5±3,4****	98,3±2,7*****
p53	5,9±0,5	8,9±0,4*	14,9±0,6**	18,7±0,8***	25,3±1,1****	34,6±1,3*****

Примечание: расчеты клеток приведены на мм^2 слизистой оболочки пищевода; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе здоровых (p<0,05); ** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при хроническом хеликобактерном гастрите (ХГГ) (p<0,05); *** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при НФГЭРБ (p<0,05); **** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при ЭФГЭРБ (p<0,05); ***** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при РФГЭРБ (p<0,05).

Таблица 4. **Количественная характеристика эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, нейротензину, мелатонину и p53, у больных ГЭРБ в фазе ремиссии (через 8 нед.)**

Показатель	Группы обследованных					
	Здоровые (n=20)	Больные ХХГ (n= 30)	Больные НГЭРБ (n=60)	Больные ЭГЭРБ (n=40)	Больные РФГЭРБ (n=23)	Больные ПБ (n=14)
Энд-1 клетки	29,7±1,1	30,4±1,7	32,6±1,7	33,1±1,8	48,4±1,3****	49,8±2,7*
NO-клетки	41,4±1,3	44,8±2,1	45,3±1,6	66,2±2,7***	53,8±3,1****	76,9±282*****
N-клетки	51,8±1,8	55,2±2,2	54,5±2,2	69,4±3,1***	71,6±3,4	75,9±3,7
M-клетки	117±3,9	113,2±2,8	116,4±4,7	143,6±3,1***	147,4±3,8	118,4±4,1*****
p53	5,9±0,5	8,9±0,4*	11,6±0,5**	16,7±0,7***	25,2±1,2****	34,8±1,4*****

Примечание: расчеты клеток приведены на мм^2 слизистой оболочки пищевода; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе здоровых (p<0,05); ** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при хроническом хеликобактерном гастрите (ХГГ) (p<0,05); *** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при НФГЭРБ (p<0,05); **** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при ЭФГЭРБ (p<0,05); ***** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при РФГЭРБ (p<0,05).

латонин, при ПБ можно расценивать как истощение процессов адаптации и компенсации нарушенных функций. Дефицит мелатонина, обладающего антипролиферативной активностью, стимулирует избыточную пролиферацию, ингибирует апоптоз, способствует повышенной экспрессии p53 в эпителии пищевода, что сопровождается формированием пищевода Барретта и нарастанием процессов канцерогенеза.

Проведенное через 8 недель от начала терапии исследование основных параметров ДЭС и клеточной пролиферации свидетельствует о том, что только у больных с НФГЭРБ удается достичь нормализации числа и функциональной активности клеток, секретирующих нейротензин, мелатонин, NO-синтазу и эндотелин-1 (таблица 4). У остального контингента больных, особенно при РФГЭРБ и ПБ, сохраняются выраженные нарушения в системе ДЭС пищевода, что обусловливает наличие остаточной симптоматики и наклонность к раннему рецидиву. Сохраняющаяся гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53 при всех формах ГЭРБ и ПБ, даже после двух месяцев терапии свидетельствует о том, что нарушения клеточной пролиферации носят более длительный характер и регулируются не только ДЭС, но и генетическим аппаратом больного. Это диктует необходимость не только длительной терапии больных с ГЭРБ, но и динамического морфологического контроля у лиц с высокими показателями эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Использованная в работе методика регрессионного анализа позволила оценить клинико-диагностическое значение изученных показателей при различных формах ГЭРБ и ПБ.

Согласно полученным результатам, наиболее значимыми клиническими и инструментальными критериями в разграничении различных форм ГЭРБ и ПБ являются мужской пол, возраст старше 50 лет, факт наличия изжоги в анамнезе и уменьшение или отсутствие его в настоящее время, длительность заболевания более 5 лет, частота рецидивирования ГЭРБ два и более раз в год, наследственная предрасположенность по заболеваниям пищевода, наличие эзофагита степени C-D, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Важная роль в возникновении и прогрессировании ГЭРБ и ПБ принадлежит ДЭС, и в частности эндокринным клеткам слизистой оболочки пищевода, секретирующим NO-синтазу, эндотелин-1, нейротензин и мелатонин. Гиперплазия и гиперфункция указанных эндокринных клеток пищевода сопровождается высокой экспрессией эпителиальными клетками пищевода регуляторного пептида p53, способствующей формированию ПБ.

Выводы

Дифференциация различных форм ГЭРБ и ПБ может быть достигнута не только на основании традиционных клинико-эндоскопических и морфологических критериев, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования клеток ДЭС пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53.

В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, и – эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

В связи с рефрактерностью к проводимой антикислотной терапии, необходимостью выработки новой тактики лечения и высокой вероятностью процессов нарушения регенерации, ведущих к формированию ПБ, выделение РФГЭРБ становится необходимым элементом работы врача-гастроэнтеролога.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский альманах», 2/2011, с. 53-58

Гепатопротекторы в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом

Необходимость освещения проблемы рациональной терапии хронических вирусных гепатитов (ХВГ) стала очевидной в ходе круглого стола «Ведение больного с хроническим гепатитом», который состоялся в рамках VI Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» в Алматы. Нередко практикующие врачи оказываются в ситуации, когда требуется коррекция состояния (уменьшение воспалительного процесса) при помощи средств патогенетического действия. Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов.

Профессор Г.М. Курманова (КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова) посвятила свой доклад «роли урсодезоксихолевой кислоты в лечении заболеваний печени», уровень и степень научной доказательности которой не вызывает сомнений.

Докладчик, четко и сжато изложив цель современной противовирусной терапии (ПВТ) гепатитов В и С, перешла к принципам ПВТ.

Комбинированная терапия может обеспечивать аддитивное или синергичное противовирусное действие, а также снижать резистентность к препаратам или тормозить ее развитие. В настоящее время казахстанские гепатологи используют пегилированный интерферон (пег-ИФН).

В настоящее время FDA для лечения хронического гепатита В одобрило 2 группы препаратов – интерфероны и нуклеозиды:

- интерферон-α 3-6 млн в течение 12 мес.;
- пегилированные интерфероны в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю;
- или ламивудин – 300 мг/сут.

В настоящее время наличие мостовидного фиброза (стадия 3 по шкале METAVIR) является важным прогностическим фактором прогрессии заболевания печени до цирроза, и таким образом является показанием к проведению лечения. Рекомендуемой терапией является комбинация пегилированного интерферона-α с рибавирином.

Динамическое наблюдение за больными ХГ С показало снижение степени прогрессирования фиброза печени, частоты декомпенсации цирроза печени (ЦП) и развития его осложнений, формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при успешном лечении.

Успех ПВТ определяется генотипом HCV (наилучшие результаты лечения получены при 2-м и 3-м генотипах вируса), низкой вирусной нагрузкой, возрастом больного в период лечения (результативность лечения выше у лиц моложе 45 лет) и отсутствием значительного фиброза (F3) или цирроза (F4) печени. Ряд других факторов (ожирение, синдром перегрузки железом, ко-инфекция HBV или ВИЧ, наличие поражения почек, употребление алкоголя и наркотиков) может негативно влиять на исход лечения. Несомненно, что лечение больных желательно проводить пораньше (в молодом возрасте).

Часто у больных ХВГ наблюдается поражение ЖКТ и сопутствующие нозологии: гастрит, дуоденит, панкреатит, колиты, ЯБЖ и 12ПК, ДЖВП, холецистит, дисбактериоз кишечника, а

также заболевания, опосредованные репликацией вируса, вследствие васкулита или собственно гепатита.

Итак, перед проведением ПВТ пациента необходимо подготовить, т.е. провести санацию хронических очагов бактериальной инфекции, устранить холестаз (Урсосан – УДХК), снизить вес при ИМТ выше 25, пролечить дисбиоз, печеночную энцефалопатию, сопутствующие заболевания перевести в стадию ремиссии, соблюдать диету.

Среди побочных эффектов α-интерферона депрессия – частый симптом (встречается у 30% больных). Очень редко (<1%) описаны попытки и случаи суицидов. Факторами риска развития депрессии считаются эмоциональная лабильность, депрессии или психические расстройства в прошлом, длительное лечение α-интерфероном. Основным лечением являются ингибиторы обратного захвата серотонина утром в период ПВТ.

Докладчик подчеркнула о необходимости регулярного проведения скрининга гормонов щитовидной железы Т3, Т4 и тиреотропного гормона (ТТГ). При формировании гипофункции (снижение уровня Т4 и повышение ТТГ сыворотки) необходимо проводить лечение L-тироксином до и на фоне ПВТ. Мониторинг гипертиреоза проводить совместно с эндокринологом.

Спикер акцентировала внимание присутствующих на невозможности сочетанной терапии интерфероном со следующими гепатопротекторами: гептралом, эссенциале, гепадифом, карсилом, ЛИВ 52, гепабене, силимаринами, артишоком. Исключение составляет только Урсосан (УДХК).

Что же собой представляет урсодезоксихолевая кислота?

Урсосан (УДХК) – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

Эффект Урсосана (УДХК) объясняется следующими механизмами гепатопротективного действия:

- цитопротективный (вытеснение гидрофобных токсичных желчных кислот, разрушающих клеточные мембраны за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке);
- холеретический (активизация синтеза и выделения из гепатоцита желчных кислот);
- иммуномодулирующий (торможение экспрессии на мембранах HLA и ингибирование выброса провоспалительных цитокинов);
- антиапоптический (торможение выхода цитохрома С из митохондрий и запуск каскада каспаз).

Разнообразные механизмы действия обуславливают многообразие показаний к назначению Урсосана (УДХК).

Спектр клинических эффектов Урсосана (УДХК) очень широк:

Литолитический:
- снижение литогенности желчи;
- стимуляция выхода холестерина из камней в желчь;

Холеретический:
- стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах;
- индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных ЖК в кишечник;

Иммуномодулирующий:
- уменьшение экспрессии молекул HLA на гепатоцитах и холангиоцитах;
- снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, TNF-α, ИФН-γ);

Антиапоптический:
- подавление апоптоза, вызванного токсичными ЖК;

Гипохолестеринемический:
- снижение всасывания холестерина в кишечнике;
- снижение синтеза холестерина в печени;
- снижение экскреции холестерина в желчь;
- антифибротический:
- ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитов;

Цитопротективный:
- стабилизирует клеточные мембраны;
- защищает мембраны от цитотоксических мицелл;
- связывает гидрофобные ЖК и не дает им разрушать мембраны.

Учитывая вышеперечисленные патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени, расширяются возможности применения различных гепатопротекторов в зависимости от нозологии (таблица).

Применение Урсосана (УДХК) при различных заболеваниях печени по данным большого количества исследований не только обеспечивает быстрое купирование клинических и лабораторных симптомов, но и обеспечивает ряд долгосрочных последствий, таких как замедление прогрессирования заболевания, улучшение выживаемости и т.д.

Действительно, терапия Урсосаном (УДХК) снижает риск развития онкологических процессов, в частности гепатоцеллюлярной карциномы и при хроническом вирусном гепатите С у пациентов, не ответивших

Таблица. **Показания к применению гепатопротекторов**

Нозологии	Эссенциальные ФЛ	Адеметионин	Силимарин	Урсосан (УДХК)
Острый вирусный гепатит	-	-	+	+
Хронический вирусный гепатит и ЦП вне ПВТ	-	+	+++	+++
ПВТ HBV HCV HDV	-	-	-	+++
Токсический (лекарств.) гепатит	+/-	+	++	+++
Алкогольная болезнь печени	+/-	++	++	++
Холестаз беременных	-	++	+/-	+++
Беременные с ХВГ	-	++	+/-	++

Примечание: (-) препарат не показан; (+/-)препарат может применяться; (+) препарат показан; (+++) препарат «первого выбора»

на противовирусную терапию (Консенсус по лечению гепатита С 2012 г.).

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени и Американской гастроэнтерологической ассоциации Урсосан (УДХК) в дозе 10-20 мг/кг является препаратом выбора для терапии внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ). При этом такая терапия не только обеспечивает снижение кожного зуда и нормализацию биохимических показателей у роженицы, но и существенно улучшает прогноз для плода: снижается частота перинатальной смертности, преждевременных родов, асфиксии новорожденных и других осложнений. Урсосан (УДХК) является более эффективным, чем дексаметазон и адеметионин при ВХБ, однако последний можно использовать в качестве адъювантной терапии для более быстрого снижения кожного зуда.

