

## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія



№ 2 (56) 2020 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37635



Доктор медичних наук,  
професор  
**Сергій Ткач**

**Клінічні рекомендації  
Української  
гастроентерологічної  
асоціації по трансплантації  
фекальної мікробиоти**

Читайте на сторінці **2**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Тетяна Звягінцева**

**Неспецифічний виразковий  
коліт та бронхолегенева  
патологія**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олена Колеснікова**

**Особливості проявів  
гастроентерологічних  
захворювань  
у людей старшого віку**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Юрій Степанов**

**I Міжнародний конгрес  
«Від народження  
до зрілості»**

Читайте на сторінці **24**



Кандидат медичних наук  
**Валентина Чернова**

**Рідкісні спадкові  
захворювання:  
фокус на печінку**

Читайте на сторінці **13**

# ІТОПРИД КСАНТІС



НУДОТА



ПЕЧІЯ



БІЛЬ



ЗДУТТЯ

## ПОДВІЙНА ДОПОМОГА ШЛУНКУ

Усуває нудоту  
на центральному рівні<sup>1</sup>

Безпечно нормалізує моторику  
ШКТ, усуває явища диспепсії<sup>2</sup>

1. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with refl ux esophagitis. Clin. Med. 1999; 15: 1803—8. 2. Hidekazu Suzuki The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrointestinal Disorders in Asia // Neurogastroenterol Motil 2017;23:325-333. **Склад.** Діюча речовина: ітоприду гідрохлорид; 1 таблетка містить 50 мг. **Фармакодинаміка.** Ітоприду гідрохлорид активує пропульсивну моторику шлунково-кишкового тракту завдяки антагонізмі з допаміновими D2-рецепторами та інгібує активність ацетилхолінестерази. **Показання.** Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної

невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота; відчуття швидкого насичення; біль та дискомфорт у верхній частині живота; анорексія; печія; нудота; блювання. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ітоприду гідрохлориду та до інших компонентів препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності шлунково-кишкового тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишкової кровотечі, механічній обструкції або перфорації. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санека Фармасьютикалз АТ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»  
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24. Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis  
pharma



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., профессор, А.Э. Дорофеев, д. мед. н., профессор, И.Н. Скрипник, д. мед. н., профессор, Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Г.Д. Фадеенко, д. мед. н., профессор, Ю.М. Степанов, д. мед. н., профессор, А.Е. Гриднев, д. мед. н.



# Клинические рекомендации Украинской гастроэнтерологической ассоциации по трансплантации фекальной микробиоты

Одним из главных достижений медицины за последние годы стало установление роли кишечной микробиоты (КМ) человека в организме при различных патологиях и в норме. Клинический интерес к этой теме вырос после официального признания принципиально нового метода лечения – трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), которая на XXI Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе в Берлине (Германия) была названа одним из трех самых весомых достижений гастроэнтерологии этого десятилетия.

ТФМ, также известная как фекальная бактериотерапия, представляет собой одномоментное замещение КМ пациента фекальным материалом от здорового донора, что позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке. В настоящее время накоплено достаточно клинических данных, позволяющих с уверенностью говорить, что ТФМ не только является наиболее эффективным методом лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, но и позволяет эффективно лечить другие заболевания кишечника, в частности, синдром раздраженной кишки (СРК) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Более того, в медицинской литературе появляется все больше данных о том, что ТФМ может быть эффективной процедурой при лечении различных внекишечных заболеваний, таких как сахарный диабет II типа, ожирение и инсулинорезистентность, печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, аутизм, псориаз и некоторые другие.

Эти рекомендации по проведению ТФМ предложены Украинской гастроэнтерологической ассоциацией и основаны на электронных базах данных PubMed, NCBI, Cochrane Library, Research-Gate, Google Scholar, рекомендациях Европейского и Азиатского консенсусов по проведению ТФМ, а также рекомендациях ведущих международных гастроэнтерологических и других ассоциаций и обществ: European Society for Microbiology and Infectious Disease, American College of Gastroenterology, American Gastroenterology Association, UEG. Уровень доказательств оценивается по системе GRADE, согласно которой выделяют высокий, средний, низкий и очень низкий уровень доказательств. Высокий означает, что дальнейшие исследования для изменения мнения относительно эффективности вмешательства не требуются. Средний (умеренный) предполагает необходимость дополнительных исследований для установления эффективности. Низкий уровень доказательств означает, что ожидаются новые исследования, которые могут изменить мнение относительно эффективности вмешательства. Очень низкий уровень означает, что доказательства сомнительные или конфликтные, соотношение риск/польза точно не определены. Все рекомендации представлены с учетом их силы: сильные предполагают явное преимущество метода/вмешательства над риском его применения, в связи с чем строго рекомендованы; слабые балансируют на грани соотношения риск/польза.

## Эффективность ТФМ при кишечной патологии

### Рецидивирующая инфекция *C. difficile*

**Утверждение 1.** Единственным официально утвержденным показанием для проведения ТФМ на сегодняшний день является рецидивирующая инфекция *C. difficile*. ТФМ полностью излечивает *C. difficile*, определяемую как отсутствие рецидивов ассоциированной с инфекцией *C. difficile* диареи на протяжении 10 недель, примерно у 85-90% больных.

**Утверждение 2.** Эффективность ТФМ в лечении другой гастроинтестинальной и негастроинтестинальной патологии, не связанной с рецидивирующей инфекцией *C. Difficile*, требует дальнейшего изучения.

**Рекомендация 1.** ТФМ рекомендуется для широкого применения в клинической практике как наиболее эффективный метод лечения рецидива инфекции *C. difficile* любой степени тяжести (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

**Рекомендация 2.** При недостаточном эффекте или рецидиве после первой процедуры ТФМ у больных с рецидивирующей инфекцией *C. difficile* она может быть проведена повторно (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

**Рекомендация 3.** ТФМ может рассматриваться как эффективный метод лечения рефрактерной инфекции *C. difficile* (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

**Рекомендация 4.** В настоящее время недостаточно данных для рекомендации проведения ТФМ при первом эпизоде инфекции *C. difficile* (рекомендации слабые, качество доказательств низкое).

### Воспалительные заболевания кишечника

**Утверждение 3.** Согласно результатам большинства рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), у определенной части пациентов с легким/среднетяжелым неспецифическим язвенным колитом (НЯК) проведение ТФМ демонстрирует явные клинические преимущества по сравнению с плацебо (индукция ремиссии у 24-39% против 4-9% больных). Клинический ответ на ТФМ у больных НЯК ассоциируется с увеличением разнообразия КМ, а отсутствие эффекта – с относительным увеличением *Fusobacterium*.

**Утверждение 4.** В настоящее время недостаточно данных, подтверждающих эффективность ТФМ при болезни Крона.

### Синдром раздраженной кишки

**Утверждение 5.** По результатам большинства рандомизированных клинических исследований (РКИ), у определенной части больных с синдромом раздраженной кишки (СРК) без запора ТФМ демонстрирует явные клинические преимущества по сравнению с плацебо. Клиническая эффективность ТФМ выше у больных с постинфекционным СРК с диареей.

### Антибиотикассоциированная диарея

**Утверждение 6.** По результатам нескольких неконтролируемых исследований, ТФМ способствует быстрому восстановлению КМ и улучшению симптоматики у пациентов с антибиотикассоциированной диареей (ААД).

### Функциональный запор

**Утверждение 7.** По данным одного РКИ, при проведении ТФМ путем введения донорского материала через назогастральный зонд было отмечено значительное улучшение симптоматики, а также консистенции испражнений и ускорение кишечного транзита, по сравнению с пациентами контрольной группы.

### Изучение эффективности ТФМ при внекишечной патологии

#### Печеночная энцефалопатия

**Утверждение 8.** По результатам нескольких неконтролируемых исследований, ТФМ способствует быстрому восстановлению КМ и улучшению симптоматики у пациентов с циррозом печени и печеночной энцефалопатией.

#### Неврологические заболевания

**Утверждение 9.** По результатам неконтролируемого пилотного исследования, проведение ТФМ пациентам с аутизмом способствовало улучшению поведенческих симптомов параллельно с уменьшением кишечных симптомов (вздутие живота, запор, диарея), причем улучшения сохранялись более 8 недель после ТФМ. Предполагается, что ТФМ может оказывать клинический эффект при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. В настоящее время РКИ в этой области продолжаются.

#### Метаболический синдром

**Утверждение 10.** Результаты одного неконтролируемого клинического исследования дают основание предполагать, что ТФМ может оказывать клинический эффект при метаболическом синдроме. В таблице 1 представлены заболевания, не связанные с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*, при которых эффективность ТФМ активно изучается в настоящее время.



С.М. Ткач



Ю.Г. Кузенко



А.Э. Дорофеев



И.Н. Скрипник



Н.В. Харченко



Г.Д. Фадеенко



Ю.М. Степанов



А.Е. Гриднев

### Отбор доноров

**Рекомендация 5.** У всех потенциальных доноров в процессе скрининга необходимо собирать подробный анамнез для исключения возможных факторов риска (табл. 2) (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

**Рекомендация 6.** У всех скринированных доноров для исключения новых факторов риска необходимо повторно собирать анамнез в день сдачи фекального материала (табл. 3) (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).



Таблиця 1. Заболевания, при которых эффективность ТФМ исследуется в настоящее время

Заболевание	Тип исследования	Оценка эффекта ТФМ на сегодняшний день
Гастроэнтерологическая патология		
НЯК	РКИ	В целом позитивная
Болезнь Крона	Серии случаев	Пока негативная
СРК	РКИ	Предполагается
ААД	Серии случаев	Предполагается
Запор	РКИ	Предполагается
Печеночная энцефалопатия	РКИ	Предполагается
Неврологические заболевания		
Рассеянный склероз	РКИ продолжают	Неизвестна
Болезнь Паркинсона	РКИ планируются	Неизвестна
Аутизм	Неконтролируемое пилотное исследование	Предполагается
Псориаз	РКИ продолжают	Неизвестна
Метаболический синдром	Контролируемые исследования	Предполагается

Таблиця 2. Главные ограничения при отборе доноров для ТФМ

Инфекционные причины
<ul style="list-style-type: none"> <li>Анамнестически подтвержденные заболевания (ВИЧ, НВУ или НСВ, сифилис, человеческий Т-лимфотропный вирус I и II типа, малярия, трипаносомоз, туберкулез)</li> <li>Установленное инфекционное заболевание с неконтролируемым течением</li> <li>Наркомания</li> <li>Высокий риск развития заболеваний, передающихся половым путем</li> <li>Предшествующая трансплантация тканей/органов</li> <li>Переливание крови (&lt;12 месяцев)</li> <li>Случайное травмирование иглой (&lt;6 месяцев)</li> <li>Татуаж тела, пирсинг и т.п. (&lt;6 месяцев)</li> <li>Наличие рисков, которые связаны с передачей заболеваний, вызванных прионами</li> <li>Недавний паразитоз, ротавирусные инфекции, <i>Giardia lamblia</i> и другие инфекционные и паразитарные заболевания с вовлечением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)</li> <li>Недавние (&lt;6 месяцев) поездки в тропические страны, страны с высоким риском развития инфекционных заболеваний или диарея путешественника</li> <li>Недавняя (&lt;6 месяцев) вакцинация живым аттенуированным вирусом</li> <li>Работники здравоохранения (для исключения риска передачи микроорганизмов со множественной лекарственной устойчивостью)</li> <li>Индивидуальная работа с животными (для исключения риска передачи зоонозных инфекций)</li> </ul>
Гастроэнтерологические, метаболические или неврологические заболевания
<ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие ВЗК, СРК, функционального хронического запора, целиакии, других хронических нарушений ЖКТ в анамнезе</li> <li>Хронические системные аутоиммунные нарушения с вовлечением ЖКТ в анамнезе</li> <li>Высокий риск развития рака и полипоза ЖКТ в анамнезе</li> <li>Недавнее появление крови в кале или диарея</li> <li>Неврологические, нейродегенеративные, психические расстройства в анамнезе</li> <li>Избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела &gt;25)</li> </ul>
Использование медикаментов, способных нарушить состав КМ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Недавняя (&lt;3 месяца) терапия антибиотиками, иммунодепрессантами, химиотерапия</li> <li>Длительная терапия ингибиторами протонной помпы</li> </ul>

Таблиця 3. Исключение новых потенциальных факторов риска в день сдачи материала

<ul style="list-style-type: none"> <li>Недавно возникшие признаки поражения ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, боль в животе, желтуха и др.)</li> <li>Недавно появившиеся заболевания или общие признаки (лихорадка, боль в горле, увеличение лимфатических узлов и др.)</li> <li>Использование антибиотиков или других препаратов, которые могут изменить состав КМ, новые сексуальные партнеры или путешествия за границу после последнего скрининга</li> <li>Недавнее употребление веществ, которые потенциально могут навредить реципиенту</li> <li>Путешествие в тропические страны, где мог произойти контакт с кровью донора (ужаливание, ранение, пирсинг, татуировки)</li> <li>Диарея (дефекация более 3 раз в сутки или жидкие испражнения) среди членов семьи (в том числе детей) в течение 4 недель до сдачи материала</li> </ul>
---

## Обследование доноров

**Рекомендация 7.** Каждый подходящий для ТФМ донор должен сдать анализ крови и кала не менее чем за 4 недели до процедуры (табл. 4). При отсутствии у донора каких-либо изменений здоровья или новых факторов риска обследование может быть проведено повторно через 8 недель (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

## Подготовка фекального материала

**Рекомендация 8.** При подготовке свежего и замороженного фекального материала следует соблюдать определенные правила (табл. 5) (рекомендации сильные, качество доказательств умеренное).

## Подготовка реципиентов

**Рекомендация 9.** Пациенты с рецидивирующей инфекцией *C. difficile* должны пройти терапию ванкомицином или фидаксомицином по меньшей мере в течение 3 дней до проведения ТФМ. Пациентам с другими патологиями рекомендуется пройти терапию рифаксимидом-α в течение 7-10 дней (по 1200 мг/сутки). Прием антибиотиков должен быть прекращен за 12-48 часов до проведения ТФМ (рекомендации сильные, качество доказательств умеренное).

**Рекомендация 10.** По возможности донорскую фекальную суспензию предпочтительно вводить через рабочий канал колоноскопа в купол слепой кишки. При тяжелых колитах с целью безопасности фекальную суспензию можно вводить в левые отделы кишки (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

Таблиця 4. Тестирование доноров на наличие любого потенциально передаваемого заболевания

Анализ крови
<ul style="list-style-type: none"> <li>Общий расширенный анализ крови</li> <li>Цитомегаловирус</li> <li>Вирус Эпштейна – Барра</li> <li>Гепатит А</li> <li>НВУ, НСВ, вирус гепатита E</li> <li>Сифилис</li> <li>ВИЧ-1 и ВИЧ-2</li> <li><i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>C-реактивный белок</li> <li>Печеночные пробы, альбумин</li> <li>Креатинин и электролиты</li> </ul>
Копрологические исследования
<ul style="list-style-type: none"> <li>Анализ кала на токсин <i>C. difficile</i>, кишечные патогены, включая сальмонеллы, шигеллы, <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i> O157 H7, <i>Yersinia</i>, устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>, грамотрицательные мультирезистентные бактерии, <i>Norovirus</i></li> <li>Антигены <i>Giardia lamblia</i> и <i>Cryptosporidium parvum</i></li> <li>Простейшие (включая <i>Blastocystis hominis</i>) и гельминты</li> <li>Кал на скрытую кровь</li> </ul>
Исследование кала в особых ситуациях
<ul style="list-style-type: none"> <li>Обследование на наличие <i>Vibrio cholera</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Isopora</i> и <i>Microsporidia</i></li> <li>Кальпротектин</li> <li>Фекальный антиген <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>Обследование на наличие ротавирусов</li> </ul>

Таблиця 5. Правила подготовки свежего и замороженного фекального материала

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

**Рекомендация 11.** ТФМ можно также проводить путем повторных клизм (рекомендации слабые, качество доказательств низкое) или путем введения в двенадцатиперстную кишку при помощи назоеюнального зонда или через рабочий канал гастроудоденоскопа (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

## Эффективность, безопасность и побочные эффекты

**Утверждение 11.** ТФМ в целом рассматривается как безопасная процедура даже для иммунокомпрометированных и тяжелых больных. Тем не менее, тяжелым пациентам ТФМ предпочтительнее проводить при помощи клизмы (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

**Рекомендация 12.** Пациентов после ТФМ следует мониторить на предмет развития возможных острых осложнений, связанных с процедурой (рекомендации слабые, качество доказательств низкое).

**Рекомендация 13.** После ТФМ для установления ее эффективности пациентов следует наблюдать не менее 8 недель (рекомендации сильные, качество доказательств низкое).

**Рекомендация 14.** При недостаточной эффективности или рецидиве инфекции *C. difficile* ТФМ может быть проведена повторно (рекомендации сильные, качество доказательств высокое).

## Литература

- Aroniadou-O'Connell J., Brandt L.J., Greenberg A. et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated Clostridium difficile infection: a multicenter experience. *J Clin Gastroenterol*, 2016; 50: 398-402.
- Baxter M., Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect*, 2016; 92: 117-27.
- Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 2017; 66: 569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
- Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20 (Suppl 2): 1-26.
- D'Haens R., Jobin C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Gastroenterology*, 2019; 157: 624-636.
- Drekona D., Reich J., Gezahegn S. et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2015; 162: 630-8.
- Hamilton M.J., Weingarden A.R., Sadowsky M.J. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol*, 2013; 107: 761-7.
- Kump P.K., Krause R., Steininger C. et al. Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation «stool transplantation»: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Z Gastroenterol*, 2014; 52: 1485-92.
- Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O. et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315: 142-9.
- Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2015; 149: 102-9.
- Siew C.Ng., Kamm M.A., Yun K.Y. et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSE). *Gut*, 2020; 69: 83-91. doi:10.1136/gutjnl-2019-319407
- Sokol H., Galperine T., Kapel N. et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection: Recommendations from the French Group of Faecal Microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis*, 2016; 48: 242-7.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108: 478-98.
- Tkach S.M., Kuzenko Y.H., Dorofeyev A.E. et al. Faecal microbiota transplantation: the European consensus and first Ukrainian experience. *Gastroenterol Hepatol Open Access*, 2019; 10 (3): 138-143. doi: 10.15406/ghoa.2019.10.00372

## З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Неспецифический язвенный колит и бронхолегочная патология</b>	
Т.Д. Звягинцева, А.В. Ярошенко .....	8-9
<b>Синдром Рея – одна з імовірних причин високої смертності в умовах епідемій гострих респіраторних вірусних інфекцій</b>	
О.С. Хухліна .....	10-12
<b>Современные подходы к гастроэнтерологическому обследованию больных с железодефицитной анемией</b>	
С.М. Ткач .....	26-28

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

<b>Безпека застосування інгібіторів протонної помпи у пацієнтів, які отримують ривароксабан чи аспірин, за результатами масштабного довгострокового рандомізованого дослідження</b>	
P. Moayyedi, J.W. Eikelboom, J. Bosch та ін. ....	7
<b>Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку</b>	
О.В. Колеснікова, А.О. Радченко .....	18-19
<b>Необстежена диспепсія: практичні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації та результати післямаркетингового дослідження Empiric DSR</b>	
С.М. Ткач, А.Е. Дорофеев .....	21-22

## КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

<b>Клинические рекомендации Украинской гастроэнтерологической ассоциации по трансплантации фекальной микробиоты</b>	
С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, А.Э. Дорофеев и др. ....	2-3

## ГЕПАТОЛОГІЯ

<b>Рідкісні спадкові захворювання: фокус на печінку</b>	
В.М. Чернова .....	13-15
<b>Сучасний погляд на фармакотерапію неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника</b>	
О.М. Левченко .....	17

## Медична газета «Здоров'я України».

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

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданик**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- С.М. Ткач**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- М.Б. Щербиніна**, д. мед. н., професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

## Медична газета «Здоров'я України».

## Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**  
ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37635Адреса для листів:  
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.  
E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи  
точки зору авторів.За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв  
та інших відомостей відповідають автори.Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе  
рекламодавець.Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу  
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.Контактні телефони:  
Редакція ..... (044) 521-86-98  
Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-16  
Відділ передплати і розповсюдження .. (044) 364-40-28Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»  
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11  
Підписано до друку червень 2020 р.  
Замовлення №150072020.  
Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер  
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалі-  
зованим виданням для медичних установ та лікарів.



# КОНТРОЛОК®



antoprazole

## Надійний контроль кислотності\*

**Торгова назва:** Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Пантопразол. Код АТХ А02В С02. **Показання.** Таблетки 40 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: рефлюкс-езофагіт. Дорослі: ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Таблетки 20 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Дорослі: профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу. Порошок для розчину для ін'єкцій: Дорослі: Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Діти: порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. **Контролок® 40 мг** показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних помп парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті – діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпи з фундальних залоз (доброякісні), тромбоемболія у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки – Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій – Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

\* Кислотність шлункового соку.



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



Paul Moayyedi, John W. Eikelboom, Jackie Bosch та ін.

# Безпека застосування інгібіторів протонної помпи у пацієнтів, які отримують ривароксабан чи аспірин, за результатами масштабного довгострокового рандомізованого дослідження

**Інгібітори протонної помпи (ІПП) є однією з широко використовуваних груп лікарських засобів у США, а також найефективнішими при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі [1, 2]. Оскільки ІПП чинять вагомий вплив на зниження секреції соляної кислоти [3], їх рекомендовано застосовувати у лікуванні диспепсії [4], у складі антихелікобактерної терапії [5] та з профілактичною метою у пацієнтів групи високого ризику, які отримують аспірин та/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Нещодавно проведене рандомізоване клінічне дослідження показало вплив високих доз ІПП на зменшення проявів дисплазії високого ступеня та розвиток аденокарциноми стравоходу у пацієнтів зі стравоходом Барретта [6].**

Оскільки ІПП часто застосовують з метою пригнічення секреції соляної кислоти, важливо бути впевненим у безпеці цих лікарських засобів. Останнім часом постають питання щодо потенційного шкідливого впливу тривалої терапії ІПП. Так, результати обсерваційних досліджень свідчать про наявність асоціації між терапією ІПП та ризиком виникнення пневмонії [11], переломів [12], кишкових інфекцій [13], *Clostridium difficile*-асоційованої діареї [14], цереброваскулярних подій [15], хронічної ниркової недостатності [16], деменції [17] та загальною смертністю [18]. Проте така асоціація може бути наслідком прихованої загальної для обох явищ причини, оскільки пацієнти, що отримують ІПП, вже можуть мати порушення стану здоров'я. Результати нашого попереднього дослідження свідчили про зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які приймали ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на день у комбінації з аспірином [21]. У цьому клінічному дослідженні ми оцінювали ефективність та безпеку застосування ІПП пантопразолу порівняно з плацебо для профілактики ускладнень у пацієнтів, які отримували аспірин та/або ривароксабан.

## Дизайн дослідження

Дослідження було проведено у рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження з оцінювання ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймали антикоагулянти (Cardiovascular Outcomes for People Using Anti-coagulation Strategies, COMPASS). Усіх учасників (n=17 598) було випадковим чином розподілено на 3 групи: пацієнти 1-ї групи отримували ривароксабан (у дозі 2,5 мг 2 рази на день) у комбінації з аспірином (100 мг 1 раз на день), 2-ї – ривароксабан (5 мг 2 рази на день), 3-ї – аспірин (100 мг 1 раз на добу). Також усіх пацієнтів було рандомно поділено на 2 групи: учасники 1-ї групи (n=8791) приймали пантопразол у дозі 40 мг на день, 2-ї (n=8807) – плацебо. Через кожні 6 місяців збирали дані щодо розвитку пневмонії, інфекцій, викликаних *C. difficile*, та інших кишкових інфекцій, переломів, атрофії слизової оболонки шлунка, хронічних захворювань нирок, цукрового діабету, хронічного обструктивного захворювання легень, деменції, серцево-судинних захворювань (ССЗ), онкологічних захворювань, госпіталізацій та загальної смертності.

## Результати дослідження

Клінічне дослідження тривало з березня 2013 до травня 2016 р. Основною причиною виключення учасників з дослідження була клінічна необхідність прийому ІПП у пацієнтів (згідно з рекомендацією лікарів) на момент рандомізації. Загальна характеристика хворих, яких було виключено із дослідження, збігалася з рандомізованими пацієнтами, за винятком даних щодо анамнезу виразкової хвороби шлунка.

8791 учасник дослідження приймав пантопразол у дозі 40 мг 1 раз на день, а 8807 – плацебо. Середній вік хворих складав 67,6 року, переважали пацієнти чоловічої статі – 13 792 (78%), серед яких 4074 (23%) курили, 872 (5%) приймали НПЗП та 2,6% мали в анамнезі виразкову хворобу шлунка. Також 134 (0,8%) учасники приймали ІПП на початку дослідження та були

рандомізовані в групу прийому пантопразолу або плацебо. Медіана періоду спостереження складала 3,01 року (міжквартильний розмах – 2,49-3,59 року; з інтервалом від 2 днів до 5 років та 1 місяця), загалом становлячи 53 155 пацієнто-років. 1884 (21%) учасники, що приймали пантопразол, і 1975 (22%) пацієнтів, що вживали плацебо, припинили постійний прийом препарату. Медіана часу повної відміни лікарського засобу складала 338 днів (міжквартильний розмах – 109-679 днів). Серед учасників, які продовжили застосування лікарського засобу, 295 (3,63%) пацієнтів групи ІПП приймали лікарські препарати <80% часу порівняно з 288 (3,53%) хворими групи плацебо.

## Результати, пов'язані з впливом на розвиток ССЗ та загальну смертність

Між групами плацебо та пантопразолу не було встановлено достовірної різниці щодо впливу препаратів на частоту розвитку інфаркту міокарда, інсульту або коронарної смерті (відношення ризиків – ВР – 1,04; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,93-1,15) при первинному оцінюванні пацієнтів, які отримували ривароксабан/аспірин [21]. При вторинному аналізі даних впливу на серцево-судинну систему у кожному окремому випадку встановлення діагнозу інфаркту міокарда (ВР 0,94; 95% ДІ 0,79-1,12), інсульту (ВР 1,16; 95% ДІ 0,94-1,44) та гострої ішемії кінцівок (ВР 1,13; 95% ДІ 0,73-1,75) також не було отримано статистично значущої різниці між групами пантопразолу та плацебо у пацієнтів, які приймали ривароксабан/аспірин [22]. Частота госпіталізації (ВР 1,04; 95% ДІ 0,99-1,09) та загальна смертність (ВР 1,03; 95% ДІ 0,92-1,15) у групах не відрізнялися.

## Інші параметри безпеки прийому ІПП

Було виявлено 864 нових випадки онкологічних захворювань, серед яких 169 були пов'язані з ШКТ. Кількість випадків у групі пантопразолу складала 86, а в групі плацебо – 83. Тобто не було встановлено статистично значущої достовірної різниці між групами пантопразолу та плацебо щодо загального рівня онкологічних захворювань (ВР 0,99; 95% ДІ 0,87-1,13) чи формування первинних вогнищ. Дані щодо розвитку пневмонії, переломів, вперше встановленого цукрового діабету, хронічного захворювання нирок, деменції, хронічного обструктивного захворювання легень, атрофії слизової оболонки шлунка також вірогідно не відрізнялися між групами [8]. Однак було встановлено більшу частоту кишкових інфекцій у групі пантопразолу (відношення шансів – ВШ – 1,33; 95% ДІ 1,01-1,75). Розвиток кишкових інфекцій спостерігали у 301 випадку використання ІПП (95% ДІ 152-9190) протягом медіани спостереження (3 роки). Пацієнтів з деменцією, тяжким хронічним обструктивним захворюванням легень та швидкістю клубочкової фільтрації 15 мл/хв було виключено з дослідження.

## Обговорення

Наскільки нам відомо, це найбільше проспективне рандомізоване клінічне дослідження з оцінювання безпеки тривалої терапії ІПП. Порівняно з даними обсерваційних досліджень, у яких відмічали наявність асоціації між терапією ІПП та розвитком пневмонії [25], переломів [26] і цереброваскулярних подій [27], в нашому дослідженні не було виявлено вищевказаних побічних

реакцій прийому пантопразолу, окрім розвитку кишкових інфекцій [13]. Загалом ризик розвитку кишкових інфекцій при прийомі ІПП має біологічне пояснення, оскільки секреція соляної кислоти захищає організм від розвитку інфекцій, зумовлених збудниками, які потрапили у шлунково-кишковий тракт.

Проте існують деякі потенційні обмеження. Попри той факт, що наше дослідження на сьогодні є найбільшим плацебо-контрольованим дослідженням з оцінювання безпеки ІПП, кількість інших побічних реакцій є невеликою. Число випадків інфікувань *C. difficile* та атрофії слизової оболонки шлунка було малим, навіть у такому масштабному клінічному дослідженні. Частота атрофії слизової оболонки шлунка, скоріш за все, була недооцінена, оскільки для її верифікації потрібне проведення гастроскопії та біопсії, що не були виконані у всіх пацієнтів. Кількість випадків атрофії слизової оболонки в обох групах не відрізнялася, однак їх загальна невелика кількість не дає змоги провести загальну оцінку. Атрофія слизової оболонки шлунка є фактором ризику розвитку дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> та раку шлунка. За даними деяких джерел, ці побічні явища також асоційовані із терапією ІПП. Результати рандомізованих досліджень не підтверджують цього зв'язку, але не можуть зовсім виключити імовірність існування такого слабкого ефекту. У нашому дослідженні також відмічався розвиток діареї, асоційованої з *C. difficile*, але, враховуючи малу кількість учасників, які захворіли, ці результати потрібно інтерпретувати з обережністю.

У результаті аналізу ризику розвитку небажаних серцево-судинних подій не було встановлено достовірної різниці між групами пантопразолу та плацебо.

Завжди існує імовірність, що використання ІПП асоційовано із ще нижчим ризиком побічних реакцій, ніж ті, які наводяться у сучасних обсерваційних дослідженнях. Таку вірогідність неможливо заперечити напевно, незважаючи на те, наскільки велика група пацієнтів візьме участь у дослідженні. Дані нашого дослідження свідчать на користь безпеки використання ІПП, оскільки ВР і ВШ щодо пневмонії [23], переломів [26], кардіоваскулярних захворювань [27], хронічних захворювань нирок [16], деменції [17] і загальної смертності [18] були менші за найнижче значення 95% ДІ показників, які було отримано в обсерваційних дослідженнях. За деякими даними, побічні реакції на терапію ІПП можуть спостерігатися тільки через 5 років такого лікування [36]. У нашому дослідженні середній час спостереження становив 3 роки, а кількість осіб, яких спостерігали протягом 5 років, була незначною. Проте щодо кожної побічної реакції, які ми вивчали, існують результати дослідження, що вказують на їх виникнення протягом року від початку терапії [17, 18, 23, 26, 27, 37], і майже всі пацієнти у дослідженні COMPASS пройшли цей проміжок часу.

## Висновки

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про безпеку терапії ІПП пантопразолом протягом медіани 3 років. Як і інші лікарські засоби, ІПП слід призначати у випадку, коли перевага від застосування препарату перевищує ризики. Також використання пантопразолу потрібно розглядати у кожному конкретному випадку з урахуванням рекомендованої дози та тривалості лікування [38]. Таким чином, результати цього клінічного дослідження свідчать, що обмеження щодо призначення тривалої терапії ІПП у зв'язку з побоюваннями розвитку побічних реакцій унаслідок тривалого прийому ІПП не є виправданими.

Moayyedi P. et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019; 157: 682-691.