Данные проведенных 12 мета-анализов показали, что комбинированная терапия пегинтерфероном и урсодезоксихолевой кислотой уменьшает фиброз печени, значительно снижались уровни трансаминаз и была достигнута большая частота достижения УВО в группах больных по сравнению с монотерапией α-интерфероном.

На фармацевтическом рынке Казахстана присутствует и успешно применяется препарат Урсосан (МНН: урсодезоксихолевая кислота, производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.).

Показан препарат при:

- неосложненной желчнокаменной болезни (билиарный сладж; растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре; профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии);
- хронических гепатитах различного генеза (токсический, лекарственный);
- холестатических заболеваниях печени различного генеза, в т.ч. первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, кистозном фиброзе (муковисцидоз);
- неалкогольной жировой болезни печени, в т.ч. неалкогольном стеатогепатите;
- алкогольной болезни печени;
- хронических вирусных гепатитах (до ПВТ– при подготовке пациента; во время ПВТ – для поддержки основной терапии; после ПВТ – при восстановлении);
- дискинезии желчевыводящих путей;
- билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите.

Способ применения – доза Урсосана (УДХК) выбирается в зависимости от этиологии заболевания печени и рассчитывается в мг на кг массы тела больного в сутки. Курс лечения длительный. Препарат принимается 3 раза в день, возможен прием всей суточной дозы однократно перед сном.

В заключение профессор Г.М. Курманова подробно ответила на вопросы участников круглого стола и напомнила, что помимо применения гепатопротекторов лечение хронических заболеваний печени должно включать диетотерапию (ограничение приема белка в пище до 1,5 г на 1 кг массы тела, исключение алкоголя, жирных, жареных, соленых и острых блюд).

Подготовила
Айгуль РАХМЕТОВА

УРСОСАН

Урсодезоксихолевая кислота

...бережная забота о Вашей печени

Показания к применению

- синдром билиарного стаза (холестаз); растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и невозможности удаления камней хирургическим или эндоскопическим методами
- острый и хронический гепатит
- токсическое (в т. ч. лекарственное) поражение печени
- алкогольная болезнь печени
- неинфекционный стеатогепатит
- первичный билиарный цирроз печени в стадии компенсации
- первичный склерозирующий холангит
- кистозный фиброз печени при муковисцидозе
- постхолецистектомический период, по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей
- дискинезия желчевыводящих путей
- бильярдный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит
- профилактика рецидивов камнеобразования после холецистектомии
- профилактика холестатического поражения при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков

Способ применения и дозы

Урсосан принимают внутрь, не разжевывая и запивая 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 бесконтрастный сцинтиграфия), дискинезии желчевыводящих путей суточная доза составляет 10 мг/кг и принимается однократно на ночь. Курс лечения для растворения камней продолжается до полного растворения с последующим приемом в течение 3-6 месяцев для профилактики рецидивов камнеобразования. При дискинезии желчевыводящих путей курс лечения устанавливается врачом. При бильярдном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите - по 250 мг (1 капсулу) 2 раза в сутки, перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет. После холецистектомии для профилактики билиарного холестаза - 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 токсическом, 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 муковисцидозе** - 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 24 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 24 кг (чаще в 6-12 лет) рекомендуется суточная доза 10 мг/кг веса. В **постхолецистектомический 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, преходящие (транзиторные) повышение активности "печеночных" трансаминаз, аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения), обострение ранее имевшегося псориаза, алопеция.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; полная рентгеноположительная (с высоким содержанием кальция) желчная камней, нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищ; острый холецистит; острый холангит; цирроз печени в стадии декомпенсации; печеночная или почечная недостаточность; обструкция желчевыводящих путей; острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков; язвенная болезнь желчного пузыря; I триместр беременности и период лактации; детский возраст до 6 лет.

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий и магниевые соли (колестиранин), снижают абсорбцию. Гиполипидемическое лекарственное средство (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин или пробуцитол 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

PRO.MED.CS Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в РК. ТОО "PRO.MED.CS"
г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9
Тел.: 8 727 260 89 36

Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом

МГМСУ
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Кучерявый Ю.В.[1], Джаватханова Р.Т.[2], Смирнов А.В.[3], Устинова Н.Н.[4]
[1] Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России
[2] ГОУ ВПО «Чеченский государственный университет», г. Грозный
[3] ФГЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России», г. Москва
[4] НУЗ «Центральная поликлиника ОАО «РЖД»», г. Москва

Статья посвящена анализу наиболее частых ошибок в ведении больных хроническим панкреатитом и поиску путей решения. Рассмотрены наиболее распространенные мифы и погрешности тактики, включая вопросы диагностики и лечения. Предложенные пути решения выделенных проблем согласуются с национальными и международными рекомендациями.

Хронический панкреатит (ХП) традиционно преподносит клиницистам много неожиданностей. До сих пор врачами совершается немало тактических и стратегических ошибок на разных этапах работы с больным ХП.

Нередко в клинической практике можно встретить отсутствие представлений о том, что диагностика ХП должна базироваться на 3 основных составляющих:

- собственно установление диагноза ХП, выявление осложнений и исходов заболевания;
- установление этиологии заболевания, при недостаточной информативности – определение сроков динамических обследований, в отсутствие установленного этиологического фактора диагноз в текущий период времени необходимо трактовать как идиопатический панкреатит, лечение при этом проводится патогенетическое и симптоматическое;
- выявление и лечение сопутствующей патологии органов пищеварения (часто) и других органов и систем (относительно редко), имитирующей и/или усугубляющей течение ХП (язвенная болезнь, билиарная патология, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), стеноз чревного ствола и др.).

Только учет всех трех составляющих позволяет избежать глобальных тактических ошибок в ведении больных, ценою которых может быть и жизнь пациента.

Частой ошибкой является недоучет того факта, что «типичные» клинические признаки ХП без морфологической верификации не являются надежным диагностическим критерием. Во-первых, так называемых типичных клинических признаков (строго патогномоничных симптомов) ХП попросту нет. Это обусловлено многообразием этиологических форм ХП и осложнений, имеющих разную патофизиологию, а также изменением клинических проявлений с течением времени (так называемый панкреатический тип боли меняется на кишечный, прогрессируют явления мальабсорбции). Во-вторых, ряд симптомов, в частности так называемые опоясывающие боли, никакого прямого отношения к ХП не имеют, т.к. они обусловлены вторичным нарушением моторики ободочной кишки. В-третьих, не так часто встречается ХП в отсутствие другой гастроинтестинальной патологии (язвенной болезни, органической и/или функциональной патологии билиарного тракта, кишечника), существенно видоизменяющей жалобы пациентов. Поэтому клиническая диагностика панкреатитов очень сложна, что порождает другую ошибку – «нет специфики, нет необходимости в подробном общении с больным и в физикальном его обследовании». А это не так, поскольку в руках специалиста оценка жалоб и анамнеза больного и по сей день сохраняет свою актуальность в качестве первичной скрининговой оценки.

Как известно, данные дополнительных методов исследования характеризуются большей диагностической ценностью для выявления ХП, однако и здесь часто допускаются ошибки.

При помощи методик визуализации обнаруживают неравномерность контуров поджелудочной железы (ПЖ), повышение эхоген-

ности паренхимы (за исключением аутоиммунного ХП), изменение размеров ПЖ, кисты, кальцификацию паренхимы и конкременты в протоковой системе, дилатацию и стриктуры панкреатических протоков. Комбинация ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) вполне достаточна для выявления этих признаков ХП. Прочие методы визуализации (магнитно-резонансная и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) чаще используются для уточнения диагноза и/или установления этиологии заболевания. «Диффузные изменения» в ПЖ при проведении УЗИ не являются веским аргументом для установления диагноза ХП. В то же время минимальные признаки ХП по данным методик визуализации в сочетании с условно типичной клинической картиной для ранней стадии ХП и наличием типичных для ХП лабораторных данных позволяют предполагать так называемый панкреатит минимальных изменений *(minimal change pancreatitis),* что требует динамического наблюдения за больным для окончательной верификации диагноза.

Исследование содержания (активности) панкреатических ферментов в сыворотке крови и моче (амилазы, липазы и др.) имеет вспомогательный характер, поскольку данные тесты обладают низкой чувствительностью и специфичностью (относительно большей диагностической ценностью обладает метод определения эластазы), особенно на поздних стадиях ХП, когда значительно снижен объем функционирующей паренхимы ПЖ и процессы фиброзирования и атрофии преобладают над цитолизом панкреацитов. Диагностическая точность методики существенно повышается, если уровень повышения панкреатических ферментов превышает 3-5 норм (из расчета верхнего референта) или при сочетанном повышении двух ферментов (например, панкреатической изоамилазы и липазы). Поэтому ошибочным является мнение, что отсутствие панкреатической гиперферментемии исключает атаку панкреатита, а даже умеренное повышение, например, амилазы мочи есть признак обострения заболевания. Даже тяжелейшие панкреонекрозы могут протекать без высокой панкреатической гиперферментемии, а для умеренного повышения амилазы мочи есть десятки причин, включая патологию слюнных желез, кишечника, почек.

Определение фекальной эластазы-1 иммуноферментным методом (эластазный тест) является стандартным методом исследования функции ПЖ, поскольку эластаза-1 абсолютно специфична для ПЖ и почти не разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов. Исследование эластазы кала характеризуется, пожалуй, наилучшим соотношением «цена – диагностическая точность» при отсутствии инвазивности. Доступность метода в России как для научного, так и для широкого рутинного использования привела с формированию ряда ошибочных мнений. Нередко сталкиваешься с заблуждением, что данный тест целесообразно использовать в динамике якобы для определения эффективности того или иного вида фармакологического воздействия на ПЖ, например: «если концентрация эластазы в кале снижается, то это свидетельствует об ингибировании панкреатической секреции». Или, напротив, отсутствие какой-либо динамики трактуется как «недостаточная эффективность проводимой терапии». На самом деле эластаза кала, и только в том случае, если тест собран правильно, четко коррелирует с выраженностью структурных изменений ПЖ, достоверно отражая степень экзокринной панкреатической недостаточности. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, т.к. количество оставшихся, функционально готовых клеток ПЖ к секреции не может увеличиться; с другой стороны, может показаться, что динамическое определение может определить динамику прогрессии панкреатической недостаточности. Да, возможно, это так, однако ни в одной известной нам работе с достаточным уровнем доказательности это до сих пор показано не было. С другой стороны, это ровным счетом ничего не меняет. Больному показана пожизненная заместительная ферментная терапия современными препаратами панкреатина, а уровень эластазы дает только ориентировочные представления о том, в какой минимально эффективной дозе может «работать» препарат (как было отмечено в наших работах, при уровне эластазы менее 100 мкг/г требуется назначение галенического панкреатина с содержанием не менее 150000 ЕД липазы в сутки [1]).

Многие врачи не знают, что существует возможность проведения прижизненной биопсии ПЖ, которая выполняется только под контролем методик визуализации (трансабдоминального и эндоскопического УЗИ, компьютерной томографии), а также при расхождении клинико-лабораторных данных и данных лучевых методов исследования. Биопсия ПЖ проводится в обязательном порядке при подозрении на АИП или опухоль ПЖ.

Знание основных подходов к верификации диагноза позволяет избежать серьезных тактических ошибок и значимых нежелательных явлений. Успех лечения больных ХП напрямую зависит от своевременной диагностики собственно ХП, его осложнений и исходов, выявления этиологической формы заболевания, определения триггерных факторов, определения тяжести течения и прогноза. При соблюдении больными комплаентности практически во всех случаях достигается улучшение качества жизни.

Лечение ХП прежде всего заключается в оценке возможностей этиотропного и патогенетического купирования болевого синдрома,

коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ; предотвращении рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе. Так, при обструктивных панкреатитах, вызванных, например, аденомой большого дуоденального соска и развитием протоковой гипертензии, методикой выбора является хирургическая (эндоскопическая) декомпрессия главного панкреатического протока. Консервативное лечение эффекта не дает и является, по сути, симптоматическим. Наиболее часто выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия, дренирование (стентирование) главного панкреатического протока и/или холедоха. К хирургическим методам также относят проведение латеральной панкреатоеюностомии у больных с резистентным к фармакотерапии болевым абдоминальным синдромом и наличием дилатации главного панкреатического протока либо проведение дуоденумсохраняющих оперативных вмешательств в объеме резекции головки ПЖ, реже – панкреатодуоденальной резекции. При АИП, напротив, методикой выбора является монотерапия пероральными кортикостероидами (30-40 мг/сут) в сроки не менее 4-6 недель. За этот период времени либо становится столь очевидной положительная динамика, что подтверждает диагноз и правильность тактики, либо мы получаем достаточно информации для принятия другого решения (усиление терапии азатиоприном, препаратами урсодезоксихолевой кислоты, стентирование главного панкреатического протока, холедоха и др.).