Переклада з англ. **Ірина Неміш**

UA/ (PPIF)/0620/0023



# Неспецифический язвенный колит и бронхолегочная патология

**В последнее время во всем мире отмечается рост воспалительных заболеваний кишечника, особенно неспецифического язвенного колита (НЯК). Сложность и многоступенчатость изменений, гетерогенность возникающих иммунных и метаболических сдвигов диктуют необходимость дальнейшего изучения патогенеза этого заболевания [3]. При НЯК может поражаться любой орган. Степень вовлечения легких в системный воспалительный процесс при НЯК остается малоизученной.**



Т.Д. Звягинцева

Сходство патогенеза НЯК и легочной патологии, а также влияние важных факторов окружающей среды и генетической восприимчивости, повышающие риск возникновения этих заболеваний, позволяют предположить, что существует сложная взаимосвязь между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и болезнями дыхательных путей. Первые доказательства повышенного риска возникновения ВЗК у пациентов с заболеваниями дыхательных путей (такими как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхоэктазы) появились более 40 лет назад в зарубежной литературе.

Существуют некоторые сходства между этими состояниями, начиная от многофакторной комплексной этиологии и заканчивая течением хронической ремиттирующей болезни, а также наличием системного воспаления слабой степени. Следовательно, есть вероятность, что сложная взаимосвязь между ВЗК и заболеваниями дыхательных путей не является однонаправленной, и новые данные популяционных исследований подтверждают эту гипотезу [26].

При НЯК у 45-83% больных были изменены функциональные показатели легких, включая уменьшение коэффициента передачи газа (диффузионной способности легких для окиси углерода), повышение функциональной остаточной емкости, снижение максимальной скорости потока в середине выдоха или увеличение частоты гиперчувствительности бронхов. Однако в некоторых исследованиях не было обнаружено никаких отклонений в функциональных легочных тестах [11].

Позже было установлено, что латентно протекающая бронхо-легочная патология (БЛП) у больных ВЗК при отсутствии клинических признаков респираторной патологии выявляется с помощью легочных функциональных тестов и изучения состава индуцированной мокроты или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Недостаточное внимание специалистов к этой проблеме может объясняться прежде всего стертой клинической проявлений БЛП при ВЗК, малой чувствительностью рентгенологического исследования органов грудной клетки. По данным литературы, изменения легких чаще всего выявляются при компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, остающейся пока еще малодоступной для широкого клинического применения [7].

Применение КТ высокого разрешения и исследование функционального состояния легких показали большую, чем следовало ожидать, частоту легочной патологии у пациентов с НЯК и болезнью Крона (БК). Так, патологические значения легочных функциональных тестов (ЛФТ) были обнаружены у 40% больных ВЗК, бронхиальная гиперреактивность – у 45% [7, 9].

В книге известного американского анатома и эмбриолога Б.М. Пэттена «Эмбриология человека» (1959) отмечено эмбриональное родство пищеварительной и дыхательной систем: «Органы дыхания закладываются в виде выростов первичной кишки» [8].

С. Гилберт в фундаментальном труде «Биология развития» (1993) приводит схему формирования дыхательной системы из пищеварительной трубки [1].

В монографии «Иммунология легких» (1982) Маргарет Тернер-Уорвик отмечает, что легкие имеют общие признаки с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), так как образуются из выроста передней кишки [5].

Известно, что и кишечный, и бронхиальный эпителий имеют единое происхождение из энтодермы, являются однослойным цилиндрическим эпителием, включающим слизистые (бокаловидные) клетки. И тот, и другой контактируют с бактериями, вирусами и чужеродными антигенами. Воспалительные изменения, обнаруживаемые под бронхиальным эпителием, имеют сходство с теми изменениями, которые происходят в кишечнике у больных ВЗК [11].

Исходя из этого, можно предположить однонаправленность патологических изменений в пищеварительной и дыхательной трубках при развитии воспаления в кишечнике, а патофизиологическим обоснованием вовлечения легких в воспалительный процесс при ВЗК является общность происхождения легких и ЖКТ от примитивной передней кишки и сходство в структуре их тканей.

Патогенез бронхолегочных проявлений ВЗК до настоящего времени остается практически неизученным. «Перенос» воспалительного процесса из ЖКТ в легкие был предложен в качестве доказательства причинно-следственной связи между этими двумя системами.

Существует мнение, что именно системный иммунологически опосредованный феномен может быть «перенесен» из кишки в бронхолегочную систему («перенос» воспалительных медиаторов, циркулирующих антигенов, активированных иммунных клеток). Предполагается, что определенную роль может играть и общий дефект регуляции локального иммунного ответа, а также генерализованное нарушение проницаемости слизистых оболочек [9, 11].

Подтверждение тесной связи легких и кишечника отражено на молекулярном уровне: обнаружены молекулы сурфактантного протеина А (SP-A) в резецированных сегментах кишки у больных НЯК и БК, причем содержание SP-A в пораженных участках слизистой превосходило таковое в окружающей неповрежденной ткани. Учитывая, что SP-A является важной молекулой местной защиты легких от повреждающих факторов, авторы приходят к выводу о тесной взаимосвязи легких и кишечника, проявляющейся при иммунологической защите поврежденного органа [7]. Кроме того, установлено, что эпителий кишечника и дыхательных путей происходят из той же эмбриологической структуры – области передней кишки энтодермы, поэтому их анатомическое строение очень схоже с эпителием цилиндрического типа, бокаловидными и слизистыми клетками.

Лимфоидная ткань в подслизистом слое состоит из антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов, способных к высвобождению провоспалительных

цитокинов, и играет важную роль как во врожденной, так и в адаптивной иммунной защите как части барьерной функции органов дыхания и ЖКТ [26].

Сходство в патогенезе и факторах риска развития НЯК и легочной патологии объясняется различными факторами: генетическими, иммунологическими, экологическими, эмбриологическими (анатомическими) и др. Исследования геномных ассоциаций показали перекрытие областей генетической связи при астме, ВЗК и других аутоиммунных заболеваниях. Было обнаружено, что некоторые генные локусы, такие как DENND1B, SMAD3 и SLC22A4/5 (5q31/IBD5), связаны как с астмой, так и с БК, в то время как варианты генов *ORMDL3*, присутствующие при БК и НЯК, также были обнаружены при астме. Связь между полиморфизмом гена *NOD2* и развитием как БК, так и ХОБЛ подтверждает гипотезу об общей генетической восприимчивости. Белки *NOD2* распознают пептидогликановые компоненты бактериальной стенки, способствуя таким образом бактериальному распознаванию и активации путей иммунной защиты [19].

Дисбактериоз и несоответствующий иммунный ответ на кишечную микробиоту считаются ключевыми компонентами патофизиологического процесса при ВЗК. Аналогичным образом, иммунный ответ на микробиоту легких возникает при заболеваниях дыхательных путей, таких как бронхоэктазия. Нарушение регуляции протеазной активности присутствует как при ВЗК, так и при ХОБЛ, что обусловлено разрушением компонентов соединительной ткани и последующим процессом ремоделирования. Изменения в иммунной функции клетки может объяснить минимальное хроническое системное воспаление, которое присутствует при ВЗК, ХОБЛ, астме и бронхоэктазах.

Существует гипотеза, предполагающая, что отсутствие воздействия микроорганизмов в детстве способствует аномальным иммунным реакциям в более позднем возрасте, что также может являться общим фактором, связывающим астму, ВЗК и другие аутоиммунные состояния.

Симптомы поражения дыхательных путей могут предшествовать первым симптомам заболевания кишечника, но чаще всего они появляются у пациентов с длительной историей ВЗК. Респираторные симптомы могут сопровождать обострения ВЗК, но чаще всего они не параллельны обострениям и могут проявляться во время ремиссий или периодов покоя. Пациенты с поражением центральных дыхательных путей обычно сообщают о продуктивном или непродуктивном кашле, одышке, ограничениях физической нагрузки, гнойной мокроте, кровохарканье или боли в груди. Астма часто распознается и обычно начинается антиастизматическое лечение, без надлежащего контроля симптомов.

Многие авторы сообщают об аномальных результатах теста функции легких примерно у 40-60% пациентов с бессимптомным течением, при этом ограниченный поток воздуха в периферических дыхательных путях является наиболее распространенным паттерном [14, 26, 27].



Наиболее часто наблюдаемыми изменениями в тестах на легочную функцию являются уменьшение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/форсированная жизненная емкость (ФЖЕ) при потоке форсированного выдоха на 25-75%, а также коэффициент передачи для окиси углерода (DLCO). Было установлено, что степень выраженности наблюдаемых изменений в тестах на легочную функцию коррелирует с эндоскопической и клинической активностью у пациентов с НЯК и не зависит от эффекта курения [27].

Также сообщалось о бронхиальной обструкции, начиная от легкой степени и до тяжелой [17, 19, 21, 28]. В отдельных случаях пациенты с признаками и симптомами трахеобронхиального поражения могут иметь нормальную спирометрию [12]. В исследовании Louis et al. (1999) у 41% пациентов с ВЗК (по сравнению с 5% в контрольной группе) результат теста на метахолин был положительным [21]. Дробный выдыхаемый оксид азота (FeNO) часто повышен у пациентов с бессимптомным ВЗК [13, 30]. Наиболее вероятным объяснением этих результатов является скрытое воспаление бронхиального дерева.

Ajesh Goyal et al. (2017) сообщают о проведении проспективного исследования с участием 87 пациентов с НЯК с внекишечными проявлениями. У 27,5% из них имелись нарушения при аномальных дыхательных тестах; рестриктивные и обструктивные дефекты были обнаружены у 12 (50%), 11 (45,8%) и 1 (4,2%) пациента соответственно. Пациенты с измененными показателями дыхательных тестов чаще имели активную стадию заболевания. Авторы не отмечали взаимосвязи аномальных дыхательных тестов с возрастом, полом, длительностью заболевания, индексом массы тела, уровнями сывороточного альбумина и гемоглобина и другими внекишечными проявлениями (артрит/артралгия), а также лекарственными средствами, применяемыми для лечения НЯК.

Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с активным течением НЯК нарушается функция легких с преимущественным поражением мелких дыхательных путей. Активный НЯК чаще ассоциировался с аномальными дыхательными тестами, в отличие от ремиссии [10].

J.G. Douglas et al. (1989) проводили серийные оценки дыхательной функции у 44 пациентов с ВЗК. Тесты на легочную функцию проводились при первоначальной оценке и через 3 месяца, чтобы определить, было ли отклонение связано с изменением активности заболевания, лекарственной терапией или с признаками иммунологического нарушения. У 32% пациентов были отмечены нарушения дыхательной функции с аномальными дыхательными тестами, у 16% был пониженный коэффициент переноса газа, но эти отклонения не были связаны с активностью заболевания, лекарственной терапией или какой-либо иммунологической переменной. Повышение как функциональной остаточной емкости, так и остаточного объема было обнаружено у 20% пациентов при первоначальной оценке, однако большинство исследуемых были курильщиками [14].

Классическая форма малого заболевания дыхательных путей, сопровождающая ВЗК, — бронхоилит. При бронхоилите, связанном с НЯК, обнаружено негранулематозное воспаление. Около 20% пациентов с поражением легких имеют неактивное заболевание кишечника. Это наводит на мысль о возможности латентного бессимптомного течения воспаления легких в ходе НЯК, что затрудняет своевременную диагностику и начало лечения.

Лекарственное заболевание легких следует учитывать во всех случаях, когда у пациента с ВЗК развиваются симптомы, свидетельствующие о поражении легких. Сульфасалазин и мезаламин чаще всего ассоциировались с эозинофильной пневмонией, а также с плевральными выпотами и легочным фиброзом.

В обзоре по бронхолегочным проявлениям ВЗК H. Black et al. (2007) проанализировали 55 англоязычных источников литературы, содержащих сведения о респираторной патологии у больных с ВЗК. Авторы пришли к выводу, что при анализе

респираторных симптомов, КТ высокого разрешения и ЛФТ у больных ВЗК выявляется высокая распространенность БЛП [14]. При этом локальная «привязанность» респираторных расстройств была достаточно широкой — от гортани до плевры, однако наиболее частыми являлись бронхоэктазы. Высокая частота бронхоэктазов была обнаружена с помощью КТ высокого разрешения у 13 из 17 обследованных больных НЯК и БК в данном исследовании. К подобным результатам пришли в своих работах и другие исследователи. Бронхоэктазы чаще выявляются при НЯК, у некурящих больных и у женщин.

Бронхоэктазия, аномальное и необратимое расширение бронхов среднего размера, сопровождаемое хроническим бронхитом, являются наиболее распространенными зарегистрированными заболеваниями верхних дыхательных путей у пациентов с ВЗК. КТ грудной клетки может демонстрировать расширенные дыхательные пути или утолщение бронхиальной стенки.

БЛП у больных НЯК чаще всего диагностируется при целенаправленном анализе респираторных симптомов, исследовании функции внешнего дыхания и особенно при КТ высокого разрешения.

Методы визуализации КТ позволяют обнаружить поражение легких у пациентов с ВЗК без явных респираторных симптомов. Наиболее распространенными симптомами являются увеличенный внутренний диаметр бронхов, утолщение перибронхиальной стенки, захват воздуха или идентификация дыхательных путей на крайней периферии легкого. Нарушения легочной функции чаще всего проявляются обструктивной патологией мелких бронхов, которая может являться одним из факторов, предрасполагающих к развитию вторичных бронхоэктазов у больных с кашлем.

Существующие доказательства возникновения заболеваний дыхательных путей у пациентов с ВЗК подтверждаются популяционными исследованиями. У пациентов с ВЗК бронхоэктазия возникает в 22% симптоматических случаях, за ней следует хронический бронхит (20%) и гнойное заболевание дыхательных путей без бронхоэктазии [13]. Кроме того, данные популяционных эпидемиологических исследований указывают на связь с астмой, бронхитом и ХОБЛ. Большое совместное когортное исследование с участием более 8 тыс. пациентов с ВЗК показало, что астма является второй по частоте коморбидности после артрита как при БК, так и при НЯК [12]. Распространенность бронхита была также значительно увеличена у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровым контролем. Исследования выживаемости и причины смерти документируют значительное увеличение смертности от ХОБЛ среди пациентов с ВЗК [16]. Распространенность НЯК была значительно увеличена при всех исследованных заболеваниях дыхательных путей; распространенность БК была увеличена у пациентов с ХОБЛ и бронхоэктазией [20].

Исследование пациентов с ХОБЛ и их родственников первой степени, выявленных в национальном шведском регистре, показало повышенную распространенность как БК, так и НЯК среди пациентов и их братьев и сестер по сравнению с распространенностью ВЗК в контрольной группе [15]. Было установлено, что в более молодом возрасте диагноз ХОБЛ связан с более высокой распространенностью НЯК.

Ретроспективное когортное исследование, проведенное среди пациентов Квебека с астмой и ХОБЛ, показало значительно более высокую частоту возникновения как БК, так и НЯК у пациентов с ХОБЛ и повышенную частоту возникновения БК у пациентов с астмой по сравнению с частотой ВЗК в общей популяции (26). Аналогично в исследовании Hemminki K. (2010) были получены результаты, показывающие, что у пациентов с астмой частота БК значительно возросла во всех возрастных группах. Заболеваемость НЯК, хотя и не была значительно увеличена при рассмотрении всех возрастных групп, но была значительно увеличена у пациентов с диагнозом астма более 10 лет. У больных ХОБЛ заболеваемость как БК, так и НЯК была значительно увеличена по сравнению с общей популяцией всех возрастных групп. Последующее исследование

той же когорты пациентов с ХОБЛ показало, что новое ВЗК было связано с повышенным риском смертности от всех причин, а также от респираторных и пищеварительных причин [26].

Учитывая рост многочисленных сообщений в разных странах о выявлении у пациентов с ВЗК различной легочной патологии и противоречивость сведений о патогенезе, факторах риска, диагностического разнообразия легочных нозологий, необходимым является дальнейшее изучение этой проблемы и путей оптимизации лечения сочетанной патологии легких и НЯК.