Купирование болей является наиболее важной задачей лечения ХП и достигается при исключении употребления алкоголя, прекращении курения, использовании методики лечебного питания, применении фармакотерапии (ферментные препараты, блокаторы желудочной секреции, анальгетики и спазмолитики). Эффективность препаратов панкреатина объясняется тем фактом, что трипсин, входящий в состав панкреатина, оказывает ингибирующее действие на панкреатическую секрецию путем инактивации холецистокинин-рилизинг фактора с последующим снижением экспрессии холецистокинина. Для блокады панкреатической секреции содержание трипсина в просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) должно составлять 150-300 мг в течение часа. Содержание липазы, играющей не менее важную роль в ингибировании секреции ПЖ, для обеспечения гидролиза нейтрального жира должно быть не менее 20000 ЕД.

Очередная ошибка в контексте проблемы купирования панкреатической боли у больных ХП препаратами панкреатина заключается будто бы в преимуществе таблетированных препаратов над современными микротаблетками и минимикросферами. Действительно, в конце 70-х годов прошлого века был описан механизм обратной связи блокирования панкреатической секреции панкреатином у человека [2], а спустя десятилетие несколько независимых групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов ПЖ [3, 4]. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями холецистокинина в плазме крови и, следовательно, появлению или усугублению болевого абдоминального синдрома. Таким образом, открытие механизма отрицательной обратной связи позволило G. Isakson и I. Ihse еще в начале 80-х годов обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи [5].

Вышеуказанные работы явились основанием для ошибочного мнения, что для купирования боли у больных ХП рекомендовано применять таблетированные препараты панкреатина. При этом авторы мифической идеи, не задумываясь, а скорее всего, просто не зная, экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и не без дефектов дизайна данные об эффективности безоболочечного панкреатина на «современные» для России энтеросолюбильные таблетки панкреатина. В первую очередь следует отметить, что неэнтеросолюбильные таблетированные препараты панкреатина не представлены на фармакологическом рынке в России и поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по кишечнорастворимым таблеткам нет в принципе.

Если опираться на экспериментальные исследования, показавшие зависимость размера частиц от скорости их эвакуации из желудка, особенно одновременно с пищей, то становится понятно – крупные таблетки (больше 2 мм в диаметре) через пилорический канал проходят достаточно медленно, чаще не проходят целиком вовсе. Большая часть из них разрушается и только в виде фрагментов проходит в ДПК. Энтеросолюбильная оболочка, покрывающая таблетки крупного размера, еще больше задерживает нахождение таблеток в желудке, поскольку их фрагментирование возможно только при pH выше 5, а чаще 6. В этих условиях говорить об одновременной эвакуации таблеток и пищи вообще не приходится. Задержка таблеток в желудке, позднее их фрагментирование способствуют частичной инактивации компонентов препарата (панкреатические липаза и протеаза необратимо инактивируются при pH ниже 3 и 4 соответственно), достигающей 80%.

Это явилось основанием для разработки технологии производства препарата в направлении уменьшения размеров лекарственной формы (гранулы – микросферы – минимикросферы). В 1993 г. был получен патент на производство панкреатина в виде мини-

Таблица. **Возможные причины неэффективности заместительной терапии и пути решения**

Причины	Характеристика	Пути решения
Неадекватное назначение препарата	Назначение низкой дозы. Неадекватный выбор препарата, который из-за больших размеров таблетки/гранул поступает в ДПК не одновременно с пищей	Правильный выбор препарата и стартовой дозы 20–40 000 ЕД в основные приемы пищи
Несоблюдение больным схемы приема препаратов	Снижение кратности приема. Прием в неправильное время: до или после еды	Прием во время каждого приема пищи. Оценка комплаентности
Стеаторея внепанкреатического происхождения	Целиакия, лямблиоз, СИБР могут имитировать или усугублять имеющуюся экзокринную панкреатическую недостаточность, например у больных ХП	Аглютеновая диета и др. Тинидазолы. Рифаксимин
Нарушение (усиление) моторики кишечника	Инкреторная недостаточность ПЖ с нарушением иннервации кишечника, состояние после ваготомии, СИБР	Мебеверин, пинаверия бромид, лоперамид, тримебутин и др.
Ацидификация ДПК	Наблюдается при гастриноме, выраженном снижении объемного секрета желчи и панкреатических бикарбонатов	Ингибиторы протонной помпы

микросфер (четвертое поколение ферментных препаратов). Эти препараты активно применяются врачами общей практики под названиями **Креон®10000, Креон®25000** и **Креон®40000** (в зависимости от активности липазы).

Наибольшее количество ошибок и неудач касается вопросов лечения внешнесекреторной недостаточности. Наиболее частая ошибка заключается в мнении о достаточном назначении любого препарата панкреатина в дозах 6000-10000 ЕД липазы на прием пищи. При этом лечение экзокринной панкреатической недостаточности ПЖ включает не только заместительную ферментную терапию в высоких дозах (100 000 ЕД липазы в сутки и более), но и специфическую нутритивную коррекцию, антиоксидантные витаминно-минеральные комплексы с высоким содержанием жирорастворимых витаминов, т.к. даже большими дозами ферментов не всегда удается компенсировать трофологическую недостаточность у больных ХП в течение многих месяцев лечения.

Среди причин недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии может быть и несоблюдение больными рекомендованной схемы приема препаратов. Самая частая ошибка кроется в снижении кратности приема (например, 2 раза в день), нередко больные забывают принять препарат во время еды. Вторая по частоте ошибка за счет низкой комплаентности – больной сам меняет препарат, не ориентируясь на его свойства и дозу липазы. Наиболее частая причина подобного решения – относительно высокая стоимость за упаковку одного препарата относительно другого. Нередко это происходит без консультации с врачом и может иметь нежелательные последствия – отсутствие контроля экзокринной панкреатической недостаточности и прогрессирование трофологической недостаточности.

В заключение следует отметить, что только применение более современных препаратов, сочетающих в себе кислотоустойчивость, одновременный с химусом пилородуоденальный транзит, быструю активацию, высокое содержание протеаз, является залогом успешного лечения и улучшения качества жизни больных.

Список литературы

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности//Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.- 2005.- № 5.- С. 19-28.
2. Ihse I., LiLja P., Lundquist I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man//Digestion - 1977. - vol. 15. - P.303.
3. Owyang C., Louie D., Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion//J. Clin. Invest. - 1986. - vol. 77. - P. 2042.
4. Slaff J.I., Jacobson D., Tillman C.R., et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion//Gastroenterology. - 1984. - vol. 87. - P. 44.
5. Isakson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis//Dig. Dis. Sci. - 1983. - vol.28. - P. 97-102.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2/2012. с. 43-47

Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам

Вовк Е.И.
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кафедра клинической фармакологии, г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) развивается при заболеваниях различной этиологии, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В общей практике первичная НАЖБП имеет наибольшее значение как ранний маркер сахарного диабета 2 типа и высокого риска ССЗ, а также предиктор инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у больных морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. Учитывая клиническое и социальное значение ССЗ, проблема ранней диагностики и лечения НАЖБП требует координации усилий врачей всех специальностей.

Первичную НАЖБП диагностируют при выявлении жировой инфильтрации при УЗИ или гистологическом исследовании биоптатов печени в том случае, если: 1) пациент не злоупотребляет алкоголем; 2) не принимает лекарственных препаратов, которые могут стать причиной вторичного стеатоза; не имеет наследственных заболеваний, приводящих к микро- или макровезикулярному стеатозу печени. Доля этой первичной НАЖБП достигает 25-35% от всех случаев жировой болезни печени [3].

В большинстве случаев НАЖБП протекает в форме стеатоза печени. При гистологическом исследовании при стеатозе печени жировая инфильтрация носит внеклеточный характер и отсутствует типичная для стеатогепатита баллонная дегенерация гепатоцитов. Для стеатогепатита (НАСГ), помимо баллонной дегенерации, типично развитие различных внеклеточных признаков воспаления: лейкоцитарной инфильтрации (чаще в III зоне, реже – перипортальной) и очагового фиброза. Согласно классификации, предложенной Российской гастроэнтерологической ассоциацией, в НАЖБП выделяют 4 стадии: стеатоз печени, НАСГ, НАСГ с фиброзом и фиброз печени.

Этиология неалкогольной жировой болезни печени [1]:

Крупнокапельная жировая инфильтрация

Сахарный диабет*[a]

Ожирение*[a]

Белково-энергетическая недостаточность

Полное парентеральное питание*, Еюноилеоанастомоз

Лекарственные средства*: метотрексат, НПВП, аспирин, ретинол, глюкокортикоиды, амиодарон, антагонисты кальция, эстрогены, парацетамол, верапамил, тетрациклин

Мелкокапельная жировая инфильтрация

Вирусный гепатит С

Синдром Рейе

Острая жировая дистрофия беременных

Ямайская рвотная болезнь, квашиоркоор

Лекарственные средства*: вальпроевая кислота, тетрациклин

* Могут вызвать НАСГ

Эпидемиология

Данные об эпидемиологии НАЖБП сильно варьируют, поскольку: 1) распространенность изучена в небольшом числе репрезентативных исследований; 2) имеется значительная вариабельность распространенности НАЖБП в разных странах: предполагают, что в Западной Европе НАЖБП встречается у 20-30% взрослого населения, а в странах Азии – только у 15% [3]. По другим данным, напротив, в Японии частота выявления НАЖБП составляет 31-86 случаев на 1 000 человек/год, а в Великобритании – 29 случаев на 100 тыс. человек/год [4-6]. В США у здоровых потенциальных доноров печени распространенность гистологически верифицированной НАЖБП составила 20-51% [7, 8]. По данным УЗИ, распространенность НАЖБП у взрослых жителей городов достигает 20-46%, а часто-

та гистологически верифицированного НАСГ – 12,2% [9-12]. Распространенность НАСГ в Японии достигает 1,2%, США – 3-5%, странах Евросоюза – 7-9% [12]. Убедительных данных о распространенности НАСГ с фиброзом печени в настоящее время не получено.

Частота НАЖБП и НАСГ, а также риск их трансформации в фиброз печени увеличиваются с возрастом [13]. Ранее в европейских исследованиях была установлена более высокая распространенность НАЖБП у женщин в возрасте 40-50 лет [12, 14]. Согласно последним данным, напротив, мужской пол является фактором риска НАЖБП – в США его частота у мужчин всех возрастов почти в 2 раза выше [15]. Тем не менее доказано, что после наступления менопаузы распространенность НАЖБП у женщин не только увеличивается сама по себе, но и приводит к более высокому риску ССЗ, чем у мужчин соответствующего возраста [16, 20].

НАЖБП значительно чаще встречается при фоновых для кардиоваскулярной патологии заболеваний: ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа и атерогенной дислипидемии (*рис.* 1). При аутопсии умерших с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением НАЖБП выявляют в 70-93%, НАСГ – в 18,5-26%, а фиброз/цирроз печени в 5-10% случаев [12, 17, 18]. Почти у 50% больных с НАЖБП имеет место атерогенная дислипидемия [19]. В нашей стране распространенность НАЖБП была впервые статистически оценена в рамках многоцентрового исследования DIREG (2007) у амбулаторных пациентов в общей практике. Согласно полученным данным в России частота НАЖБП составила 26,1%. У 17,1% больных с НАЖБП был диагностирован НАСГ, у 22,8% – сахарный диабет 2 типа. Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были: наличие АГ, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина, абдоминальное ожирение. Среди пациентов с НАЖБП у 27,8% имеются заболевания сердечно-сосудистой системы [21].

Патогенетические механизмы развития НАЖБП

Содержание триглицеридов (ТГ) при НАЖБП может достигать 40% от массы печени (при норме около 5%) [1].