## Литература

1. Гилберт С. Биология развития. — М.: Мир, 1993.
2. Дорофеев А.Э., Василенко И.В., Рассохина О.А. Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстого кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом//Гастроэнтерология. — 2013. — № 1 (47). — С. 80-84.
3. Золотова Н.А., Архива Х.М., Зайратьянц О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 162 (2). — С. 4-13.
4. Конович Е.А., Широких К.Е., Халиф И.Л., Шапина М.В. Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита//РЖГГК. — 2016. — № 1 (25). — С. 93-98.
5. Тернер-Уорвик М. Иммунология легких. — М.: Медицина, 1982.
6. Маркова А.А., Кашкина Е.И. Современные методы диагностики и оценки тяжести течения неспецифического язвенного колита// Вестник ТГУ. — 2012. — № 3 (17). — С. 915-919.
7. Михайлова З.Ф., Левченко С.В., Карагодина Ю.Я., Барин В.В. Поражения легких у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 3. — С. 54-59.
8. Пэттен Б.М. Эмбриология человека. — 1959. — 800 с. 9. Румянцев В.Г. Язвенный колит. — М.: МедИнформАгентство, 2009. — 420 с.
10. Adenis A., Colombel J.F., Lecouff e P. et al. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease//Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 678-682.
11. Ajesh Goyal, Uday C. Ghoshal, Alok Nath et al. Pulmonary function in patients with ulcerative colitis//JGH. — 2017. — Vol. 1 (1). — P. 32-37.
12. Ahmad R., Chaturvedi R., Olivares-Villagomez D. et al. Targeted colonic claudin-2 expression renders resistance to epithelial injury, induces immune suppression, and protects from colitis//Mucosal Immunol. — 2014. — № 7 (6) — P. 1340-1353.
13. Bernstein S.N., Blanchard D.F., Houston D.S. et al. The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease//Thrombus Chemost. — 2001. — Vol. 85. — P. 430-434.
14. Black H., Mendoza M., Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease//Chest. — 2007. — Vol. 131, № 2. — P. 524-532.
15. Cioffi M., Rosa A.D., Serao R. et al. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances//World J. Gastrointest Pathophysiol. — 2015. — Vol. 61. — P. 13-22.
16. Douglas J.G., MacDonald S.F., Leslie M.J. et al. Respiratory failure in inflammatory bowel diseases: does it depend on the activity of the disease?// Respir. Med. — 1989. — Vol. 83 (5). — P. 389-394.
17. Ekbohm A., Brandt L., Garnet F., Lofdal K.G., Egesten A. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD//Lung. — 2008. — Vol. 186 — P. 167-172.
18. Jussila Airi, Lauri Dzh. Virta, Eero Pukkala Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide registry study in Finland//J. Crohn's Colitis. — 2014. — Vol. 8 (9). — P. 1088-1096.
19. Johansson M.E., Sjoval H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease//Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 10 (6): 352-361.
20. Konig J., Wells J., Cani P. et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease//Clin Translat Gastroenterol. — 2016. — Vol. 7. — P. 196.
21. Louis E., Louis R., Shute J. et al. Bronchial eosinophilic infiltration in Crohn's disease in the absence of lung disease//Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — P. 660-666.
22. Lees C.W., Ali A., Thompson A.I. et al. The safety profile of anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 years of follow-up//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 286-297.
23. Raj A.A., Birring S.S., Green R. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease//Respir. Med. — 2008. — Vol. 102. — P. 780-785.
24. Sebastian Majewski, Wojciech Piotrowski Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease//Archives of Medical Science. — 2015. — Vol. 6 (11). — P. 1179-1188.
25. Songur N., Songur Y., Tuzun M. et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease//J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 37, № 4. — P. 292-298.
26. Vutcovici M., Brassard P., Bitton A. Inflammatory bowel disease and airway diseases//World J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 14; 22 (34). — P. 7735-7741.
27. Yilmaz A., Demirci N.Y., Hosgun D. et al. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease//World Journal of Gastroenterology: WJG. — 2010. — Vol. 16. — P. 4952-4958.
28. Zhang C., Liu L.W., Sun W.J. et al. Expressions of E-cadherin, p120ctn, b-catenin and NF-kB in ulcerative colitis//J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. — 2015. — № 35 (3). — P. 368-373.



# Синдром Рея — одна з імовірних причин високої смертності в умовах епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій

**Синдром Рея (СР) — це гострий патологічний стан у дітей та підлітків (частіше у віці 5-14 років) на тлі лікування гарячки вірусного походження препаратами, що містять ацетилсаліцилову кислоту (АСК), який характеризується швидко прогресуючою енцефалопатією з набряком головного мозку внаслідок фальмінантної печінковоклітинної недостатності (ПКН) на тлі жирової дистрофії печінки, що прогресує.**

Патологічний стан, що отримав назву синдрому Рея, вперше був описаний у 1963 р. австралійським патологоанатомом Ralph Douglas Kenneth Reye та співавт., які спостерігали в період з 1951 по 1962 рр. в одному з дитячих госпіталів Австралії 21 випадок захворювання дітей грипом В, який характеризувався гострою енцефалопатією в поєднанні з жировою дегенерацією внутрішніх органів [28]. Цей стан реєструвався у тих, хто приймав саліцилати. Пік захворюваності на СР припадав на вікову групу 5-14 років (медіана — 6 років, середній вік — 7 років), він рідко реєструвався у новонароджених і осіб старше 18 років [33]. СР з однаковою частотою зустрічався у хлопців і дівчат [9]. Випадки з ідентичними клінічними проявами були описані в літературі і раніше, однак після публікації R. Reye захворювання визнали нозологічною одиницею [9].

У 1990 р. провідні фахівці Центрів з контролю за захворюваністю (CDC) США в Атланті запропонували клінічне визначення СР — захворювання, що відповідає наступним критеріям:

1) гостра енцефалопатія незапального генезу, яка підтверджується клінічно:

- а) порушенням свідомості;
- б) цереброспінальна рідина містить менше 8 лейкоцитів/мкл та/або гістологічний зразок тканини підтверджує церебральний набряк без перивезикулярного або менінгеального запалення;

2) наявний стеатоз печінки, підтверджений:

- а) біопсією печінки або автопсією з характерними для СР даними або
- б) підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та/або вмісту аміаку в сироватці крові мінімум втричі;

3) немає інших обґрунтованих пояснень церебральних і печінкових змін [33].

Надалі було запропоновано епідеміологічне визначення СР — виникнення у період гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) незрозумілої незапальної енцефалопатії в поєднанні з однією або більшою кількістю наступних ознак: підвищення активності АлАТ, АсАТ мінімум втричі та/або зростання вмісту аміаку в сироватці крові та/або характерна жирова дистрофія печінки у дитини віком до 16 років, яка вживала АСК з антипіретичною метою [21]. На момент публікації специфічні тести на багаточисельні патологічні стани, що розвиваються в осіб з подібними до СР клінічними симптомами, не були доступними та їх виконання було неможливим.

Сьогодні прийнято виділяти класичний (АСК-асоційований), або ідіопатичний СР, і атипичний СР, або захворювання, подібне до СР, що розвивається у дітей із вродженими дефектами метаболізму (ВДМ) (табл. 1) [9].

Патогенез ідіопатичного СР складний і до кінця не вивчений [14]. Вважається, що в основі цього стану лежить генералізоване пошкодження мітохондрій внаслідок інгібування окиснювального фосфорилування і порушення окиснення жирних кислот (ЖК), яке розвивається у дітей із лихоманкою вірусного походження, при цьому простежується вірогідний

зв'язок із вживанням лікарських засобів, що містять АСК (> 80-90% випадків) [9, 14, 33]. Н.А. Дідковський відзначає, що СР розвивається у пацієнтів, які приймали АСК у терапевтичних дозах, внаслідок чого слід відрізнити такий стан від випадків передозування АСК [3]. В експериментах J.F. Glasgow (1999, 2001) було підтверджено, що не існує мінімальної дози АСК, яка могла б гарантувати відсутність розвитку СР [16, 17]. Автори підкреслюють, що прогноз при СР дуже серйозний, оскільки летальність вже на 1-й стадії становить 5%, у той час як на 3-й стадії — 50-60%, а на 5-й — 95% [3, 9, 14, 21, 33, 34].

Класичному СР зазвичай передують ГРВІ, найчастіше викликані вірусами грипу В або вітряної віспи, проте описані випадки виникнення СР також і на тлі інших вірусних інфекцій. А.Н. Осирко (2012) вказує на низку інфекційних захворювань, на тлі яких був описаний СР: грип А і В, паргрип, аденовірус, кір, герпетична група вірусів, у тому числі цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, поліомієліт, ентеровірусна інфекція [9].

Згідно з даними CDC у період з 1980 по 1997 рр., 93% пацієнтів мали принаймні одну ГРВІ впродовж 3 тижнів, що передували маніфестації СР: інфекції верхніх дихальних шляхів або грип (73%), вітряну віспу (21%), гастроентерит (14%), інші інфекційні захворювання з висипом на шкірі (5%) [14, 33]. Переважно виникнення СР пізною зимою та ранньою весною відповідає картині епідеміології збережених вище вірусних захворювань.

На зв'язок класичного СР із використанням АСК вказує чимало епідеміологічних досліджень [14, 21, 33]. У 1980 р. опублікована доповідь CDC, де показаний статистично достовірний зв'язок між використанням АСК і розвитком СР після епідемічного спалаху грипу А у дітей шкільного віку [29].

Після того як у 1980 р. були внесені застереження в інструкції із застосування АСК, після широкого сповіщення про те, що препарат не повинен застосовуватися у дітей у період ГРВІ, призвели до зниження частоти виникнення СР у дітей. Статистичні дані з США досить яскраво характеризують ситуацію [29]. Національний моніторинг СР у США почався в 1973 р., пік захворюваності припав на 1979-1980 рр. і становив 555 випадків. Аналіз повідомлень про випадки СР, що надійшли до Національного центру, показав, що за період з 1980 по 1997 рр. було зареєстровано 1207 випадків СР у дітей до 18 років (0,15-0,88 випадку на 100 тис. дітей на рік). У 1985 та 1986 рр. реєстрували в середньому 100 випадків на рік, у 1987-1993 рр. — 36 на рік (0,03-0,06 випадків на 100 тис. дітей), з 1994 р. — близько 2 випадків на рік [33]. У більшості пацієнтів (82%) при дослідженні в перші 48 годин після госпіталізації в сироватці крові були визначені саліцилати [29, 33].

У Великобританії з 1981 по 1996 рр. описано 597 випадків СР. Захворюваність знизилася з 0,63 на 100 тис. дітей до 12 років у 1983-1984 рр. до 0,11 на 100 тис. у 1990-1991 рр. (p<0,05). З 597 випадків 155 були пізніше рекласифіковані, 76 дітей мали вроджені дефекти метаболізму [14].

На підставі клінічних спостережень і вивчення моделей на тваринах було введено уяву різноманітних ферментів мітохондрій у патогенезі СР. J.A. Gosalakal (2008) розглядає дефекти окиснення ЖК як патогенетичне підґрунтя розвитку захворювання, подібного до СР [18].

**Порушення β-окиснення довголанцюгових жирних кислот.** Після всмоктування АСК у системний кровообіг метаболізм саліцилатів здійснюється в мітохондріях і ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів із утворенням активних метаболітів гідроксигіурату та гентісату (вони структурно схожі із субстратами для 3-гідроксиацил-КоА дегідрогенази). У дослідженні J.F. Glasgow (1999) на культурі фібробластів продемонстрована здатність продуктів розпаду АСК — гідроксигіурату та гентісату — пригнічувати процес β-окиснення довголанцюгових ЖК як *in vivo* у пацієнтів, що перенесли СР, так і в контрольній культурі клітин [16]. При цьому клітини пацієнтів із СР були більш чутливі до такої дії (інгібування β-окиснення ЖК відбувалося при нижчих концентраціях саліцилатів, ніж у контролі) [16]. Дослідження J.F. Glasgow (2001) показало, що інгібування окиснювального фосфорилування і β-окиснення довголанцюгових ЖК призводить до їх накопичення в тканині печінки із формуванням мікроевезикулярного стеатозу гепатоцитів (МС) [17]. Накопичення в мітохондріях ефірів ацетил-КоА сприяє руйнуванню вільного КоА і підсилює порушення окиснювальних процесів у мітохондріях [17].

На думку А.Н. Осирко (2012), поряд із порушенням β-окиснення ЖК зниження рівня вільного ацетил-КоА

призводить до порушення активності піруваткарбоксилази — мітохондріального ферменту, який бере участь у гліколизі, що клінічно може проявитися гіпоглікемією [9]. У пацієнтів із СР у циклі трикарбонних кислот можна спостерігати зниження активності малат- і сукцинат-дегідрогенази, у каскаді дихального ланцюга — зменшення активності цитохромоксидази [7].

**Порушення в орнітиновому циклі синтезу сечовини.** Розглядаються два можливих механізми впливу АСК на тлі вірусного ендотоксикозу на біохімічні перетворення в орнітиновому циклі біосинтезу сечовини:

1) блокування на стадії орнітинкарбамоїлтрансферази, викликане зменшенням або відсутністю ферментативної активності, що спостерігається при спадковому типі СР;

2) селективне пошкодження мембран і ферментів мітохондрій, які беруть участь у метаболізмі аміаку (карбамоїлфосфатсинтази I, орнітинкарбамоїлтрансферази), що характерно для набутого типу цього синдрому [7].

**Встановлено, що віруси грипу та інших ГРВІ знижують активність карбамоїлфосфатсинтази I. Порушення циклу синтезу сечовини призводять до підвищення концентрації аміаку, глутаміну та аланіну в сироватці крові. Гіперамоніємія супроводжується появою таких симптомів: нудота, неодноразове блювання, запаморочення, судоми, втрата свідомості, набряк мозку [7].**

**Синтез піримідинових нуклеотидів.** При порушенні активності орнітинкарбамоїлтрансферази (описаному при СР) мітохондрії не здатні утилізувати карбамоїлфосфат. Він надходить у цитозоль, де використовується як субстрат для синтезу піримідинових нуклеотидів (внаслідок активації карбамоїлфосфатсинтази II), що призводить до накопичення оротату, уридину та урацилу і виведенню їх із сечю. Розвивається вторинна оротова ацидурия (як при спадковій недостатності орнітинкарбамоїлтрансферази) [7].

**Передбачувані механізми порушення β-окиснення ліпідів при СР.** Віруси є екзогенними пірогенами, які при потрапленні в організм стимулюють вироблення клітинами імунної системи ендогенних пірогенів, найбільш значущими з яких є інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6, фактор некрозу пухлин α (TNF-α) [3]. Дослідження J.F. Glasgow (2001) виявило, що TNF-α безпосередньо здатний пригнічувати окиснювальне фосфорилування, а на тлі прийому АСК можливе зростання рівня TNF-α у сироватці крові хворих на вірусні інфекції [17].

**Клініка.** Класичний СР розвивається у дітей старше 5 років, зазвичай асоціюється з вірусним продромом та прийомом АСК у терапевтичних дозах, має двофазний перебіг [3]. Клінічні прояви СР з'являються після попередньої вірусної інфекції і латентного періоду від 12 год до 3 тижнів (у середньому 3 доби), у випадку вітряної віспи — на 4-5-й день висипання. Захворювання маніфестує з раптовою нудотою і блюванням, яке, зазвичай, повторюється. Блювання — це кардинальна клінічна діагностична ознака СР [9]. Потім швидко, упродовж 24-48 год після нападу блювання, змінюється поведінка дитини, з'являються неврологічні розлади (психомоторне збудження, дратівливість, апатія, сонливість). Неврологічні розлади швидко прогресують [11]. Спостерігається зміна свідомості — від легкої загальмованості до глибокої коми. Тривалість коматозного стану варіабельна, в типових випадках зберігається упродовж 24-96 год. Але деякі діти можуть залишатися без свідомості упродовж кількох тижнів. Характерним також є те, що на тлі ГРВІ стан дитини різко погіршується, наростає задишка, відбувається зупинка дихання [11]. У біохімічному аналізі крові спостерігається підвищення активності АлАТ і АсАТ (у 3-20 разів вище норми) при нормальній концентрації білірубіну. Безсумнівною ознакою СР є підвищення вмісту аміаку в крові. Хоча чіткої кореляції між цим показником і наслідком СР не відзначається, вміст у крові аміаку вище 205 мкмоль/л (350 мкг/дл) асоціюється з несприятливим прогнозом відносно життя. При СР також підвищується активність креатинфосфокінази (КФК), до того ж це стосується і ММ-фракції (м'язовий ізофермент, що знаходиться в скелетних м'язах) та МВ-фракції (серцевий ізофермент, змінюється при пошкодженні клітин міокарду), але не ВВ-фракції (мозковий ізофермент, що відображає патологію клітин головного мозку). Суттєвим симптомом СР слід вважати гіпоглікемію. Встановлено, що вона спостерігається у 40% хворих дітей, зазвичай молодших 5 років (найчастіше у дітей 1-2 років) [36].