Среди механизмов накопления ТГ в печени выделяют:

- повышенное поступление ТГ или жирных кислот из пищи или жировой ткани (наряду с инсулинорезистентностью может быть обусловлено терапией глюкокортикоидами, экстремальным голоданием);
- усиление синтеза свободных жирных кислот (СЖК) в печени (при избытке углеводов в рационе, синдроме мальабсорбции любой этиологии, еюноилеоанастомозе);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования ЛПОНП (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина;
- подавление окисления СЖК (холестаз, генетические нарушения глюкуронизации);
- нарушение образования и/или транспорта апопротеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни) [1].

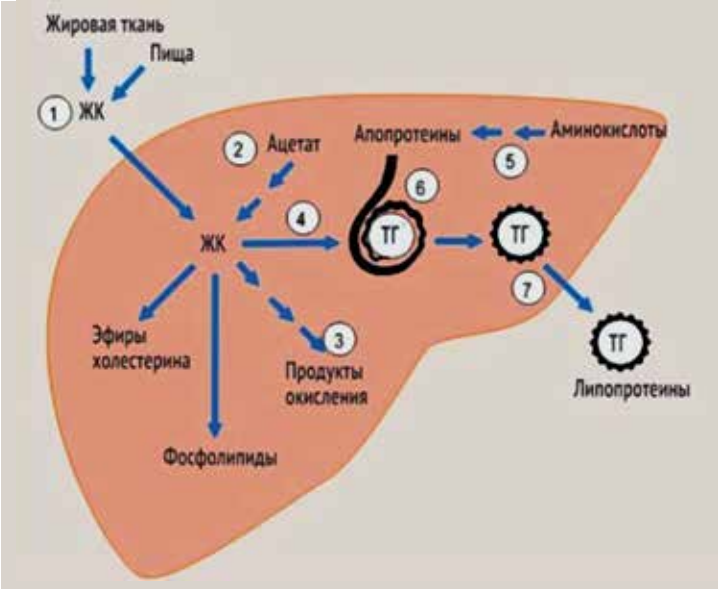


Рисунок 1. *Схема метаболизма триглицеридов [1]*

Первичная неалкогольная жировая инфильтрация печени формируется при употреблении жирной пищи вследствие чрезмерного поступления моноглицеридов и СЖК из кишечника или из крови – при липолизе эндогенных жировых депо (*рис.* 2). Этот механизм почти универсально функционирует при ожирении, перегрузке пищевыми жирами или «легкими» углеводами, инсулинорезистентности, голодании, хронической потере желчных кислот, при мальабсорбции или высокой потребности в синтезе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), при гиперхолестеринемии. При инсулинорезистентности высокие титры СЖК – преимущественно насыщенных стеариновой и пальмитиновой жирных кислот – присутствуют в плазме перманентно, поскольку они становятся основным энергетическим субстратом. Эти СЖК путем β-окисления метаболизируются в тканях-мишенях: скелетных мышцах, кардиомиоцитах, тромбоцитах и печени. В митохондриях гепатоцитов этот процесс протекает с образованием большого количества АМФ и ацетилкоэнзима-А, который далее окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды.

Избыточные СЖК в гепатоцитах модифицируются в ТГ, а также включаются в состав эфиров с холестерином и мембранных фосфолипидов. Непосредственным результатом увеличения титров СЖК также является накопление в организме необходимых для их транспорта липопротеидов

очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), которые служат транспортными формами холестерина и при их избытке сами активно участвуют в атерогенезе [23]. Для НАЖБП характерно течение на фоне «липидного квартета» – варианта атерогенной дислипидемии с высокими титрами ТГ ЛПОНП, ЛПНП, низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и большой концентрацией в плазме ремнантных частиц – опасных для эндотелия артерий липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), молекулярная масса которых находится между ЛПОНП и ЛПНП.

В начале формирования жировой инфильтрации и до развития инсулинорезистентности ТГ накапливаются внеклеточно *(«первый удар» по печени в патогенезе НАСГ).* Большие скопления жира могут сдавливать гепатоциты, но их существенного повреждения в течение длительного времени не происходит. Развитие воспаления в печени стартует вследствие активации апоптоза и включения системных клеточных и молекулярных провоспалительных механизмов под влиянием высоких титров СЖК. Установлено, что перегрузка пищевыми жирами и высокие титры СЖК приводят к активации киназ JKK, IKK и фактора NF-kB, которые регулируют транскрипцию не менее 125 генов, активирующих провоспалительные реакции, и в т.ч. осуществляют иррегуляцию секреции туморнекротизирующего фактора α (TNFα), оказывающего мощное провоспалительное и простеатогенное действие [24-27]. В низких титрах СЖК (как это происходит в тощаковом периоде пищеварения) оказывают противовоспалительное действие: посредством синтеза молекул посредников (messengers), которые являются лигандами LXR и PPAR ядерных рецепторов, которые ингибируют экспрессию воспалительных генов в макрофагах и адипоцитах [28]. В постпрандиальном периоде, как и при высоких титрах СЖК, в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ и лейкоцитов [29-31]. Среди других молекулярно-клеточных механизмов развития НАЖБП наибольшее внимание исследователей сегодня привлекают проблемы формирования инсулинорезистентности, в частности – базовые механизмы гиперинсулинизма в тощаковом и постпрандиальном периоде, а также генетические и иммунологические аспекты регуляции обмена липидов (PPAR-α, генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин С3).

При инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа уровень циркуляции СЖК и, соответственно, содержание ТГ, ЛПОНП и

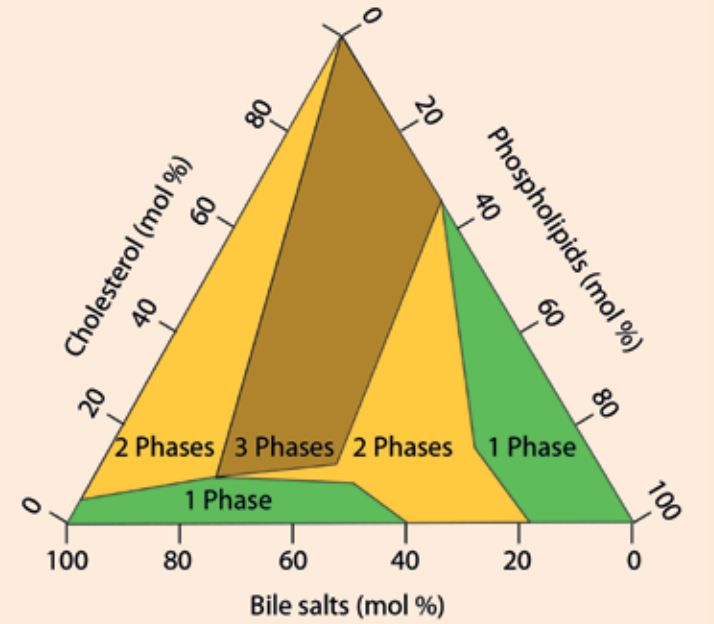


Диаграмма стабильности смешанных мицелл, состоящих из холестерина, желчных кислот и фосфатидилхолина, в зависимости от молярной концентрации этих компонентов в желчи. Наиболее стабильные мицеллы образуются в фазе 1 (зеленый цвет) при высокой концентрации желчных кислот либо высокой концентрации фосфатидилхолина с линоленовая жирной кислотой [38].

Рисунок 2. *Диаграмма стабильности смешанных мицелл*

ЛППП в печени и плазме прямо коррелируют с уровнем гипергликемии натощак. Титры СЖК становятся стабильно высокими, что и приводит к феномену липотоксичности, который развивается как «побочный эффект» персистирующего липолиза. Липотоксичности принадлежит важнейшая роль в трансформации жировой инфильтрации печени в НАСГ. Установлено, что не обладающие собственной токсичностью насыщенные СЖК вследствие их активного метаболизма в митохондриях клеток тканей-мишеней становятся причиной оксидативного стресса и форсированного перекисного окисления (ПОЛ). Одной из причин ПОЛ считают часто встречающуюся при НАЖБП индукцию цитохрома CYP 2E1 – одного из главных источников свободных радикалов. ПОЛ повреждает полиненасыщенные жирные кислоты (незаменимые ω3-линоленовая, ω6-линолевая и ω6-арахидоновая жирные кислоты), которые в составе фосфатидилхолина являются основным структурным компонентом клеточных мембран и обеспечивают пластичность и функциональную активность мембран и ассоциированных с ними ферментов. Повреждение этих эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) лежит в основе снижения пластичности и функциональной полноценности клеточных мембран, которое при инсулинорезистентности в той или иной степени развивается во всех тканях. В печени эта мембранопатия ответственна за активацию апоптоза гепатоцитов, снижение активности всей метаболической карты, а также внутриклеточное накопление ТГ и других липидов (второй удар по печени в патогенезе НАСГ) [32, 33]. По мере накопления ТГ внутри клетки гепатоциты разрываются, и образуются внеклеточно расположенные жировые кисты. Деструкция гепатоцитов является причиной первичной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и

лимфоцитов и запуска хронического воспаления, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования НАЖБП. К активации провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и Egr-1 также приводит нагрузка глюкозой [34, 35]. AP-1 регулирует транскрипцию матричных металлопротеаз, а Egr-1 также модулирует транскрипцию TNF-α и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Таким образом, при инсулинорезистентности гипергликемия синергично с липотоксичностью обеспечивает высокий проатерогенный уровень воспаления во внутренних средах организма. С другой стороны, липолиз и высокие титры СЖК в плазме, поддерживая хроническое воспаление, вызывают активацию иммунной системы, которая тормозит активацию Т-лимфоцитов и созревание адекватного иммунного ответа, предрасполагая пациентов с инсулинорезистентностью и морбидным ожирением к инфекционным осложнениям [36, 37].

Как при первичной, так и при вторичной НАЖБП накопление липидов в печени является причиной ухудшения качества желчи и увеличения риска желчнокаменной болезни (ЖКБ). Установлено, что при ожирении, сахарном диабете 2 типа и переедании животной пищи увеличение массы жира тела на 1 кг увеличивает объем экскретируемого холестерина в желчь приблизительно на 20 мг/сут. Перенасыщение желчи холестерином приводит к его кристаллизации и образованию камней, поскольку секреция веществ, обеспечивающих растворимость холестерина в желчи – эндогенных желчных кислот и/или эссенциальных фосфолипидов с полиненасыщенной ω3-линоленовой жирной кислотой – не только не увеличивается пропорционально сатурации холестерина, а как правило, уменьшается *(рис. 2)* [38].

Если содержание ω3-линоленовой жирной кислоты в желчи уменьшается всего на 4%, в ней начинается кристаллизация холестерина [39]. На молекулярном уровне важнейшей причиной увеличения секреции холестерина в желчь является UP-регуляция гена, кодирующего активность ключевого фермента синтеза холестерина гепатоцитами – ГМГ-КоА-редуктазы. Рост секреции холестерина гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению секреции первичных желчных кислот – развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости холестерина желчи. В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу, пожилому возрасту и терапии статинами. Таким образом, не удивительно, что у европейцев с сердечно-сосудистой патологией частота ЖКБ в 1,5 раза превышает среднюю во взрослой популяции, а в возрасте старше 71 года ЖКБ болеют около 14,3% населения Европы и чаще мужчины с ССЗ [40]. У представителей некоторых рас и этнических групп возможно также генетически детерминированное увеличение активности ГМГ-КоА-редуктазы: например, известна зависимость частоты ЖКБ от степени экспрессии американо-индейского гена.