Вміст електролітів сироватки крові залишається нормальним або змінюється, відображаючи ступінь дегідратації, зумовленої блюванням. Активність амілази в крові підвищується на 4% у дітей із СР, що пов'язано із залученням у патологічний процес підшлункової залози [9].

У більшості випадків має місце порушення згортання крові (подовження протромбінового часу та активованого

Група	Можливі причини
Порушення транспорту або мітохондріального β-окиснення жирних кислот	первинний (системний) дефіцит карнітину дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази дефіцит 3-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-ліази дефіцит 3-метилкротоніл-КоА-карбоксилази дефіцит 3-метилглутаконіл-КоА-гідратази та ін.
Порушення біоенергетичних процесів (цикл Кребса), тканинного дихання та окиснювального фосфорилування в мітохондріях	мутації генів, відповідальних за мітохондріальні білки: синдроми Кернса — Сейра, Лея MELAS (мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, лактатацидоз, інсультподібні напади) MERRF (мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, розірвані червоні фібрили) NARP (нейропатія, атаксія, пігментний ретиніт), лактатацидоз та інші види мітохондріальної міопатії
Порушення обміну органічних кислот та амінокислот	недостатність ферментів, які задіяні на різних етапах перетворення карбонового ланцюга окси- та кетокислот: лейциноз, тирозинемія I і II типів, глутарова ацидемія I типу, пропіонова, метилмалонова, ізовалеріанова ацидемії, множинний карбоксилазний дефіцит та ін.
Порушення в орнітиновому циклі синтезу сечовини	дефекти ферментів: орнітинкарбамоїлтрансферази, карбамоїлфосфатсинтази



часткового тромбластинового часу) як результату зниження синтезу та вмісту в крові I, II, V, VII, IX і X факторів згортання. Параметри загального аналізу крові або залишаються в межах норми, або може спостерігатися зниження гемоглобіну і кількості еритроцитів. Кількість лейкоцитів також може бути підвищена на тлі стресу або метаболічного ацидозу.

Після встановлення діагнозу СР слід визначити клінічну стадію захворювання (табл. 2), що може мати прогностичне значення і допомогти визначити необхідний ступінь терапевтичного втручання. F.H.Jr. Lovejoy (1974) початково описав 1-5 клінічні стадії [24], а E.S. Nugwitz (1989) модифікував цей опис, включивши доклінічну стадію (стадію 0) [20]; у подальшому CDC додав стадію 6 [36]. Характеристика стадій наведена у таблиці 2.

Летальність на 1-й стадії становить 5%, на 3-й — 50-60%, на 5-й — 95%.

Атиповий СР проявляється подібно до класичного, але реєструється у дітей до 5 років і асоціюється із ВДМ (окиснення ЖК, обмін органічних кислот і амінокислот, ферментів орнітинового циклу синтезу сечовини) (див. табл. 1) [18]. На момент опису в літературі перших випадків СР були описані багато ВДМ. У ретроспективному дослідженні пацієнтів, що вижили, із СР в анамнезі, встановлено, що більшість із них мали ВДМ [18]. З огляду на значні перехресненні між двома типами СР, на думку J.A. Gosalakal (2008), пацієнти з атиповим СР (СР-подібним захворюванням) після одужання повинні бути обстежені в медико-генетичному центрі для виключення ВДМ [18].

**Діагностика.** Діагноз СР у дітей встановлюється на підставі анамнезу (ГРВІ та вживання засобів, що містять АСК), клінічних (енцефалопатія незапального генезу і стеатоз печінки) і лабораторних (підвищення активності АЛАТ, АсАТ, концентрації аміаку в сироватці крові при нормальній концентрації білірубіну, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз та ін.) даних. У загальному аналізі крові спостерігається різке зниження гемоглобіну і кількості еритроцитів у периферичній крові, наростання лейкоцитозу в динаміці, а також збільшення кількості нейтрофілів і ШОЕ [11].

У тих випадках, коли клінічні і лабораторні дані не дозволяють з певністю провести диференційну діагностику, вирішальне значення набуває біопсія печінки [36]. При СР макроскопічно печінка збільшена, гістологічне дослідження виявляє дифузну дрібнокраплинну жирову дистрофію гепатоцитів, особливо по периферії часточок, зникнення депонованого глікогену, тобто характерна наявність стеатозу за відсутності некрозу і запальних клітинних інфільтратів. При електронній мікроскопії відзначається розширення ендоплазматичного ретикулулу і набухання мітохондрій гепатоцитів, багато пероксисом [36].

Стадія	Прояви
0	Клінічні прояви відсутні. У біохімічному аналізі крові й у біопатії печінки наявні зміни, характерні для СР
1	Млявість, сонливість, блювання, уповільнення хвиль на ЕЕГ і нормальний рівень аміаку в сироватці крові
2	Дезорієнтація, занепокоєння, марення, агресивність, гіпервентиляція, тахікардія, розширення зіниць зі сповільненою реакцією на світло, гіперрефлексія, патологічний рефлекс Бабінського, адекватна відповідь на стимули, більш виражене уповільнення ритмів на ЕЕГ, підвищений вміст аміаку в сироватці крові
3	Коматозний стан, декортикальна ригідність, неадекватна реакція на подразники, чутливість знижена, зіничний рефлекс збережений, прогресують порушення окулоорухового нерва, інтактні зіничні і окуловестибулярні рефлекси, на ЕЕГ повільні δ-хвилі з високим вольтажем, мінімальна дисфункція печінки, ПКН I ступеня
4	Глибока кома, декортикальна ригідність, фіксовані й розширені зіничі, втрата окуловестибулярних рефлексів. На ЕЕГ δ-хвилі зі зниженням вольтажу, істотні порушення функцій печінки, ПКН II ступеня
5	Судоми, втрата м'язового тону та глибоких сухожильних рефлексів, відсутня реакція зіниць, відсутність спонтанного дихання, ізолінія на ЕЕГ, печінково-клітинна недостатність III-IV ступеня
6	Пацієнти, які не можуть бути класифіковані, оскільки на момент надходження вони отримували медикаменти, що змінюють рівень свідомості

Лікарські засоби	Токсини
Ацетамінофен	Гербициди Гіпогліцин А з плодів аки (ямайська блювотна хвороба)
Тетрациклін із вичерпаним терміном придатності	Інсектициди Афлатоксин В, токсичний метаболіт <i>Aspergillus flavus</i> із зерен і горіхів (енцефалопатія Udorn)
Вальпроєва кислота	Фарби і розчинники Глікозиди – атрактолізид і дітерпеноїди – з екстракту рослини <i>Callilepis laeugola</i> (отруєння)
Зидовудин, диданозин	Гепатотоксичні гриби
Похідні феногіазину	

Морфологічні зміни в ЦНС нагадують ураження при гострих енцефалопатіях (набряк астроцитів і дегенерація нейронів за відсутності запальних змін). Жирова дистрофія легкого ступеня виявляється в інших внутрішніх органах (міокарді, підшлунковій залозі, іноді в епітеліальних клітинах проксимальних ниркових каналців) [36].

**Диференційна діагностика.** Прояви СР не унікальні, вони можуть спостерігатися також під час інших станів. Оскільки тести, специфічні для СР, відсутні, то діагноз СР має бути діагнозом виключення. Диференційна діагностика включає вірусні інфекції нейротропної дії, нейроім'язові захворювання, побічні ефекти від прийому ліків, які мають гепатотоксичну дію, здатність викликати енцефалопатію, та вплив токсинів (табл. 3) [36].

**Прогноз.** Серед найбільш тяжких ускладнень, що розвиваються на тлі ГРВІ, слід зазначити ДВЗ-синдром та СР (60,7%) [11], у яких несприятливими прогностичними ознаками є:

- 1) швидке наростання симптомів перших трьох клінічних стадій;
  - 2) виникнення судом вже на 3-й стадії захворювання;
  - 3) вихідний рівень аміаку вище 205 мкмоль/л (350 мкг/дл);
  - 4) протромбіновий час перевищує референтні значення;
  - 5) збільшення тиску спинномозкової рідини на 3-й стадії.
- Причиною смерті при СР найчастіше є набряк мозку, рідше – дисфункція міокарду, дихальна недостатність, шлунково-кишкова кровотеча або сепсис. Хоча в нирках часто виявляються патологічні зміни, ниркова недостатність є рідкісним ускладненням. Зміни обмежуються нирковими

каналляями і мають зворотний характер. Е.А. Халупко розглядає СР в основному як патологоанатомічний діагноз [11]. При аутопсії виявляється низка змін з боку внутрішніх органів: ураження респіраторної системи (85,7%), жирова дистрофія печінки (78,5%), гіпоплазія наднирників (75,0%), ураження шлунково-кишкового тракту (64,3%) [11].

Серед причин смерті, згідно з патологоанатомічним висновком, найбільш часто є набряк мозку (75,0%), ДВЗ-синдром (71,4%), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) із некардіогенним набряком легенів (10,7%), гостра ниркова недостатність (10,7%), а також інфекційно-токсичний шок (7,1%) [11].

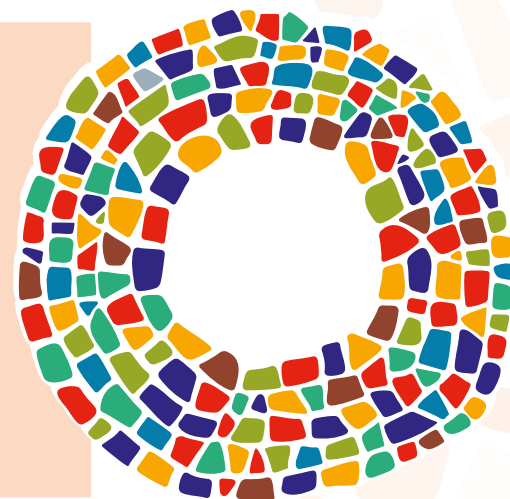
**Обговорення дискусійних питань.** В останні роки спостерігається чітка тенденція до зростання кількості медикаментозних уражень внаслідок наростаючої експансії фармацевтичного ринку. Так, в Японії за 30 років констатовано зростання частоти випадків гепатотоксичності при використанні лікарських засобів в 11 разів [4].

На думку Н.У. Marschall (2007), причиною розвитку таких уражень печінки можуть бути більше 1200 препаратів, приблизно 200 з яких є потенційно гепатотоксичними [26]. За даними фармакоепідеміологічного дослідження J.G. Stine (2016), гострі медикаментозні ураження печінки найчастіше розвиваються на тлі застосування НПЗП, антимікробних

Продовження на стор. 12.

# ТІВОРТІН®

## оздоровлення судин печінки та зниження рівня аміаку в крові



# РОКІВ

## СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тивортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.  
Далі Тивортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тивортін® р-н для інфузії. Лікарська форма: р-н для інфузії у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тивортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містить 1-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспартинової — 0,43 г). Білково-лінійні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця (хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії, станів після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетичної ангіопатії). Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ЛІКОВИЙ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, фебріл у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Сильне застосування амінофліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спиролактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із іопентолом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тивортін® р-н для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель/хв за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв. Дозова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тивортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-6 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3-6 разів/добу. При гіпокісії та астенічних станах — 5 мл 4-8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

\*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.  
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com





О.С. Хухліна, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## Синдром Рея — одна з імовірних причин високої смертності в умовах епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій

Продовження. Початок на стор. 10.

препаратів (антипротозойних, антибіотиків, протигрибкових) і ліків, які впливають на ЦНС, що зумовлено не тільки їх потенційною гепатотоксичністю, а й широким застосуванням [32].

Низка дослідників — Т.Д. Звягинцева (2014) [4], Н.У. Marschall (2007) [26], J.G. Stine (2016) [32], В.Т. Івашкин (2009) [5], А.О. Буєверов (2009) [2] — стверджують, що 40% усіх випадків гострих гепатитів у пацієнтів старше 40 років і 13-25% випадків розвитку фульмінантної печінкової недостатності зумовлені гепатотоксичністю ліків.

Т.Д. Звягинцева (2014) вважає, що лікарське ураження печінки найбільш часто розвивається у дітей до 3 років і у дорослих старше 40 років, коли зростає сприйнятливість до гепатотоксичної дії ліків, що пов'язано з віковим зменшенням маси паренхіми печінки й інтенсивності печінкового кровотоку [4]. Молоді люди більш чутливі до АСК і вальпроєвої кислоти, особи похилого віку — до ізоніазиду, парацетамолу [4].

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є групою лікарських засобів широкого вжитку в клінічній практиці, які відпущаються без рецепта лікаря. Більше 30 млн людей у світі щодня приймають НПЗП, серед стаціонарних хворих — близько 20% [3].**

Велика «популярність» НПЗП пояснюється тим, що вони мають протизапальну, анагетичну та жарознижувальну дію і полегшують стан хворих із відповідними симптомами (запалення, біль, лихоманка), які супроводжують чисельні захворювання.

АСК є найстарішим препаратом із групи НПЗП. В основі механізму дії АСК лежить пригнічення синтезу простагландинів із арахідонової кислоти шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (простагландинсинтетази) [3]. АСК має виражену селективність відносно ЦОГ-1 (ізофермент циклооксигенази), що зумовлює багато побічних ефектів АСК [3]. Фармакодинаміка АСК залежить від добової дози:

- малі дози (до 325 мг) гальмують агрегацію тромбоцитів (антиагрегаційна дія);
- середні дози (0,5-2 г) справляють анагетичну та жарознижувальну дію;
- великі дози (4-6 г) мають протизапальний ефект.

J.F. Glasgow (1999, 2001) підтвердив, що не існує мінімальної дози АСК, яка могла б гарантувати відсутність ризику розвитку СР [16, 17]. Ризик виникнення цього небезпечного ускладнення став підставою для прийняття обмежувальних заходів із використання АСК у педіатричній практиці в більшості країн світу. З огляду на відсутність мінімальної безпечної дози АСК, швидке прогресування неврологічної симптоматики, відсутність чітких предикторів розвитку СР (виникнення СР у пацієнтів з асимптомними дефектами мітохондріальних ферментів) і високий рівень смертності, АСК і препарати, що її містять, не повинні призначатися (перорально чи ректально) дітям і підліткам, які хворіють на вітряну віспу, грип або інші ГРВІ чи знаходяться в стадії одужання після ГРВІ. На жаль, не всі виробники АСК у нашій країні переглянули інструкції із застосування цього препарату і вказують на ймовірність розвитку СР.

A. Giollo (2020) наголошує, що поки невідомо, яким може бути лікування НПЗП для пацієнтів із COVID-19 — шкідливим чи безпечним [15]. Однак слід зазначити, що у хворих на ГРВІ, асоційовану з COVID-19, на практиці в сезон зими-весни 2020 р. мало місце широке застосування НПЗП з антипіретичною метою (переважно ібупрофен) в осіб різних вікових груп. Значна кількість пацієнтів літнього віку, хворих на різні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) — стенокардію, постінфарктний кардіосклероз, постійно вживали кардіологічні дози АСК з антиагрегаційною метою.

**Не можна заперечити той факт, що серед осіб похилого та старечого віку, інфікованих COVID-19, більшість з яких приймали АСК (75-325 мг), була зафіксована максимальна частота летальних випадків від ускладнень (близько 15%). Аналіз структури випадків смерті від ГРДС та негоспітальної (двобічної субтотальної, тотальної) пневмонії з тяжким перебігом (4 група) на тлі COVID-19 вказує на високу частоту коморбідної патології, зокрема цукрового діабету 2 типу, ожиріння та метаболічного синдрому (МС).**

Як відомо, зазначені захворювання і глобально (синдром інсулінорезистентності) є найчастішими причинами розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), а саме неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту (НАСГ). МС та уражені стеатозом гепатоцити внаслідок НАЖХП, на нашу думку, при захворюванні на грип А, В, інші ГРВІ та COVID-19 за мінімальних токсичних

впливів АСК чи інших НПЗП могли сприяти фульмінантному перебігу СР із летальним наслідком. На наш погляд, фонові ЖХП й індукований АСК СР за таких умов формують вкрай важку фульмінантну форму НАСГ із розвитком ПКН та печінкової енцефалопатії. Тяжкість перебігу захворювання, високий рівень летальності підтверджують актуальність проблеми і необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

A. Giollo (2020) широко застосовує НПЗП для лікування ревматоїдного артриту та анкілозуючого спондиліту, однак вважає, що важливо розповсюджувати інформацію про застосування НПЗП у клінічних дослідженнях та веденні пацієнтів із COVID-19, оскільки були попередження щодо наслідків вживання цих препаратів на постійній основі [15]. ВООЗ стверджує, що немає жодних доказів підвищеного ризику смерті при застосуванні НПЗП при COVID-19. Поки не будуть представлені докази за чи проти, A. Giollo (2020) рекомендує пацієнтам із артритами та супутнім COVID-19 не припиняти застосування НПЗП, які вони вже приймають за звичайною схемою, оскільки ібупрофен знижує вміст ІЛ-6 у тканинах людини та мокротинні [15]. Отже, питання залишається відкритим і подальше вивчення проблеми вкрай необхідне.

T. Hongo (2019) описує випадок СР у жінки 56 років, індукований грипом А та вживанням ібупрофену [19]. Автор вважає, що ібупрофен може бути фактором ризику розвитку СР, незважаючи на низький рівень його гепатотоксичності [19]. H. Norman (2014) також вважає, що ібупрофен може спричинити тяжке ураження печінки у дітей і наголошує, що НПЗП у таких пацієнтів слід застосовувати з обережністю [22].

V.G. Magrum (2020) стверджує, що для дорослого населення кількість звітів у літературі щодо СР є мізерною [25]. T. Hongo (2019) зазначає, що СР у дорослих може бути більш поширеним, ніж вважалось раніше, однак прогноз СР у дорослих сприятливий порівняно з таким у дітей [19]. Віковий ценз щодо розвитку СР лише у дітей також підпадає під сумнів у роботах таких авторів: J.A. Nesbitt (1988) — випадок СР у 40-річної жінки при вживанні АСК при ГРВІ [27], A. Selves (2013) — СР у чоловіка 19 років [30], A. Link (2012) — СР у жінки 21 року [22], J.A. Tihista-Jimenez (2002) — СР у чоловіка 33 років [35], V.G. Magrum (2020) — повторний СР у чоловіка 48 років на низьку дозу АСК із СР в анамнезі під час терапії аспірином у дитинстві [25].

**P. Little нещодавно повідомив, що НПЗП, зокрема ібупрофен, АСК, диклофенак і напроксен, у хворих на коронавірусну інфекцію можуть сприяти розвитку тяжких ускладнень із летальним наслідком [23]. Такого висновку вчений дійшов на підставі метааналізу результатів спостережень практичних лікарів та науковців під час епідемії COVID-19 у 2020 р. в Європі, які переконалися, що НПЗП (у т.ч. кардіологічні дози АСК) створюють в організмі інфікованих сприятливе середовище для коронавірусу, знижують реактивність імунної системи, гальмують опірність організму до вірусних та бактеріальних інфекцій, що сприяє ураженню альвеол та гіпоксії [23]. Вірусологи також рекомендують не використовувати під час лікування ГРВІ парацетамол через істотну гепатотоксичну дію препарату. З основ фармакології та клінічної фармакології відома доведена гепатотоксична, нефротоксична та ulcerогенна дія НПЗП, здатність поглиблювати явища ендо- та екзотоксикозу, індукувати фіброзування печінки [23].**

Група селективних та специфічних (високоселективних) інгібіторів ЦОГ-2 додатково має кардіотоксичну дію, здатність сприяти гіперкоагуляційному синдрому та підвищеному ризику серцево-судинних подій. Враховуючи останній факт, за умов характерного зростання вмісту D-димеру в крові хворих на COVID-19, призначення НПЗП на тлі вірусної інтоксикації та активації калікреїн-кінінової системи запускає гіперкоагуляційну фазу ДВЗ-синдрому або фульмінантний ГРДС і є, на нашу думку, однією з причин розвитку тяжких ускладнень та високого рівня смертності від COVID-19.

Враховуючи високу частоту призначення АСК особам літнього віку в світі, згідно з рекомендованими міжнародними протоколами ведення пацієнтів із ІХС із антиагрегаційною метою, високий рівень смертності серед жителів країн Європи (особливо Італії, Великобританії) та США у період епідемії COVID-19, переважно осіб похилого та старечого віку, не виключено, зумовлений саме розвитком СР із типовими або атипичними симптомами.

Лікування. Ведення пацієнтів включає заходи, спрямовані на зменшення набряку мозку, метаболічних порушень, коагулопатії та ін. Специфічних ліків для лікування СР не існує, тому надзвичайно велику роль відіграє раннє виявлення і своєчасна детоксикація. Єдиною можливістю врятувати хворого є підтримка життєвих функцій до того часу, поки частково не відновляться функції печінки. Однак у цілому шанси хворого на виживання визначаються не лікуванням, а інтенсивністю ураження печінки [11].

Пріоритетними напрямками в лікуванні СР, на нашу думку, є активна детоксикація (інфузійна терапія препаратами на основі багатоатомних спиртів — сорбілакту, реосорбілакту, ксилату) і метаболічна терапія, спрямована на усунення проявів пошкодження печінки (стеатозу, цитолізу гепатоцитів), ПКН (гіперамоніємія, гіпоальбумінемія) за допомогою гепатопротекторів гіпоамоніємічної дії, донаторів монооксиду нітрогену (NO) (L-аргініну: тівортину, тіворелю), які мають здатність покращувати мікроциркуляцію, справляти антиагрегаційний, антиоксидантний, антигіпоксантний, гепатопротекторний ефекти; відновлення процесів окиснювально-фосфорильовання, β-окиснення жирних кислот і активне лікування набряку головного мозку.

З метою попередження розвитку СР у хворих на ГРВІ, особливо в осіб літнього віку, слід заборонити таким пацієнтам вживання НПЗП будь-якої групи, хворим на ІХС замінити вживання АСК на клопидогрел або інший сучасний антиагрегант, здійснювати активну детоксикацію організму, покращувати процеси мікроциркуляції та підсилювати антиоксидантний статус. З огляду на це, краще використовувати препарат тіворель (Тівор-Л, «Юрія-Фарм»), що містить 42 мг/мл аргініну гідрохлориду та 20 мг/мл левокарнітину [6]. Аргінін чинить гепатопротекторну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, процесів фібринолізу [13]. Гіпоамоніємічний ефект препарату реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Аргінін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах [31]. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії, сприяючи вазодилатації, зменшує активацію й адгезію тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи утворенню тромбів, атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, асиметричного диметиларгініну, який є стимулятором оксидативного стресу [10]. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги [13].

Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонних тіл [1]. Левокарнітин необхідний для транспортування довголанцюгових ЖК у мітохондрії для їх подальшого β-окиснення й утворення енергії [12]. Вивільняючи коензим-А зі складних тіоефірів, левокарнітин посилює окиснення вуглеводів у циклі Кребса, стимулює активність піруватдегідрогенази, а в скелетних м'язах — окиснення амінокислот із розгалуженим ланцюгом [10]. Підтверджено позитивну дію левокарнітину у випадку індукованих кардіальних розладів: гостра та хронічна ішемія, серцева недостатність, медикаментозна кардіотоксичність. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно по 100 мл розчину 5-7 днів [12].

**Тівортин® («Юрія-Фарм») — розчин для інфузій, що містить аргініну гідрохлорид 42 мг/мл, та Тівортин® аспартат — розчин пероральний 200 мг/мл, що містить L-аргініну аспартат 200 мг/мл, — це препарати, рекомендовані для попередження розвитку СР у хворих на ГРВІ із маніфестними симптомами ендогенної інтоксикації, гіпертермії на тлі наявної НАЖХП або захворювань печінки іншої етіології (вірусні В, С, аутоімунні, алкогольні тощо) із проявами ПКН, гіперамоніємії, а також особам літнього віку в період респіраторних інфекцій за наявності тривалого вживання АСК або інших НПЗП, із високим ризиком розвитку ГРДС або негоспітальної пневмонії [1, 8, 12].**

**Висновки.** З огляду на відсутність даних про мінімальну безпечну дозу АСК та інших НПЗП, швидке прогресування неврологічної симптоматики, відсутність чітких предикторів розвитку СР і високий рівень летальності за відсутності ранньої адекватної інтенсивної терапії, хочеться ще раз нагадати про категоричну заборону на використання АСК у дітей та підлітків, а також потребу в обережному, контрольованому лікарем застосуванні НПЗП в осіб літнього віку на тлі лихоманки вірусного походження, особливо за наявності НАЖХП або будь-якого іншого хронічного запального захворювання печінки. Для профілактики та в комплексній терапії СР слід вживати засоби цитопротекторної, гіпоамоніємічної, антиоксидантної, антигіпоксантної дії, зокрема такі, що містять L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат.

Список літератури знаходиться в редакції.





В.М. Чернова, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# Рідкісні спадкові захворювання: фокус на печінку

У клінічній практиці сімейний лікар іноді стикається з рідкісними захворюваннями, тобто такими, що зустрічаються у невеликій порівняно із загальною чисельністю населення кількості осіб. Так, у Європі до рідкісних належать захворювання, що мають поширеність 1:2000 і рідше. В Україні рідкісними вважають захворювання з поширеністю не більше 10 на 100 тис. населення, тобто 1 пацієнт на 10 тис. населення. Однак ця цифра умовна, оскільки для різних захворювань вона може з часом змінюватися у зв'язку з появою нових даних або залежно від географічного положення та складу популяції. До рідкісних належать майже всі генетично зумовлені захворювання. Проте серед рідкісних є також хвороби інфекційного, аутоімунного або токсичного походження. У цілому причини виникнення більшості рідкісних захворювань на сьогодні залишаються невідомими. Значимість рідкісних захворювань визначається не тільки великою кількістю людей, що від них страждають, а й високою вартістю лікарських засобів для патогенетичної терапії тих із них, для яких існує лікування. Соціальна значущість рідкісних захворювань полягає ще і в тому, що для більшості з них не розроблені лікарські препарати, які дозволяють впливати на причину захворювання, і для багатьох пацієнтів лікування обмежується тільки симптоматичною терапією. При деяких рідкісних захворюваннях із вираженими порушеннями метаболізму летальність сягає високих показників, і частина пацієнтів із такими порушеннями не доживає до повноліття. У багатьох випадках нетипова клінічна картина, недостатня обізнаність лікарів із проявами цих захворювань, труднощі належного лабораторного тестування призводять до пізньої діагностики рідкісних захворювань і їх неправильного лікування.

Серед рідкісних захворювань особливе місце посідають рідкісні хвороби печінки, оскільки вони є тяжкими хронічними захворюваннями, які супроводжуються загрозливими для життя проявами. Симптоми можуть виникати з народження або в дитячому віці. Водночас понад 50% рідкісних захворювань печінки проявляються вже в дорослому віці. Для більшості з них не розроблено ефективного лікування, проте існують методи, що дозволяють поліпшити якість і тривалість життя пацієнтів.

Прикладом рідкісного захворювання печінки є спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, для якого характерне надмірне накопичення в організмі міді з відповідними токсичними ефектами – хвороба Вільсона – Коновалова, або гепатоцеребральна дистрофія. Захворювання супроводжується поєднаним ураженням внутрішніх органів і структур головного мозку. Хвороба Вільсона – Коновалова зумовлена мутаціями в гені *ATP7B*, локалізованому на довгому плечі 13-ї хромосоми. Це порівняно рідкісне хронічне захворювання з однаковою частотою зустрічається у всіх країнах світу. У середньому частота гомозиготного носійства гена *ATP7B* становить 1 на 200 тис. населення. За іншими даними, частота гомозиготного носійства значно вища і сягає 1 на 30 тис. населення. Поширеність гетерозиготного носійства при цьому на кілька порядків вища і становить 1 випадок на 200 жителів. Загальновідомим є те, що захворювання зустрічається значно частіше, ніж його діагностують.

Сьогодні відомо понад 350 різних мутацій гена *ATP7B*, із них найпоширенішою в європейській популяції та Україні є місенс-мутація (точкова мутація) *His1069 Gln*. Мутації спричиняють дисфункцію мідь-транспортної аденозинтрифосфатази (АТФази). Унаслідок цього порушується внутрішньоклітинний транспорт міді в гепатоцитах, виведення надлишків її з жовчю, а також включення міді в молекулу церулоплазміну (ЦП). Розлад обміну міді зумовлює розвиток гіпоцерулоплазмінемії, підвищення концентрації вільної, не зв'язаної з ЦП, токсичної міді в плазмі крові, накопичення її в різних тканинах та органах.

Головну роль у патогенезі хвороби Вільсона – Коновалова відіграє порушення обміну міді, її накопичення у базальних ядрах нервової тканини, паренхімі печінки та рогівці ока з токсичним пошкодженням міддю зазначених органів. Розлад метаболізму міді виражається у порушенні синтезу та зниженні у крові концентрації ЦП, який бере участь у процесі виведення міді з організму. У печінці формується великовузловий або змішаний цироз. У нирках насамперед пошкоджуються проксимальні каналці. У головному мозку уражаються більшою мірою базальні ядра, зубчасте ядро мозочка та чорна речовина. Відкладення міді у десцеметовій мембрані ока призводить до формування кілець Кайзера – Фляйшера.

Гепатолентикулярна дегенерація починається у дитячому або молодому віці і характеризується хронічним прогресивним перебігом. У багатьох випадках появи симптомів ураження нервової системи передують вісцеральні розлади (жовтяниця, біль у правому підребер'ї, диспептичні явища). Іноді розвивається виражений гепатоспленальний синдром. З боку нервової системи на перший план виступають екстрапірамідальні симптоми – ригідність м'язів,

гіперкінези та розлади психіки. Пірамідні симптоми можливі, але зазвичай відсутні. Чутливість, як правило, не порушується.

Хвороба характеризується вираженим клінічним поліморфізмом як неврологічних, так і соматичних проявів. Зазначений клінічний поліморфізм істотно ускладнює своєчасне встановлення діагнозу, а саме рання діагностика зумовлює ефективність терапії. Незважаючи на те що захворювання є спадковим, діагноз встановлюють переважно без використання даних генетичного дослідження, а на підставі лише результатів клініко-лабораторних досліджень. Така ситуація склалася через високу вартість генетичної діагностики та технічні складнощі її проведення у зв'язку з великою кількістю (>350) мутацій гена *ATP7B*.