Действительно, в странах с эпидемическим ростом заболеваемости сахарным диабетом и ЖКБ присутствуют не только общие социально-экономические предикторы атерогенеза, но и близкие особенности экологической обстановки и структуры питания, способствующие НАЖБП и холелитиазу. Так, в десятку мировых лидеров не только по абсолютному числу жителей, страдающих сахарным диабетом 2 типа, но и по ежегодному приросту больных ЖКБ, за исключением постиндустриальных, но обладающих существенной неоднородностью населения США, Японии и Италии, входят преимущественно страны с развивающейся экономикой: Индия, Китай, Индонезия, Пакистан, Россия, Бразилия, Бангладеш (ВОЗ, 2006). Общие для этих стран: 1) низкий уровень доходов населения; 2) недавно начавшийся процесс активной урбанизации и необходимость для еще недавно сельского населения в течение жизни 1-2 поколений адаптироваться к высокой стрессовости жизни в мегаполисе; 3) урбанистический литогенный и атерогенный рацион питания и 4) высокий уровень токсического загрязнения окружающей среды и продуктов питания – приводят к декомпенсации генетически детерминированных механизмов активной экскреции холестерина и поддержания его растворимости в желчи [41-43]. Среди экологически опосредованных триггеров НАЖБП и ЖКБ общим для таких стран, как Россия, является загрязнение воздуха и продуктов тяжелыми металлами и диоксинами [44]. Например, по данным Мосэкомониторинга, в Москве 100% жителей живут в условиях «высокого и очень высокого» загрязнения воздуха: в 1 кубометре содержится 6-7 мг диоксида азота, диоксида серы, формальдегида и органических соединений хлора, ртути и свинца, мышьяка и т.д. [62]. Попадая внутрь организма с воздухом и водой, диоксины или органические соединения свинца из автовыхлопа включаются в энтерогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных клеточных мембранах и органеллах клеток, разрушая их фосфолипиды и нарушая функциональное состояние мембран. В печени органические соли свинца нарушают синтез гема и поначалу снижают активность микросомальных оксидаз, ответственных за окисление субстратов из окружающей среды, участвующих в окислении около 30 лекарств. Соли свинца способны вызвать митохондриальную цитопатию и снижение уровня метаболической активности гепатоцита по всем направлениям [45].

Органические соли свинца прямо нарушают детоксикацию желчных кислот и продуктов перекисного окисления липидов. Важнейшим повреждающим фактором при хронической интоксикации органическими соединениями свинца также становится индукция оксидаз CYP 450, которая, как и при хроническом злоупотреблении алкоголем, приводит к активации ПОЛ и прогрессирующей мембранопатии [45].

Хроническая экологическая интоксикация существенно снижает толерантность печени в отношении НАЖБП и ЖКБ у пациентов групп риска:

- злоупотребляющих алкоголем;
- людей, работающих во вредных условиях;
- больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом;

- длительно принимающих гепатотоксичную лекарственную терапию (туберкулостатики, НПВП, фибраты, кетоконазол, пероральные контрацептивы);
- беременных женщин;
- пациентов, придерживающихся элиминационных безжировых диет, голодающих или получающих несбалансированный рацион питания.

В начале XXI в. концентрация факторов «неправильного образа жизни», способствующих развитию НАЖБП у населения городов: переедание и несбалансированный рацион, недостаточная физическая активность, хронический стресс и артериальная гипертония, экологические загрязнения, лекарственная токсичность – оказалась чрезвычайно высокой. Это произошло на фоне одновременной активной перестройки традиционных пищевых технологий – процесса, который ускорился в начале XX в. и привел к тому, что в стандартном рационе городского населения индустриальных стран резко сократилось содержание продуктов, содержащих растительную клетчатку, незаменимые полиненасыщенные жиры и антиоксиданты.

Таким образом, среднестатистический современный горожанин испытывает перманентную нехватку незаменимых жирных кислот и ЭФЛ (которые могли бы минимизировать их дефицит, развивающийся при НАЖБП) и антиоксидантов (витаминов Е и С, которые способны уменьшать ПОЛ и защищать эндогенные фосфолипиды клеточных мембран) (рис. 3).

Согласно современным представлениям, полиненасыщенные жирные кислоты классов ω6 и ω3 (преимущественно взаимозаменяемые ω3-линоленовая и эйкозапентаеновая жирные кислоты) являются важнейшими метаболическими регуляторами обмена липидов и холестерина. *Доказано экспериментально, что эти незаменимые компоненты пищи* (человек не может их синтезировать):

- уменьшают абсорбцию холестерина пищи в тонкой кишке;
- увеличивают обратный транспорт холестерина в тонкую кишку посредством аполипопротеина;
- уменьшают содержание холестерина в гепатоците и плазме, поскольку являются физиологическим стимулятором ядерных рецепторов LXR, активирующих cyp7α – синтез желчных кислот из холестерина в гепатоците;
- уменьшают синтез свободных жирных кислот и ЛПОНП посредством уменьшения активности acyl-CoA: cholesterol acyltransferase;
- стимулируют PRARα и увеличивают образование пероксисом, в которых окисляются насыщенные СЖК [47, 48].

Высокая стеатогенность современного городского рациона питания также обусловлена низким содержанием продуктов желчегонного действия, обеспечивающих активную энтерогепатическую циркуляцию вторичных желчных кислот – основного регулятора содержания ТГ и СЖК в гепатоцитах (*рис.* 4).

Активная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот – необходимое условие для уменьшения накопления ТГ и ЛПОНП не только в печени, но и висцеральной клетчатке и плазме и предотвращения образования желчных камней [49, 50]. Для обеспечения получения минимально необходимого количества ω3-жиров (около 2-4 г/сут) в пищу необходимо регулярно употреблять: свежие овощи, содержащие горчичное масло, орехи и семена, бобовые и сою, яйца, морскую рыбу и бурые водоросли, не рафинированные растительные масла.

По данным ряда исследователей, этот трофологический дефицит вкупе с низкой физической активностью является важнейшим предиктором развития морбидного ожирения и

ω3,6-полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения (линоленовая, линолевая) содержатся в природных эссенциальных фосфолипидах и являются незаменимым компонентом питания:

- уменьшают последствия перекисного окисления липидов для плазматических мембран гепатоцитов – восстанавливают их структуру, пластичность и метаболическую активность
- обеспечивают активность рецепторов к холестерину на синусоидальной мембране гепатоцита
- обеспечивают активную секрецию (p-glycoproteins) холестерина, фосфолипидов и липидов через базолатеральную мембрану гепатоцита

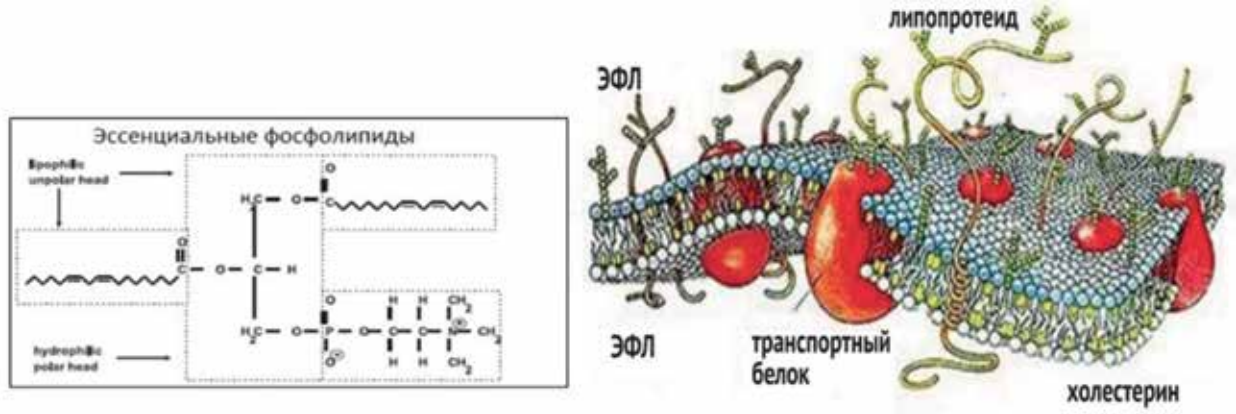


Рисунок 3. *Полиненасыщенные жирные кислоты входят в состав ЭФЛ клеточных мембран [47, 48]*

сахарного диабета, в основе которых лежит НАЖБП [51-53]. В ряде масштабных проспективных обсервационных исследований с изучением динамики массы тела с течением времени в зависимости от исходного потребления жиров и у мужчин, и у женщин была показана положительная корреляция между исходным процентным содержанием жира в пище и последующей прибавкой массы тела. При этом высокое содержание в пище длинноцепочечных омега-3 жирных кислот при ожирении защищает от развития метаболического синдрома и воспаления уже с раннего возраста [55].

Увеличение физической активности, уменьшение калорийности до 1700-2 000 ккал/сут и коррекция рациона являются приоритетной стратегией лечения НАЖБП и, особенно, НАСГ [15, 54]. Снижение массы тела служит ключом к уменьшению инсулинорезистентности и ассоциированных с ней других предикторов атерогенеза. Таким образом, в процессе диетотерапии и врачу и пациенту важно понимать, что целью коррекции пищевого поведения является не столько снижение веса и уменьшение степени жировой инфильтрации печени, но и уменьшение риска кардиоваскулярных осложнений *(табл.)*.

Медикаментозная терапия НАЖБП

Медикаментозная терапия НАСГ продолжает разрабатываться. В последние годы активно изучалась эффективность инсулиносенситайзеров: метформина и тизазолидиндионов (пиоглитазона). Доказано, что метформин, который широко применяется для уменьшения инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа, приводит к снижению массы тела, ингибированию глюконеогенеза и липогенеза в печени, стимуляции β-окисления жирных кислот и улучшению клинико-лабораторного профиля пациентов. Однако в целом ряде исследований терапия метформином при НАСГ не сопровождалась гистологическим улучшением, что привело к коррекции его места в клинических рекомендациях. В американском консенсусе по лечению НАЖБП 2012 г. метформин не рекомендован для лечения НАСГ [15]. Несмотря на потенциальное гепатотоксическое действие, пиоглитазон, напротив, рекомендован для применения у больных НАСГ, однако с оговорками, что убедительных данных о безопасности при длительном приеме нет. В этой связи целесообразность терапии пиоглитазоном увеличивается при предварительной гистологической верификации НАСГ. Близкую позицию эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени занимают по статинам и витамину Е. Показано, что у больных с НАСГ длительная терапия витамином Е в дозе 800 мг/сут оказывает выраженное антиоксидантное действие и приводит как к гистологическому, так и клинико-лабораторному улучшению [15]. Вследствие отсутствия доказательств эффективности Американская ассоциация по изучению заболеваний печени не рекомендует пациентам с НАЖБП и НАСГ назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты. Особое место в клинических рекомендациях по лечению НАСГ занимают препараты ω3 жирных кислот. Несмотря на отсутствие данных о том, что эти препараты (в основном эйкозапентаеновая

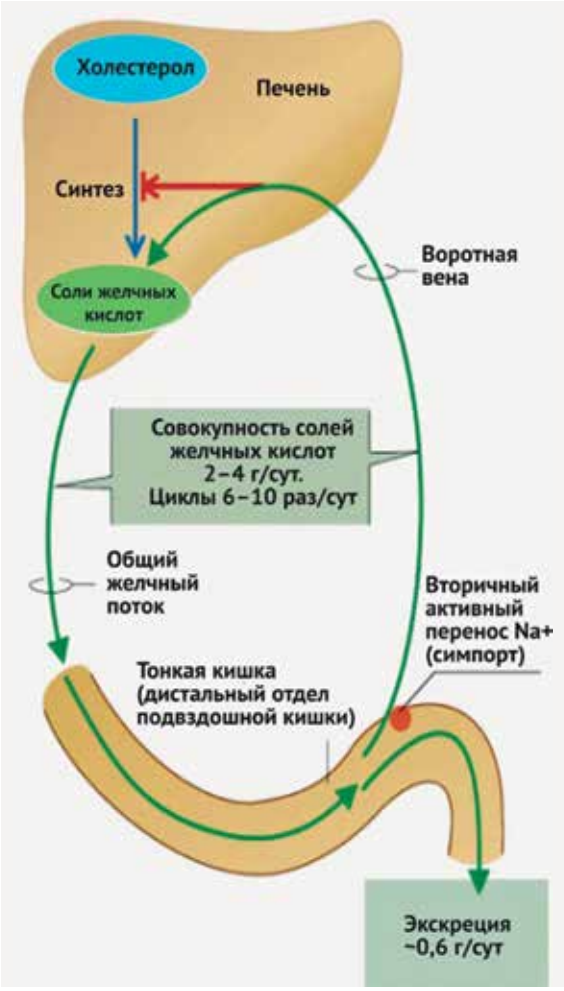


Рисунок 4. *Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот [1]*

жирная кислота) могут улучшить гистологическую картину НАСГ, их назначение, как и терапия витамином Е, при НАЖБП является фармакотерапией первого ряда [15].

Поскольку жирные кислоты класса ω3 растительного (α-линоленовая кислота) и животного (эйкозапентаеновая кислота) в организме человека легко заменяют друг друга [46] в составе мембранных фосфолипидов, терапия препаратами, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения при НАЖБП также является патогенетически обоснованной.

Источником ЭФЛ, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты, является более известный как гепатопротектор препарат Эссенциале форте Н, который является монокомпонентным препаратом ЭФЛ в виде фосфатидилхолина (76%). В ряде исследований последних лет показано, что у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и НАСГ, длительный прием 1,5-2 г/сут ЭФЛ в составе комплексной терапии (метформин + рацион < 2 000 ккал) приводит к более выраженному, чем только гипокалорийная диета, уменьшению стеатоза и выраженности воспаления в печени, снижению активности АСТ и АЛТ и нормализации

липидной формулы: >40% снижению титров ЛПНП и общего холестерина [56-59]. Согласно данным Kuntz E., Kuntz H.-D. (2008), «...ЭФЛ/ПФХ представляются предпочтительными препаратами, обеспечивающими значительное снижение или излечение жировой инфильтрации печени различных этиологий, например, обусловленной употреблением алкоголя или ожирением» [61].

Заключение

Прогноз НАСГ определяется от темпов прогрессирования и формирования фиброза печени и гепатоцеллюлярного рака. В целом же для НАЖБП характерен неблагоприятный прогноз, обусловленный высокой частотой летальных исходов, вследствие кардиоваскулярных заболеваний. В общей практике первичная НАЖБП имеет наибольшее значение как ранний маркер сахарного диабета 2 типа и высокого риска ССЗ, а также предиктор инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у больных морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [5, 6, 15, 22]. Учитывая клиническое и социальное значение ССЗ, проблема ранней диагностики и лечения НАЖБП требует координации усилий врачей всех специальностей.

Таблица. **Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (АТР, 2004)**
8 из 15 факторов риска кардиоваскулярной патологии требуют коррекции калорийности и состава рациона [АТР, 2004, ВОЗ]

Основополагающие факторы риска ССЗ	Ожирение Висцеральное ожирение Гиподинамия Атерогенная диета
Важнейшие факторы риска ССЗ	Курение Артериальная гипертония Высокий уровень ЛПНП Низкий уровень ЛПВП Раннее (< 55 лет) развитие ИБС Пожилой возраст
Провоцирующие факторы риска ССЗ (метаболические факторы)	Высокий уровень триглицеридов Инсулинорезистентность Небольшие размеры частиц ЛПНП Провоспалительный статус Тромбофилия

Список литературы

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division).
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 626-632.
3. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. 2010. №28. P 155-161.
4. Suzuki A., Angulo P., Lymp J., St. Sauver J., Muto A., Okada T., Lindor K. hronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population // HEPATOLOGY. 2005. №41(1). P. 64-71.
5. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease // Ann. Intern. Med. 2005. №143(10). P 722-728.
6. Whalley S., Puvanachandra P., Desai A., Kennedy H. HEPATOLOGY outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs // Clin. Med. 2007. №7(2). P. 119-124.
7. Lee J.Y., Kim K.M., Lee S.G., Yu E., Lim Y.S., Lee H.C., Chung Y.H., Lee Y.S., Suh D.J. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center // J. Hepatol. 2007. №47(2). P 239-244.
8. Marcos A., Fischer R.A., Ham J.M., Olzinski A.T., Shiffman M.L., Sanyal A.J., Luketic V.A., Sterling R.K., Olbrisch M.E., Posner M.P. Transplantation. 2000. №69. P. 2410-2415.
9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Зайцева Е.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита // Гастроэнтерология. Приложение CONSILIUM MEDICUM. 2011. №1. С. 34-37.
10. Bellentani S., Pozzato G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. 1999. №44 (3). P. 874-880.
11. Williams C.D., Stenger J., Asike M.I., Torres D.M., Shaw J., Contreras M., Landt C.L., Harrison S.A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. 2011. №140. P. 124-131.
12. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. №34. P. 274-285.
13. Frith J., Day C.P., Henderson E., Burt A.D., Newton J.L. Non-alcoholic fatty liver disease in older PEOPLE // GERONTOLOGY. 2009. №55(6). P. 607-613.
14. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола. ФАРМАТЕКА, 2010, № 15, стр. 1-5.
15. Chalasani N, obair Younossi Z, Lavine J E. et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. HEPAToLoGY, 2012, Vol. 55, No. 6, 2005-23.
16. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol 2007;13(10):1579-84.
17. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S11.
18. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? Nutrtion. - 2001. - Vol. 17. - P.953-966.
19. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci 2000;45:1929-1934.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 10/2013, с.46-53

Ишемический колит

Линевский Ю.В., Линевская К.Ю., Шкарбун Л.И., Воронин К.А.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Ишемический колит (ИК), описанный J. Marston и соавт. в 1966 г., является вариантом ишемической болезни органов пищеварения. Он возникает при ограничении кровоснабжения толстой кишки по нижней брыжеечной артерии (селезеночный угол толстой кишки, нисходящая ободочная, сигмовидная и частично прямая кишка) и/или верхней брыжеечной артерии (остальная часть толстой кишки и тонкая кишка). Чаще ИК наблюдается у старшей возрастной группы людей на почве стенозирования атеросклеротическим поражением указанных сосудов, хотя может развиваться и при поражении более мелких сосудов, питающих толстую кишку, при васкулитах (неспецифический аортоартериит, системная красная волчанка, дерматомиозит, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, Бехчета и др.), амилоидозе, лучевой терапии, сахарном диабете, гемолитическом и уремическом синдроме, шоке (гиповолемическом, септическом, анафилактическом, кардиогенном), гематологических заболеваниях (миелопролиферативном синдроме, серповидноклеточной анемии, дефиците протеинов С и S, антитромбина III, полицитемии), употреблении кокаина, после пересадки почек, использования ряда лекарственных средств (диуретики, сердечные гликозиды, нейролептики, эстрогенсодержащие контрацептивы, эстрогены, флутамид, интерферон, вазопрессин, адреналин, эфедрин и др.).

Ишемический колит может возникнуть также в результате сдавления извне мезентериальных сосудов (избыточной рубцовоизмененной тканью, увеличенными близлежащими органами, в результате перегиба указанных сосудов, гипоплазии, фибромускулярной дисплазии и т.п.).

При остро наступающей полной обтурации питающих толстую кишку сосудов (тромбоз, эмболия) развивается инфаркт кишечника.

Хронический ИК обычно развивается исподволь, в результате постепенного прогрессирования сужения мезентериальных сосудов. Однако при нарушении магистрального кровотока по ним кровоснабжение толстой кишки может значительное время компенсироваться развитием коллатералей. Лишь при декомпенсации кровоснабжения толстой кишки развивается ишемия ее тканей с бактериальной инвазией, развитием воспаления, деструкции и склеротическими изменениями. При этом выраженность ишемии может усугубляться вазоспазмом, в формировании которого принимает участие выработка эндотелина, и развитием гиперперистальтики. При кратковременной ишемии толстой кишки может возникать обратимое дистрофическое поражение ее тканей, особенно слизистой оболочки.

Предложено выделять три формы ИК: гангренозную (некротическую), транзиторную и стриктурирующую (псевдотуморозную).

Гангренозная (некротическая) форма возникает при полной обтурации мезентериального сосуда (тромбоз, эмболия) и характеризуется некрозом всех оболочек обескровленного сегмента толстой кишки. Имеет острое начало с развитием шокового состояния, болевого синдрома, перитонита и токсемии. В частности, при поражении нижней брыжеечной артерии возникает острая боль в левой половине живота, его вздутие, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, положительный симптом Щеткина-Блюмберга, лейкоцитоз со сдвигом влево, на обзорной рентгенограмме – генерализованное растяжение газом толстой кишки.

Транзиторная форма – наиболее частый вариант ИК. Развивается на фоне периодической ишемии толстой кишки. При этом возникает некроз слизистой оболочки толстой кишки с воспалением, которое является частично обратимым. Чаще страдает кровоснабжение по

Таблица 1. **Дифференциальная диагностика ИК, ««специфического язвенного колита и болезни Крона (по А.В. Фролькису, 2003)**

Признак	Язвенный колит	Болезнь Крона	Ишемический колит
Возраст	Любой (старше 50 лет < 10 %)	Любой (старше 50 лет < 5 %)	Старше 50 лет (в 80 % случаев)
Начало болезни	Постепенное в большинстве случаев	Постепенное	Острое
Течение болезни	Хроническое в большинстве случаев	Хроническое	Острое, быстро меняющееся
Стул	Смешан с кровью	Смешан с кровью	Кровь на поверхности, темная, в виде сгустков
Ректальные кровотечения	Часто	Редко	Часто
Предшествующие заболевания сердечно-сосудистой системы	Редко	Редко	Часто
Боли в животе	Чаще легкие	Колика	Сильные
Прощупывание в животе опухолевидного образования	Редко	Часто	Нет
Перианальные изменения	20%	75%	Отсутствуют
Ректороманоскопия	Диффузный проктит, контактная кровоточивость	Норма или пятнистый проктит, анус часто поражен	Норма, иногда ишемический проктит, анус не поражен
Рентгенологические изменения толстой кишки	Зубчатость контуров, язвенные ниши, исчезновение гаустр, полипы	Вид «булыжной мостовой», стриктуры	Стриктуры, мешковидные выпячивания, «отпечатки большого пальца руки»
Локализация поражения толстой кишки	Дистальные отделы или тотальное, непрерывное поражение	Часто правосторонние отделы, прерывистое поражение	Сегментарное, селезеночный угол, нисходящая ободочная кишка
Поражение подвздошной кишки	Редко, кишка расширена	Часто, кишка сужена	Отсутствует
Системные поражения	Поражение глаз, суставов, кожи, печени и др.	Поражение глаз, суставов, кожи, печени и др.	Перемежающаяся хромота, стенокардия, кровоизлияния в мозг
Злокачественное перерождение	При тотальном поражении	Редко	Отсутствует
Рецидивы после операции	Отсутствуют	Часто (50%)	Отсутствуют

нижней брыжеечной артерии. В результате этого больные жалуются на периодические схваткообразные или ноющие боли различной продолжительности в верхнем отделе левой половины живота (в проекции селезеночного угла толстой кишки), левой подвздошной области, чаще после еды. Возможны метеоризм, повышение температуры тела, примесь крови в кале. При глубокой пальпации болезненна левая половина толстой кишки.

Стриктурирующая (псевдотуморозная) форма характеризуется постепенным развитием в результате рецидивирования эпизодов ишемии циркулярного сужения участка (сегмента) толстой кишки в связи с образованием при этом грануляционной ткани. Возникшие сужения могут имитировать болезнь Крона или

опухолевый процесс в толстой кишке.

Таким образом, для ИК характерны сегментарные поражения толстой кишки, чаще локализующиеся в селезеночном углу ободочной кишки и проксимальных отделах сигмовидной кишки.

Болевой синдром при хронических формах ИК, обусловленных ограничением кровоснабжения по верхней брыжеечной артерии, локализуется внизу живота и в правой его половине. Одновременно может появляться боль в эпигастральной области, чаще вскоре после еды, по интенсивности пропорциональная объему съеденной пищи. Это связано с относительной недостаточностью кровоснабжения кишечника при увеличении объема поступающей в него пищи. В связи с одновременным вовлечением в ишемию тонкой кишки эта боль в дальнейшем распространяется на околопупочную область и сопровождается выраженным метеоризмом. Она может усиливаться при физической нагрузке и в горизонтальном положении больного. Параллельно в связи с нарушением усвоения пищи в тонкой кишке больные замечают потерю массы тела. В определенной мере снижение веса у больных может быть связано с ограничением ими объема съедаемой пищи из-за боязни усиления болей при употреблении большего объема пищи. Боль в животе, обусловленная ишемией, может уменьшаться или, реже, ликвидироваться после употребления нитроглицерина.

Болевой синдром и диспептические нарушения могут сопровождать нейровегетативная дисфункция, эмоциональная лабильность, раздражительность.

При значительном сужении мезентериального сосуда возможно выслушивание систолического шума в животе с преимущественной локализацией в эпигастральной области по средней линии. Проекция устья верхней брыжеечной артерии находится на 3-4 см ниже мечевидного отростка, проекция устья нижней брыжеечной артерии – чуть выше пупка.

При исследовании липидного спектра крови у большинства больных выявляется дислипидемия, чаще IIA типа по Фредриксону. В крови часто определяется повышение гематокрита, увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, тенденция к гиперкоагуляции. В кале определяется избыточное количество слизи с примесью крови. Возможно выявление в нем нейтрального жира, что свидетельствует о нарушении процессов переваривания пищи в тонкой кишке.