Діагностика захворювання базується на результатах клінічних і біохімічних досліджень. Кожне діагностичне дослідження має свої обмеження, і тільки комплекс клінічних, біохімічних і генетичних тестів забезпечує надійний функціональний інструмент для діагностики цієї патології з вираженим клінічним поліморфізмом. Сьогодні надійним загально визнаним діагностичним комплексом при хворобі Вільсона – Коновалова є визначення кілець Кайзера – Фляйшера, зниження рівня ЦП у плазмі крові <0,2 г/л (норма становить 0,2-0,6 г/л), зниження вмісту міді в плазмі крові <12,6 мкмоль/л (норма 12,6-24,4 мкмоль/л), збільшення екскреції міді з сечею >60-100 мкг на добу (норма становить <60 мкг на добу). У сумнівних випадках показана біопсія печінки (наявність у біоптаті міді >100 мкг/г сухої маси). Слід зазначити, що рівні міді в плазмі крові пацієнтів із хворобою Вільсона – Коновалова варіюють від гіпокупемії до гіперкупемії. Додатковими методами діагностики є генетичні, нейровізуалізаційні дослідження (магнітно-резонансна томографія – МРТ, магнітно-резонансна спектроскопія), визначення рівня сечової кислоти в плазмі крові. Незважаючи на високу специфічність показників стандартних тестів, жоден з них не має самостійного діагностичного значення. Однією з провідних складових діагностики захворювання є визначення білка ЦП, який синтезується в печінці, його дефіцит патогномонічний для цього захворювання. Оскільки функції ЦП в організмі різноманітні (зокрема, ЦП є реактантом гострої фази запальних процесів), його рівень може змінюватися не тільки внаслідок генетично зумовленого порушення обміну міді, а й різних запальних, токсичних, неопластичних та інших патологічних процесів. Як свідчать результати наукових досліджень, нормальний рівень ЦП може визначитися у 10-15% пацієнтів з хворобою Вільсона – Коновалова, а при активному запальному процесі в печінці цей показник може становити 35-40%. При ураженні нервової системи низький рівень ЦП виявляли у 85% хворих.

Ізольована абдомінальна форма хвороби Вільсона – Коновалова супроводжується нормальним плазмовим рівнем ЦП у 20% випадків. Проте необхідно враховувати, що низька концентрація ЦП у плазмі крові можлива не тільки при хворобі Вільсона – Коновалова, а й при гострому і хронічному гепатиті різного генезу, при спадковій гіпо- й ацерулоплазмінемії, а також



В.М. Чернова

гетерозиготному носійстві єдиного мутантного гена без клінічних проявів хвороби. На думку більшості науковців, показник добової екскреції міді з сечею підвищений практично у всіх пацієнтів з симптомами захворювання, тому він є важливим і доступним діагностичним маркером. Однак необхідно враховувати, що екскреція міді з сечею може бути підвищена і при іншій патології, зокрема, при холестатичних захворюваннях печінки – первинному біліарному цирозі, первинному склерозивному холангіті.

Золотим стандартом діагностики хвороби Вільсона – Коновалова вважають визначення вмісту міді в печінці. У нормі цей показник рідко перевищує 50 мкг/г сухої маси. Нині немає єдиної думки щодо порогового значення вмісту міді в печінці пацієнтів з хворобою Вільсона – Коновалова. Так, при виконанні пункційної біопсії у 92% осіб із хворобою Вільсона – Коновалова вміст міді в біоптатах склав >250 мкг/г сухої маси. Діапазон вмісту міді в печінці становив 95-3776 мкг/г із середнім значенням 898,6 мкг/г сухої маси. На підставі аналізу результатів біопсії печінки при генетично підтверджених випадках хвороби Вільсона – Коновалова пропонують вважати пороговим рівнем вмісту міді в печінці >70 мкг/г сухої маси. Як відзначають деякі дослідники, вміст міді в печінці >250 мкг/г сухої залишки може бути не тільки при хворобі Вільсона – Коновалова, а й при тривалому перебігу холестатичних захворювань органа, а також при синдромі ідіопатичного мідного токсикозу. Більше того, слід враховувати, що мідь не завжди розподіляється в печінці гомогенно, тому дані аналізу біоптату можуть бути недостатньо репрезентативними. Незважаючи на високу діагностичну ефективність, біопсія має й істотні обмеження. Так, ці обмеження зумовлені тим, що у більшості (89%) пацієнтів хворобою Вільсона – Коновалова діагностують у стадії цирозу печінки, коли проведення біопсії неможливе через виражену коагулопатію або тромбоцитопенію. При стабілізації стану хворих не було необхідності проведення гістологічного дослідження, оскільки діагноз встановлювали з використанням інших методів.

У дослідженнях чутливості та специфічності діагностичних критеріїв метаболізму міді у дітей Т.С. Четкіної було встановлено, що оптимальне співвідношення чутливості і специфічності мають такі показники: ЦП у плазмі крові – 16,8 мг/дл (чутливість – 83,2%, специфічність – 87,3%), добова екскреція міді з сечею – 50,2 мкг (94,6 і 92,7% відповідно), добова екскреція міді з сечею в пробі з D-пеніциліном – 861 мкг (84,9 і 83,8% відповідно) і кількісний вміст міді в печінці – 50 мкг/г (100 і 95,7% відповідно). Таким чином, авторка продемонструвала, що найвищою діагностичною точністю володіють такі показники, як добова екскреція міді з сечею і кількісний вміст міді в біоптатах печінки.

У діагностичний набір при хворобі Вільсона – Коновалова облігатно входить і такий тест, як виявлення кілець Кайзера – Фляйшера, що є відкладеннями міді в десцеметовій мембрані рогівки ока. Частота виявлення кілець залежить від форми захворювання, а також

Продовження на стор. 14.



## Рідкісні спадкові захворювання: фокус на печінку

Продовження. Початок на стор. 13.

ефективності і тривалості лікування. У хворих із неврологічними формами ці ознаки спостерігають частіше, ніж у пацієнтів з абдомінальними формами. Так, кільця Кайзера – Фляйшера виявляли у 85,5% осіб із неврологічними проявами хвороби та 52,1% пацієнтів із печінковою симптоматикою. Слід зазначити, що своєчасне й ефективне лікування може сприяти усуненню цієї ознаки. Відзначимо, що кільця Кайзера – Фляйшера виявляють також у пацієнтів з первинним біліарним цирозом, первинним склерозивним холангітом, механічною жовтяницею. Незважаючи на те що генетична діагностика є дорогою і досить складною методикою через велику кількість мутацій гена *ATP7B*, останнім часом молекулярно-генетичні дослідження застосовують у клінічній практиці.

При діагностиці неврологічних форм хвороби Вільсона – Коновалова додатковими діагностичними методами є нейровізуалізаційні дослідження головного мозку. За даними МРТ, структурні зміни головного мозку при цій патології мають дифузний характер з переважним двобічним ураженням сірої речовини підкіркових вузлів і стовбура мозку. Дані магнітно-резонансної спектроскопії підтверджують наявність нейродегенеративного процесу в базальних гангліях мозку хворих. У пацієнтів з абдомінальними симптомами ефективним додатковим методом діагностики є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Метод дозволяє визначити розмір і характер структурних і гемодинамічних змін у печінці, нирках та селезінці.

Виділяють 5 клінічних форм хвороби Вільсона – Коновалова. У дитячому віці діагностують черевну форму з тяжким ураженням печінки, що призводить до смерті ще до появи симптомів з боку нервової системи, а також ригідно-аритмогіперкінетичну форму з переважанням у клінічній картині ригідності м'язів, розвитком контрактур, дизартрії, дисфагії зі швидким летальним результатом. Треморно-ригідна форма зустрічається частіше за інші, характеризується початком у юнацькому віці, повільним перебігом, одночасним розвитком тяжкої ригідності і тремору. Тремор відзначається ритмічністю, різко посилюється при статичному напруженні м'язів, рухах чи хвилюванні, у стані спокою, під час сну зникає. Тривалість життя пацієнтів з цією формою захворювання становить близько шести років.

Треморна форма проявляється у більш дорослому віці, має повільний перебіг (протягом 10-15 років). У клінічній картині переважає тремор, ригідність з'являється рідше, лише наприкінці хвороби, інколи спостерігають гіпертонію м'язів, амімію, уповільненість мовлення. Відбуваються тяжкі зміни психіки, можливі епілептиформні напади.

Підкіркову форму діагностують значно рідше за інші форми. Вона характеризується ускладненнями у вигляді пірамідних парезів, епілептичних нападів, розвитком тяжкої деменції внаслідок поширеного розм'якшення в корі півкуль великого мозку. Через 6-10 років перебіг цієї форми захворювання закінчується смертю.

При хворобі Вільсона – Коновалова внаслідок накопичення міді спостерігається ураження інших органів і систем. Як уже відзначалося, скупчення міді виявляють у десцеметовій мембрані ока, що проявляється коричневою або зеленою пігментацією передньої та задньої стінок капсули кришталика. Ураження нирок супроводжується розвитком нефрокальцинозу через нирковий тубулярний ацидоз і дефект реабсорбції бікарбонатів у проксимальних ниркових каналах. Через екскрецію з сечею незамінних амінокислот, потрібних для синтезу білків, може спостерігатися амінацидурия. Рідше при хворобі Вільсона – Коновалова відбуваються зміни серцево-судинної системи – кардіоміопатія з розвитком серцевої недостатності та аритмій. При неврологічній формі захворювання характерний поліморфізм неврологічної симптоматики, однак патогномонічні лише для хвороби Вільсона – Коновалова симптоми відсутні. За наявності у неврологічному статусі хворого гіперкінезів типу *risus*

*sardonicus* і *flepping* (помах крила птаха), а також моторної афазії специфічного підкіркового типу слід запідозрити хворобу Вільсона – Коновалова і провести дослідження вмісту ЦП у плазмі крові, міді в сечі, а також з'ясувати наявність кільця Кайзера – Фляйшера. При встановленні діагнозу також слід врахувати, що у хворих із цією патологією майже не виявляють таких порушень специфічних кіркових функцій, як моторна афазія Брока і сенсорна афазія Верніке.

Пацієнтам із хворобою Вільсона – Коновалова призначають пожиттєву фармакотерапію. Початкова доза пеніциламіну у хворих із клінічними симптомами становить 250-500 мг на добу, потім її підвищують на 250 мг через кожні 4-7 днів до дози 1,5-2,0 г на добу за 4 вживання. Враховуючи численні побічні ефекти, під час вагітності необхідно знизити дозу пеніциламіну на 25-50%. Рекомендують утримуватися від вживання алкоголю й уникати продуктів з високим вмістом міді (горіхи, шоколад, гриби, печінка). Як підтримувальну терапію в комбінації з хелатувальним препаратом або єдине лікування за відсутності клінічних симптомів можна призначати препарати цинку в дозі 75-250 мг на добу за 2-3 вживання (гальмує всмоктування міді в шлунково-кишковому тракті). При гострій печінковій недостатності із прогностичним показником  $\geq 11$  і при декомпенсованому цирозі, резистентному до лікування, показана трансплантація печінки. Після призначення хелатувального лікування, спочатку через кожні 1-2 місяці, потім 1-2 рази на рік, необхідно проводити регулярні контрольні обстеження: суб'єктивне й об'єктивне дослідження, загальний аналіз крові з лейкограмою, показники функції печінки та нирок, рівень міді та ЦП у сироватці та добове виділення міді з сечею.

Ще одним рідкісним захворюванням, при якому печінка відіграє таргетну роль, є **спадкова геморагічна телеангіектазія (СГТ)**, відома як **хвороба Ослера – Вебера – Рандю**. Причиною захворювання є спадкове порушення, яке призводить до утворення на поверхні шкіри і слизових оболонках телеангіектазій, що легко кровоточать. Це пов'язано з наявністю в багатьох органах артеріовенозних вроджених вад (АВВВ). Більше 80% пацієнтів мають мутації в одному з генів: ген ендоглін (*ENG*), який кодує рецептори трансформувальних факторів росту бета-1 (*TGF-β1*) і -3, ген *ACVRL1*, що кодує активін-рецептороподібну кіназу 1 (*ALK1*), ген *MADH4*, який кодує SMAD4 (білок, що бере активну участь у сигнальному шляху, в якому задіяний TGF-β).

Частота цього захворювання становить 1-2 на 1 млн осіб. Класичною картиною захворювання є множинні телеангіектазії від 1 до 2 мм у діаметрі, утворені з розширеної судини на поверхні шкіри або слизової оболонки (особливо носа, губ і язика), безпосередньо з'єднаної з артерією чи веною, які супроводжуються носовими кровоточками. Рецидивні носові кровотечі, які спостерігаються у 50-80% пацієнтів, – це перша скарга, що часто відзначається у віці до 10 років. Захворювання успадковується за аутосомно-домінантним типом, ймовірність прояву гена становить 97%. У деяких сім'ях спостерігалася мутація гена, що кодує рецептор до TGF, названий ендогліном. Була продемонстрована генетична гетерогенність, що припускає участь інших рецепторів до TGF. АВВВ можуть сягати декількох сантиметрів у діаметрі, складаються з тонкостінних васкулярних порожнин з однією або кількома живлячими артеріями, можуть з'явитися в будь-якому органі, але головним чином у печінці, легенях і мозку. Спорадичні великі АВВВ спостерігаються між печінковою артерією та веною, між ворітною та печінковою венами і між печінковою та ворітною венами. Це, можливо, призводить до скидання крові зліва направо і супроводжується серцевою недостатністю при високому хвилинному об'ємі серця, до печінкової енцефалопатії після кишкової кровотечі та до портальної гіпертензії, що супроводжується варикозним розширенням судин стравоходу, розвитком цирозу печінки і характеризується ненормально розширеними судинами,

оточеними стромою зі змінним об'ємом, поширеними по всій печінці. Гепатомегалія або шум над печінкою повинні спонукати лікаря до проведення подальших досліджень. Комп'ютерна томографія і кольорова доплерографія є чутливими неінвазивними методами для виявлення ураження печінки. Вроджені вади церебральних судин визначають у 5-10% випадків. Вони проявляються телеангіектазіями, кавернозними ангіомами, аневризмами і можуть викликати головний біль, епілептичні напади й ішемію прилеглих тканин у результаті синдрому обкрадання. Ризик кровотечі є невисоким. На тлі церебральних ангіом і артеріовенозних аневризм у частини хворих розвиваються абсцеси головного мозку. Спінальні ураження рідкісні, описані в основному у дітей. Є дані про випадки параплегії через утворення артеріовенозної фістули спинного мозку. При неодноразових втратах крові розвивається залізодефіцитна анемія. При ураженнях судин ока описані випадки внутрішньоочного крововиливку, при телеангіектазіях кон'юнктиви – криваві сльози.

АВВВ легень виявляють у 15-30% пацієнтів із СГТ. Такі АВВВ зазвичай живляться від легеневої артерії і дренуються через легеневі вени. Вони можуть призводити до значного скидання крові зліва направо та гіпоксемії. Серед серйозних ускладнень слід відзначити кровотечі з кровохарканням, гемотораксом і парадоксальними емболами або лише слабкою задишкою. При СГТ можуть маніфестувати симптоми легеневої гіпертензії або серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.

АВВВ травного тракту спостерігаються у 10-40% пацієнтів, зазвичай пізніше, ніж носові кровотечі, і супроводжуються втратою крові через телеангіектазії в кишечнику.

У більшості пацієнтів телеангіектазії розвиваються внаслідок дилатації дрібних судин шкіри (капілярів, артеріол, венул) незапального генезу розміром зі шпилькову голівку або більші. Локалізація телеангіектазій різна: обличчя, вушні раковини, шкіра голови, грудної клітки, пальці рук, слизові оболонки рота, язика, кон'юнктиви очей. Практично у всіх пацієнтів з розгорнутою фазою хвороби їх можна виявити на слизовій оболонці носа (частіше – в ділянці перегородки, в зоні Кіссельбаха). Телеангіектазії зазвичай мають вигляд точки, плями або паука, червоно-пурпуровий колір, трохи підвищуються над поверхнею шкіри і слизової оболонки, бліднуть при натискуванні. Вони множинні, їх кількість збільшується з віком, однією з характерних особливостей є кровоточивість.

Геморагічний діатез має ангіоматозний тип. Підшкірні геморагії не характерні. Рецидивні носові кровотечі провокуються інфекційними захворюваннями, інсоляцією, хвилюванням, вживанням алкоголю, гострих страв, але частіше виникають без видимих причин у будь-який час доби. З віком вони стають частішими і більш рясними. Звичайна разова крововтрата з телеангіектазій різна – від кількох крапель до 500 мл і більше. Гострі масивні кровотечі можуть призвести до смерті.