Важное значение в диагностике окклюзивно-стенотических изменений в мезентериальных артериях имеет их ультразвуковое допплерографическое исследование: уменьшение диаметра сосуда, увеличение пиковой систолической скорости (V_{ps}) и конечной диастолической скорости (V_{ed}) кровотока, повышение индексов периферического сопротивления (IR) и пульсации (PI).

В случаях скрытого течения ишемического синдрома, когда указанные изменения могут не выявляться, показано это же исследование после пищевой нагрузки (50 граммов глюкозы в 200 мл воды). При этом могут определяться указанные выше изменения показателей ультразвуковой допплерографии.

В числе инвазивных методов диагностики – селективная ангиография, которая осуществляется с помощью катетера, введенного в бедренную артерию до места отхождения мезентериальной артерии. Однако из-за возможных осложнений это исследование следует выполнять при намерении хирургического лечения.

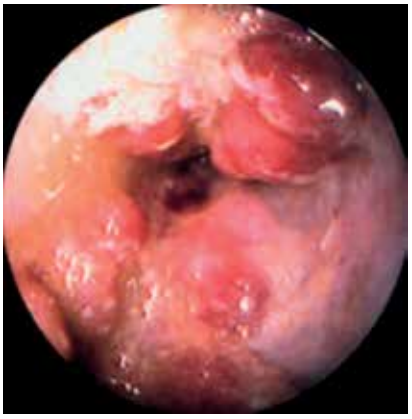


Рисунок 1. *Колоноскопия при ишемическом колите. Подслизистые кровоизлияния в толстой кишке, являющейся эндоскопическим эквивалентом пальцевых вдавлений (по M.Feldman et al., 2003)*

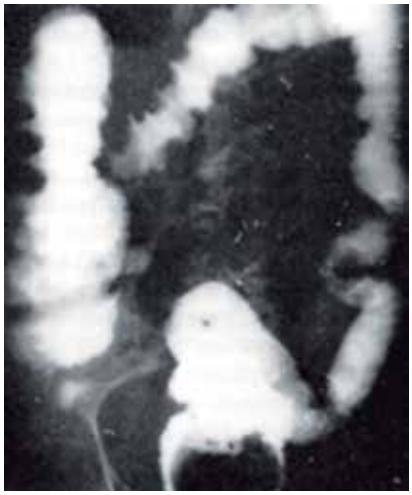


Рисунок 2. *Ирригоскопия при ишемическом колите. Пальцевидные вдавления по контуру восходящей и поперечно-ободочной кишки (по J.H. Grendell et al., 1983)*

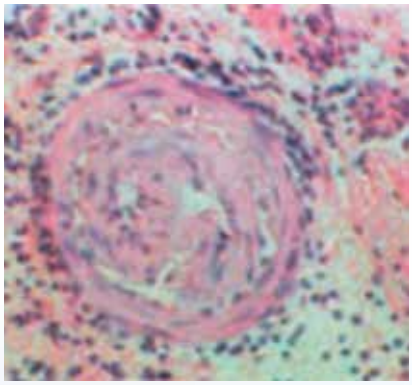


Рисунок 3. *Гистологическая картина ишемического колита, продуктивный тромбоваскулит со склерозом стенки и облитерацией просвета артерии (О.А. Склянская, 2002)*

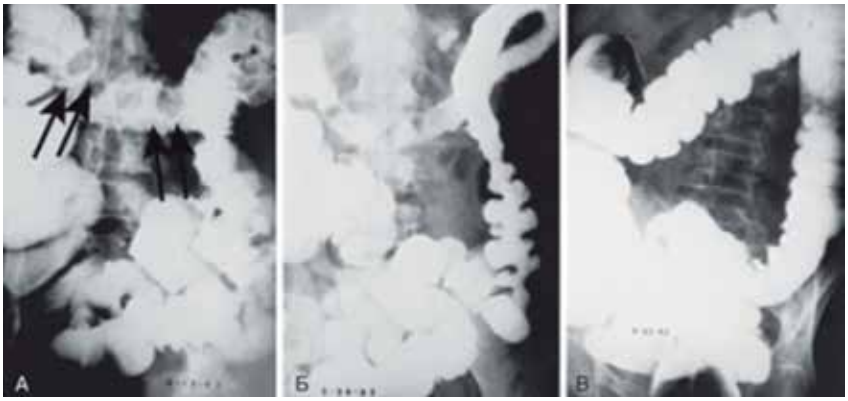


Рисунок 4. *Ишемический колит. Пальцевые вдавления на рельефе поперечно-ободочной кишки и селезеночного угла ободочной кишки (по M.Feldman et al., 2003)*

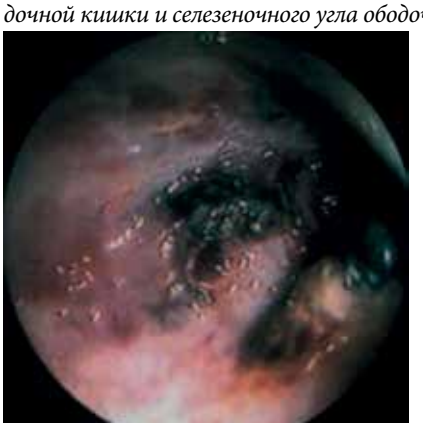


Рисунок 5. *Гангрена толстой кишки при ишемическом колите. Черные участки соответствуют некрозу слизистой (по M.Feldman et al., 2003)*

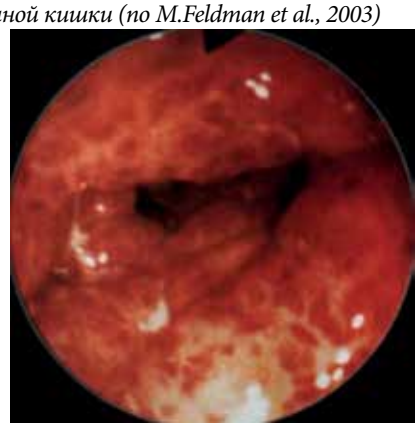


Рисунок 6. *Ишемический колит – острая стадия (по В.И. Климаковичу и соавт., 2003)*

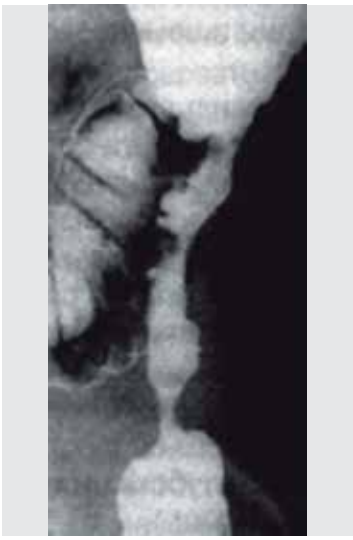


Рисунок 7. *Ишемический колит. В нисходящей ободочной кишке определяется неравномерное сужение (по M.Feldman et al., 2003)*

Альтернативой может быть КТ-ангиография. При этом контраст вводится в вену.

В процессе ирригоскопии может выявляться аэроколия (наличие газов в толстой кишке), утолщение и ригидность кишечной стенки, исчезновение гаустраций, увеличение калибра складок, цекоилеальный рефлюкс. Возможны дефекты наполнения, которые напоминают отпечатки пальцев, на фоне подслизистых кровоизлияний, отека слизистого и подслизистого слоев, развития воспалительных изменений в толстой кишке, мелкозубчатость рельефа (симптом «зубьев пилы»), изъязвления, псевдодивертикулы. Наиболее часто указанные изменения определяются в селезеночном изгибе толстой кишки. Возможно выявление симптома «дымящей трубы», щелевидных участков просветления между контрастным веществом и стенкой кишки, что обусловлено сегментарным спазмом ишемизированных участков.

Колоноскопия на ранней стадии транзиторной формы ИК выявляет набухшую, рыхлую, бледноватую слизистую, которая при контакте кровоточит, подслизистые геморрагии в виде синюшно-багровых участков и полиповидных выпячиваний в просвет кишки. При более тяжелых нарушениях гемодинамики могут определяться изъязвления на фоне геморрагически измененной слизистой, псевдополипы темного цвета с белесовато-серым налетом. Они могут трансформироваться в рубцовые изменения, что характерно для псевдотуморозной формы. При этом могут выявляться сегментарные стенозы.

Сегментарное утолщение стенок ишемизированного участка кишечника может быть отмечено при его КТ с контрастированием.

Биопсия слизистой толстой кишки характеризуется наличием поверхностного некроза с сохранением эпителия крипт, тромбов и сгустков фибрина в мелких артериях, макрофагов, содержащих гемосидерин, в собственной пластинке слизистой грануляционной ткани и склеротических изменений, что чаще выявляется в селезеночном изгибе ободочной кишки.

Лечение

При гангренозной форме ИК, наличии кишечной непроходимости на почве формирующейся стриктуры в кишечнике, при угрожающем жизни кишечном кровотечении, не поддающемся консервативной терапии, показано хирургическое лечение. Для радикального лечения абдоминальной ишемии на почве сужения сосуда или его сдавления извне также необходимы хирургические пособия, направленные на восстановление его проходимости. При интравазальном генезе сужения сосуда, когда оно гемодинамически значимо (более чем на 50%), показана рева-

скуляризация (эндартерэктомия, ангиопластика, стентирование, шунтирование и т.п.).

При острой окклюзивной мезентериальной ишемии в первые часы после ее развития может быть эффективной тромболитическая терапия (актилизе, метализе, стрептокиназа, урокиназа, рекомбинантный активатор тканевого плазминогена и др.).

При неокклюзивной мезентериальной ишемии целесообразно использование вазодилататоров (нитраты, лучше изосорбит-5-мононитрат), донаторов оксида азота (тивортин, глутаргин), антиагрегантов (клопидогрель, тиклопедин, пентоксифиллин и др.), гиполипидемических средств (статины, препараты никотиновой кислоты, фибраты, холестирамин, селективный ингибитор кишечной абсорбции холестерина – эзетимиб), спазмолитиков (дуспаталин, но-шпа, дицетел и др.), ангиопротекторов (актовегин, солкосерил, добезилат кальция), средств, улучшающих микроциркуляцию (латрен, реосорбилакт и др.), антиоксидантов (токоферол, триметазидин). Для улучшения реологических свойств крови уместно назначение препаратов из группы низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин).

При наличии запоров показаны мягкие слабительные (лактулоза, регулакс, кафиол и др.).

При метеоризме целесообразно применение пеногасителей (эспумизан, метеоспазмил и др.), ферментных препаратов (фестал, креон, панзинорм, дигестин и др.).

Для коррекции дисбиоза кишечника назначаются пре- и пробиотики.

С целью уменьшения выраженности воспалительного компонента в кишке показано использование препаратов 5-аминосалициловой кислоты (пентаса) перорально или ректально (при поражении дистальных отделов толстой кишки).

При дилатации толстой кишки необходимо проводить ее декомпрессию путем введения газоотводной трубки.

Для коррекции тканевой гипоксии целесообразна гипербарическая оксигенация (ежедневно, всего 10-15 сеансов по 40-60 минут).

В период обострения заболевания рекомендации по питанию соответствуют диете № 4.

Список литературы

1. Анохіна Г.А. Абдомінальний ішемічний синдром // Сучасн. гастроентерол. - 2005. - № 1. - С. 42-47.
2. Волошин О.І., Сплавський О.І., Руснак І.О., Волошина Л.О., Васюк В.Л. Ішемічний коліт як прояв абдомінальної ішемічної хвороби: дискусійні питання клініки, діагностики, лікування (огляд літератури та власні дослідження) // Внутрішня медицина. - 2009. - №1-2 (13-14). - С. 47-59.
3. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Парфенов А.И., Хомерики С.Г. Клинико-функциональные и морфологические изменения толстой кишки у больных с хронической абдоминальной ишемией // Трудный пациент. - 2007. - №15-16. - С. 32-35.
4. Клімакович В.І., Губнік В.В., Мельниченко Ю.А., Тумак І.М. Діагностична і лікувальна ендоскопія травного каналу (атлас). - Львів: Медицина світу, 2003. - 208 с.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. – 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. - 168 с.
6. Коломойская М.Б., Дикштейн Е.А., Михайличенко В.А., Ровинская Н.М. Ишемическая болезнь кишок. - К.: Здоров'я, 1986. - 136 с.
7. Кондратенко П.Г., Губергриц Н.Б., Элин Ф.Е., Смирнов Н.Л. Клиническая колопроктология: Руководство для врачей. - Харьков: Факт, 2006. - 385 с.
8. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. - М.: Анахарсис, 2003. - 136 с.
9. Парфенов А.И. Энтерология. - М.: Триада-Х, 2002. - 744 с.
10. Покровский А.В., Казачан П.О., Дюжиков А.А. Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения. - Ростов н/Д: Изд-во Рост. Ун-та, 1982. - 220 с.
11. Поташев Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения - Л.: Медицина, 1985. - 216 с.
12. Приходько Ю.В. Особливості захворювань товстої кишки у пацієнтів літнього віку // Ліки України. - 2009. - №6 (132). - С. 48-54.
13. Румянцев В.Г. Ишемический колит // Фарматека. - 2008. - № 13 (167).
14. Фролькис А.В. Заболевания кишечника. - СПб.: Фолиант, 2003. - 192 с.
15. Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. - Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. - 2336 p.
16. Grendell J.H., Ockner R.K. Vascular disease of the bowel / Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. - P. 1543-1568.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», Гастроэнтерология (473) 2013

Зрелые клетки печени лучше подходят для трансплантации, чем стволовые клетки

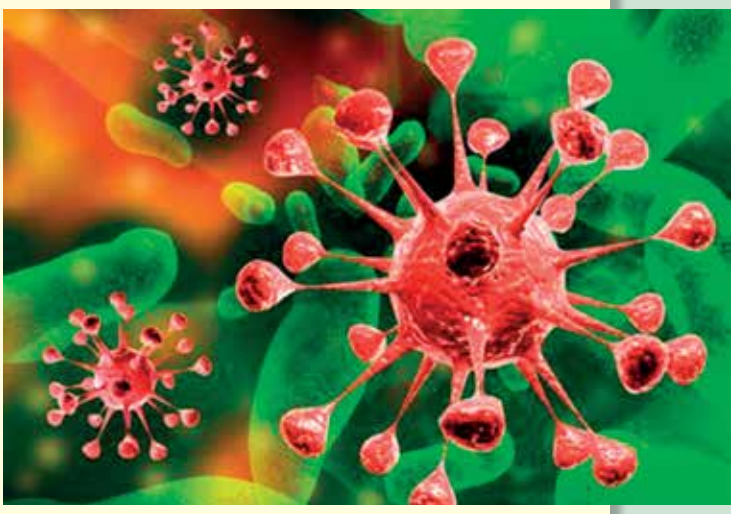
В рамках нового исследования группа ученых из Японии сравнивала эффективность клеточной трансплантации на печени, которую предлагают различные существующие сегодня методики. В частности анализировалась трансплантация незрелых стволовых клеток, клеток-предшественников, и зрелых гепатоцитов. Пересадка 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 прогнозировать, 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

Найден метод стопроцентного излечения от гепатита С

Вторая фаза клинических испытаний комбинации двух разработанных американской фармкомпанией Gilead Sciences препаратов для терапии гепатита С генотипа 1 показала, что сочетание софосбувира (sofosbuvir) и ледипасвира (ledipasvir) способно безопасно избавить от вируса абсолютное большинство пациентов вне зависимости от предыдущей истории лечения болезни, особенностей ее течения и наличия осложнений. Отчет о результатах испытаний опубликован 5 ноября в журнале The Lancet.

В настоящее время стандартным методом лечения гепатита С является комбинированная антивирусная терапия, включающая инъекции пегилированного альфа-интерферона и пероральный прием рибавирина. Эффективность ее составляет примерно 75 процентов после года лечения. Однако этот метод имеет серьезные побочные эффекты, в первую очередь из-за альфа-интерферона - анемию, лейкопению, сердечную недостаточность и депрессию, что и подталкивает специалистов к поискам альтернативы.



В апреле 2013 года сообщалось об успешном завершении третьей (последней) фазы клинических испытаний подавляющего репликацию вируса гепатита С софосбувира, относящегося к классу ингибиторов РНК-полимеразы NS5B, в различных комбинациях и в отношении различных генотипов вируса. Были получены хорошие результаты сочетания софосбувира и рибавирина в отношении менее распространенных генотипов 2 и 3, и комбинации этих же препаратов плюс пегинтерферон-альфа в отношении наиболее распространенного генотипа 1. В августе стало известно об успешных результатах второй фазы клинических испытаний

комплексной терапии софосбувиром и рибавирином, уже без интерферона, пациентов, в крови которых присутствует вирус генотипа 1. Этот режим показал 70-процентную эффективность.

На этот раз была исследована активность в отношении вируса генотипа 1 комбинации софосбувира и другого экспериментального антивирусного препарата, ледипасвира, являющегося ингибитором играющего ключевую роль в репликации вируса белка NS5A. Для участия в испытаниях были отобраны сто взрослых пациентов, шестьдесят из которых ранее не получали лечения, а у сорока предыдущая терапия ингибиторами протеазы закончилась неудачей. При этом в последней группе у 22 человек наблюдался компенсированный цирроз печени.

В ходе испытаний участники получали терапию в различных режимах, часть из них – 400 миллиграммов софосбувира и 90 миллиграммов ледиспавира перорально раз в день, а у части к этой комбинации был добавлен рибавирин. Длительность курсов варьировалась от 8 до 12 недель.

В итоге устойчивый вирусологический ответ (отсутствие РНК вируса в крови) через 12 недель от начала терапии был зафиксирован в среднем у 97 процентов участников. В группах, принимавших помимо софосбувира и ледиспавира рибавирин, излечение было стопроцентным. Однако в этих группах также было отмечено наибольшее число эпизодов побочных эффектов, что специалисты связывают именно с рибавирином. В целом примерно у половины участников не наблюдалось вообще никаких побочных эффектов. Результаты были подтверждены и через 24 недели от начала терапии.

В ходе дальнейших клинических испытаний планируется определить оптимальную длительность курса лечения и оценить вклад рибавирина в его эффективность.

В конце октября экспертная панель Управления по продуктам и лекарствам США (FDA) рекомендовала ведомству одобрить софосбувир к применению на территории страны. Ледиспавир пока находится на стадии клинических испытаний.

Магнитная стимуляция мозга избавила пациентов от симптомов булимии

Новое исследование, проведенное учеными из University Health Network в Торонто (Канада), показало, что людям, страдающим расстройствами пищевого поведения (например, булимией, анорексией), может помочь неинвазивное магнитное стимулирование коры головного мозга. Речь идет о процедуре транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), при проведении которой к коже головы прикрепляются электромагниты, создающие короткие магнитные импульсы. Результаты работы были представлены на этой неделе на ежегодном собрании неврологического общества в Сан-Диего.

В отличие от транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС), при ТМС не возникают болевые ощущения. Магнитные стимуляторы, используемые сегодня в медицине, способны генерировать магнитное поле интенсивностью до двух Тесла, что позволяет стимулировать кору головного мозга на глубину до 2 см.

По словам автора исследования, доктора Джонотана Донвара (Jonathan Downar), магнитная стимуляция головного мозга способна помочь минимизировать или избавить человека от состояния, связанного с неумеренным поглощением пищи и принудительным очищением желудка.

В эксперименте приняли участие 20 человек с диагностированной анорексией или булимией, из них более чем у половины существенное улучшилось состояние после проведения курса магнитной терапии.

«Результаты показали, что в 60% случаев значительно снижается выраженность симптомов расстройства пищевого поведения, – отметил доктор Донвар. – И это среди пациентов, которые предпринимали различные меры для того, чтобы справиться со своим состоянием, но их попытки оказывались безуспешными. Поэтому полученные данные совершенно беспрецедентны».

Так, в мозге людей, положительно отреагировавших на процедуру ТМС, отсутствовали нейронные связи между областями мозга, предположительно ответственными за тягу к перееданию и за регуляцию пищевого поведения. Таким образом, по словам Донвара, стимулирование регулирующей области мозга помогло создать недостающие нервные связи.

Исследователи надеются, что в будущем смогут найти мишень для воздействия на эту категорию пациентов, кроме того, они уверены, что транскраниальная магнитная стимуляция коры головного мозга может стать альтернативным методом лечения людей, которым не помогли медикаменты и поведенческая психотерапия.

У бобовых обнаружили способность восстанавливать кишечную микрофлору

Ученые из Техасского университета A&M совместно с коллегами из Университета Северной Каролины обнаружили, что употребление пищи, богатой фитоэстрогенами, способствует увеличению количества полезных бактерий в составе микрофлоры кишечника, тогда как питание без содержания фитоэстрогенов связано с повышением численности патогенных и условно патогенных микроорганизмов, вызывающих различные кишечные инфекции. Результаты исследования лпубликованы в журнале *Applied and Environmental Microbiology*.

Для того, чтобы исследовать влияние на микрофлору кишечника фитоэстрогенов и бета-рецепторов эстрогенов, ученые посадили самок мышей на богатую клетчаткой диету, содержащую эстрогеноподобные растительные вещества, называемые изофлавонами. Затем животных в течение двух недель кормили пищей без содержания изофлавонов, но с большим количеством рафинированного сахара.

Изучив состав бактерий в фекалиях, исследователи выяснили, что полезные для микрофлоры кишечника молочнокислые бактерии – лактобациллы – присутствовали в желудочно-кишечном тракте мышей только в тот период, когда они питались едой с высоким содержанием изофлавонов. Эти фитоэстрогены в большом количестве содержатся в бобовых культурах – сое, фасоли, горохе, нуте.

Как показали исследования, после перевода животных на диету без содержания изофлавонов в их кишечнике значительно увеличилось разнообразие вызывающих кишечные инфекции протеобактерий, например таких, как сальмонеллы и энтерогеморрагический штамм кишечной палочки (Escherichia coli O157:H7).

По словам ведущего автора работы Джозефа Стурино (Joseph Sturino), в долгосрочной перспективе полученные данные могут помочь в разработке новых пробиотиков, пребиотиков, а также пищевых и фармацевтических стратегий, направленных на улучшение общего состояния здоровья путем стимулирования жизнедеятельности полезной кишечной микрофлоры.

Молоко поможет в борьбе с раком желудка

Китайские ученые из Иланьского университета на Тайване обнаружили, что фрагмент пептида, выделенный из коровьего молока, имеет мощную противоопухолевую активность против клеток карциномы желудка. По их мнению, эти данные могут лечь в основу разработки нового терапевтического препарата для лечения рака желудка. Результаты проведенного исследования опубликованы в журнале*Journal of Dairy Science*.

В настоящее время основным и практически единственным методом лечения рака желудка является хирургическая операция – частичное или полное удаление органа, а также химиотерапия и лучевая терапия, имеющие лишь вспомогательное значение. В связи с этим, отмечают исследователи, требуются новые терапевтические стратегии для улучшения прогноза заболевания и качества жизни больных.

В своем исследовании ученые изучили воздействие трех пептидных фрагментов, выделенных из лактоферрицина B – молочного белка, имеющего антимикробные, противовирусные и иммуномодуляторные свойства.

Также лактоферрицин обладает антиканцерогенной активностью против клеток фиброкарциномы, меланомы, лейкемии и кишечной карциномы, причем эффективная концентрация данного протеина, подавляющая опухоль, не влияет на здоровые ткани. Лактоферрицин атакует больную клетку, связываясь с ассиметрично ориентированными молекулами на ее мембране, после чего активирует механизм ее самоликвидации (апоптоз).

Исследования ученых *in vitro* показали, что один из фрагментов молочного белка – лактоферрицин B25 (LFcinB25) – оказался способен снижать выживаемость человеческих клеток аденокарциномы желудка в зависимости от дозировки и времени воздействия на линии клеток.

Спустя час после добавления лактоферрицина B25 к культуре клеток аденокарциномы желудка LFcinB25 связался с их поверхностью, а спустя сутки раковые клетки сократились в размере и утратили способность удерживаться на поверхности. Помимо этого, на раннем этапе воздействия LFcinB25 смог снизить жизнеспособность клеток посредством апоптоза и аутофагии (самопереваривания).

По словам ведущего автора исследования Вэй Чжун Чена (Wei Jung Chen), полученные данные свидетельствуют о большом терапевтическом потенциале лактоферрицина B25, на основе которого можно создать новый противоопухолевый препарат с химиотерапевтическими свойствами для лечения рака желудка.

medportal.ru