Діагностика СГТ ґрунтується на зборі сімейного анамнезу, виявленні телеангіектазій, відсутності патології з боку тромбоцитів і плазмового гемостазу. Виявлені у частини хворих певні ознаки змін системи згортання крові (дисфункція тромбоцитів, локальний фібриноліз, стигмати синдрому Віллебранда тощо) мають вторинний характер і зазвичай не є провідними в генезі кровоточивості. Діагностувати телеангіектазії допомагають інструментальні методи дослідження: риноскопія, відеоезофагогастроуденоскопія, колоноскопія, бронхоскопія, цистоскопія. Вісцеральні судинні мальформації можна виявити за допомогою ультразвукових методів дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, ангіографії.

Рентгенографічне дослідження часто інформативне за наявності мальформацій легень. Сучасна практика обстеження полягає у вимірюванні  $PaO_2$  з використанням точних референтних показників ( $PaO_2 = 104 - 0,24 \times \text{вік}$ ) у поєднанні з рентгенографією грудної клітки. У разі скидання крові з гіпоксемією вимірювання проводиться з використанням 100% кисневого методу. Якщо фракція скидання крові ненормальна або виникає якась підозра при рентгенографії грудної клітки, то проводять внутрішньовенну цифрову основну ангіографію. МРТ, можливо, є найкращим методом скринінгу.

Диференційну діагностику проводять від захворювань, які супроводжуються геморагічними проявами та судинними змінами типу телеангіектазій. Артеріовенозні мальформації внутрішніх органів диференціюють від різних захворювань: при локалізації судинних



змін у легенях – від новоутворень, туберкуломи, кісти, саркоїдозу, а при локалізації в печінці – від первинного або метастатичного раку, цирозу-раку.

Шкірні ураження, що легко подразнюються або часто кровоточать, можна усувати за допомогою лазерної терапії. Коагуляція телеангіектазій носа зумовлює лише тимчасове полегшення. Класичною терапією при легеневи АБВВ нещодавно була резекція вогнища ураження. Зараз методом вибору є емболізація судин, що їх живлять, за допомогою спіралей або надувних балонів. Усі пацієнти з легеневи АБВВ перед виконанням процедур отримують профілактичне лікування антибіотиками з метою уникнення бактеремії. Небезпечну кровотрату при кишкових телеангіектазіях можна купірувати за допомогою комбінації низьких доз естрогену і прогестогену, механізм дії якої до кінця не відомий, однак зниження потреби в переливанні крові при її використанні доведено. Результати ендоскопічного лазерного втручання не виправдовують очікувань, і лікування великих АБВВ в печінці має бути консервативним. З цієї метою можна застосовувати різні методи: хірургічні, емболізацію і стереотаксичну радіохірургію із застосуванням рентгеновського випромінювання. Що стосується лікування безсимптомних уражень нервової системи, то при виборі тактики необхідно враховувати співвідношення ризику кровотечі та наслідків хірургічного втручання.

За наявності активних кровотеч у пацієнтів із СГТ протипоказані антикоагулянти. Однак з огляду на ризик підвищеного тромбоемболії багато хворих все ж потребують призначення препаратів цієї групи. Досліджується застосування бевацизумабу – протипухлинного засобу моноклональних антитіл, що пригнічує ангиогенез у пухлині. При кровотечах застосовують антифібринолітики, при анемії – препарати заліза, лазерну абляцію, склеротерапію, ендоскопічні процедури, сегментні хірургічні резекції. При симптомних великих артеріовенозних мальформаціях основним методом лікування є емболізація, у разі його неефективності використовують хірургічні методи.

Серед рідкісних захворювань слід також виділити **печінкову порфірію**. Це хронічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну порфіринів. Назву хвороби запропонував у 1937 році J. Waldenstrom. В останні роки частота виявлення цього захворювання значно збільшилася. Печінкова порфірія більше поширена, ніж еритропоетична. Виділяють пізню шкірну порфірію, гостру переміжну порфірію, змішану або варієгатну порфірію та спадкову копропорфірію.

Пізня шкірна порфірія (ПШП) є найбільш дискусійною і цікавою в нозографічному відношенні формою. Проблема порфірії охоплює багато соціально-гігієнічних питань, а саме вплив на організм людини професійних шкідливих умов, побутових чинників, шкідливих звичок, та викликає значну зацікавленість багатьох клініцистів і дослідників. Найчастіше уражаються чоловіки віком 30-50 років, частка хворих жінок становить 5-6%, дітей – менше 1%. Частіше хворіють мешканці міст (75-80%), особливо з розвинутою хімічною промисловістю. За професією це, як правило, водії, трактористи, автомеханіки, тобто особи, які зазнають шкідливого впливу джерела світла, тепла, забруднення атмосфери на виробництві та особливо хімічних факторів, що викликає порушення функції печінки. Важливе значення має контакт із нафтопродуктами, бензином, сонячне опромінення. Неприятливо впливають на обмін порфіринів також солі важких металів. При цьому особливо значення має схильність до такого порушення, як вроджений дефект ферменту при аутоінтоксикації. Припускають також шкідливий вплив гексахлорану, ди- і трихлорфенолів, гексахлорбензолу. Тому професії, пов'язані з сонячним опроміненням, переохолодженням, важкою фізичною роботою і впливом шкідливих хімічних факторів (підсобні, сільськогосподарські працівники, будівельники, залізничники), слід включати до групи підвищеного ризику. Особливо важлива в розвитку порфірії наявність спадкової схильності. 70-75% пацієнтів з ПШП перенесли хворобу Боткіна, захворювання шлунково-кишкового тракту, травми голови, контакт із бензином, алкоголізм.

Етіологія і патогенез ПШП до кінця не з'ясовані. Основою розвитку порфірії вважають генетичний механізм, який призводить до порушення обміну порфіринів. Вроджене порушення синтезу гему призводить до зменшення в печінці активності дезамінази порфобіліногену у ситуаціях посиленого синтезу гему та накопичення попередників порфіринів – порфобіліногену

й δ-амінолевулінової кислоти, які, ймовірно, є причиною нападів порушень периферичних нервів і вегетативної нервової системи. Стійкі зміни в структурі ензиматичних систем, відповідальних за синтез порфіринів у печінці, слід вважати основною морфологічною зміною в цьому органі у всіх хворих на ПШП. Функціональним відображенням цих змін є накопичення порфіринів у гепатоцитах, екскреція їх у жовч і подальше виведення з сечею та калом. При цьому визначають такі варіанти патогенетичних механізмів: порушення порфіринового обміну можуть розвиватися за відсутності виражених патоморфологічних змін у печінці, що виникли під впливом різних гепатотропних чинників; порушення порфіринового обміну, як і будь-яка інша дистрофічна зміна в гепатоцитах, може спричинити розвиток цирозу, особливо за поєднаної дії гепатотоксичних факторів.

У 80-90% осіб із ферментним дефектом клінічні симптоми захворювання ніколи не проявляються. У решти перші клінічні симптоми з'являються, зазвичай, у віці 20-40 років у вигляді нападів – від одного впродовж життя до багатьох впродовж року. Найчастішим симптомом є нападівий сильний дифузний біль у животі нейропатичного генезу, що супроводжується нудотою, блюванням і запорами, іноді до паралітичної кишкової непрохідності, рідше – діареєю. Часто симулює клінічну картину гострого живота, однак при пальаторному обстеженні хворого ці дані не підтверджуються. Біль у животі супроводжують тахікардія і підвищення артеріального тиску. Водночас або пізніше в процесі розвитку нападу порфірії виникають порушення з боку стовбура мозку, черепних, периферичних нервів і вегетативної нервової системи (паралічі та парези, гіперестезія, затерпання, нейропатичний біль, порушення сечовипускання, підвищена пітливість, порушення дихання або ковтання). Передувати нападу також можуть психічні симптоми (безсоння, аменція, тривога, галюцинації, параноїдальний синдром, депресія). Параліч дихальних м'язів становить загрозу для життя. Під час нападу можливе темне забарвлення сечі або потемніння зібраної сечі під впливом світла.

Численні дані свідчать про спадкову схильність до ПШП (успадковується як незчеплена зі статтю домінантна ознака), для реалізації якої потрібний додатковий вплив токсичних факторів навколишнього середовища. Спадкова схильність може визначати специфічний характер дії неспецифічних гепатотоксичних чинників, наслідком чого є розвиток специфічного порфіринового гепатиту з клінічним і біохімічним синдромом ПШП. Сучасні дані свідчать, що для ПШП характерна різна локалізація ферментних дефектів у системі біосинтезу гему. Найтяжчий перебіг захворювання спостерігається при блокуванні уропорфіриноген-І-декарбоксази, більш легкий – при порушеннях у ферментній системі гепткарбоксилпорфіриноген-ІІІ-декарбоксілази й уропорфіриноген-ІІІ-косинтетази. Також у хворих на ПШП встановлено наявність дефекту ферменту уропорфіриноген-ІІІ-декарбоксази у печінці та аналогічний дефект в еритроцитах. Клінічно прояви ПШП характеризуються трьома провідними дерматологічними симптомами: пігментація, пухирці, гіпертрихоз. Пігментація зазвичай виникає на відкритих ділянках шкіри (обличчі, шії, верхній частині грудей, тильній поверхні кистей рук) і має дифузний характер. Колір шкіри – від землисто-сірого до червонувато-синюшного і бронзового. Це залежить від індивідуальних особливостей хворого, супутньої патології та впливу зовнішніх факторів.

Важливу роль у профілактиці цього захворювання відіграє організація правильного режиму праці та способу життя. Особливого значення набуває викорінення шкідливих звичок (алкоголізму, куріння, наркоманії), що чинять згубний вплив на організм людини в цілому і є факторами, які провокують виникнення ПШП. На розвиток і перебіг ПШП впливають клімат і пори року. Виникнення захворювання і його рецидиви припадають на літні або осінні місяці, особливо при підвищеній інсоляції та вологості повітря. За перебігом виділяють три типи ПШП. Перший тип – осінній (40,1%), з більш сприятливим перебігом, початком восени або навесні та щорічними загостреннями один раз у серпні або вересні. Другий – осінньо-весняний (34,4%), двофазний, із загостреннями двічі на рік – навесні та восени. Третій тип – позасезонний, який має два види: перший багатозфазний, із частими (4-5 разів на рік) загостреннями, дуже короткими ремісіями, що не залежать від інсоляції; другий вид – торпідний, перебігає майже без ремісії.

Незважаючи на рідкість, гострі порфірії слід включати в диференційну діагностику у пацієнтів з поєднанням абдомінального болювого синдрому й ознак вегетативної дисфункції з психоневрологічною симптоматикою. Настороженість щодо порфірій має тим важливіше значення, що зволікання зі встановленням діагнозу часто призводить до призначення таким пацієнтам порфіриногенних лікарських засобів, які поглиблюють перебіг гострої атаки. Незважаючи на те що в типових випадках від атак гострих порфірій страждають жінки молодого віку, препубертатний вік і чоловіча стать пацієнта не є підставою для виключення гострої порфірії з діагностичного пошуку.

Лікування пацієнтів із атаками гострої порфірії має бути максимально раннім і включати внутрішньовенну інфузію гему аргіназу у дозі 3 мг/кг маси тіла у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 1-4 діб. За відсутності препарату гему можна застосовувати глюкозу у високих дозах (500 г на добу внутрішньовенно), яка так само, як і гем, інгібує синтез амінолевулінової кислоти (АЛК-синтетази). Відзначають позитивний ефект від проведення плазмаферезу. Для усунення болювого синдрому застосовують опіати, вегетативні розлади купірують введенням блокаторів β-адренорецепторів. Велике значення має повноцінне харчування та відмова від використання потенційно небезпечних лікарських препаратів і алкоголю.

**Таким чином, вищезазначені спадкові хвороби є рідкісними захворюваннями зі значним ризиком розвитку потенційно небезпечних для життя ускладнень. Пацієнти з цими захворюваннями можуть звертатися за консультацією до лікарів різних спеціальностей. Тож фахівцям дуже важливо пам'ятати, що ці захворювання можуть не стосуватися сфери, з якою пов'язані початкові скарги пацієнтів.**

#### Література

1. Труфанов Е.А. Болезнь Вильсона: самое известное и сложно диагностируемое заболевание // Світ медицини та біології. – 2018. – № 4 (66). – С. 117-120.
2. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. Т. 15, № 3. – С. 46-53. Doi: 10.20953/1726-1708-2016-3-46-53.
3. Voloshin-Gaponov I.K. Epidemiologicheskoye i kliniko-nevrologicheskoye aspekty bolezni Vilsona-Konovalova. Ukrayinskiy medychnyi chasopys. 2012; 6 (92): 72-75.
4. Ponomarev V.V. Bolezn Konovalova – Vilsona: «velikiy khameleon». Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal. 2010; 3 (33): 117-122.
5. Trufanov Y.A., Penner V.A., Mishchenko M.V., Lomova I.V. Klinicheskiy sluchay bolezni Konovalova-Vilsona: trudnosti diagnostiki. Ukrayinskiy medychnyi almanakh. 2012; 15 (5): 460-462.
6. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. The Application of Clinical Genetics. 2017; 10: 9-19.
7. Hermann W., Huster D. Diagnostics of Wilson's disease. Der Nervenarzt. 2018; 89 (2): 115-123.
8. Kathawala M., Hirschfield G.M. Insights into the management of Wilson's disease. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2017; 10 (11): 889-905.
9. Liu J., Luan J., Zhou X., Cui Y., Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable and Rare Diseases Research. 2017; 6 (4): 249-255.
10. Pfister E.D. Wilson's disease: What has been confirmed in diagnostic and therapy? Internist – Berlin. 2017; 58 (12): 1233-1241.
11. Quinn N., Bhatia K., Brown P. Movement Disorders. Neurology: A Queen Square Textbook. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2009: 155-187.
12. Rodriguez-Castro K.I., Hevia-Urrutia F.J., Sturniolo G.C. Wilson's disease: A review of what we have learned. World journal of hepatology. 2015; 7 (29): 2859.
13. Kritharis A., Al-Samkari H., Kuter D. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Diagnosis and management from the hematologist's perspective. Haematologica. 2018; 103: 1433-1443.
14. Al-Samkari H., Kritharis A., Rodriguez-Lopez J.M., Kuter D. Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Intern Med. 2018 Sep 6. doi: 10.1111/joim.12832.
15. Akshatha L.N., Rukmini M.S., Shenoy M.T. Lead poisoning mimicking acute porphyria! J Clin Diagn Res. 2014; 8 (12): CD01-2.
16. Andrade V.M., Mateus M.L., Batoréu M.C., Aschner M., Marreilha dos Santos A.P. Lead, arsenic, and manganese metal mixture exposures: focus on biomarkers of effect. Biol Trace Elem Res. 2015; 166 (1): 13-23.
17. Wang L., Angley M.T., Gerber J.P., Soric M.J. A review of candidate urinary biomarkers for autism spectrum disorder. Biomarkers. 2011; 16 (7): 537-552.
18. Heyer N.J., Echeverria D., Woods J.S. Disordered porphyrin metabolism: a potential biological marker for autism risk assessment. Autism Res. 2012; 5 (2): 84-92.
19. Shandley K., Austin D.W., Bhowmik J.L. Are urinary porphyrins a valid diagnostic biomarker of autism spectrum disorder? Autism Res. 2014; 7 (5): 535-542.
20. Macedoni-Luksic M., Gosar D., Bjorklund G., Orazem J., Kodric J., Lesnik-Musek P. et al. Levels of metals in the blood and specific porphyrins in the urine in children with autism spectrum disorders. Biol Trace Elem Res. 2015; 163 (1-2): 2-10.
21. Markova A., Lester J., Wang J., Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. Semin Dial. 2012; 25 (4): 408-418.
22. Oberdorfer S., Hitzberger P., Gruber W., Seidel J., Urbanits S., Doss M. et al. Secondary coproporphyrinuria in a patient with the full clinical picture of a hereditary acute hepatic porphyria. A misleading clinical and biochemical course. J Neurol. 2005 Aug; 252 (8): 983-984.





# Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при  
лікуванні захворювань печінки<sup>2,3</sup>

## Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень  
печінкових ферментів,  
знижує симптоми втоми,  
уповільнює прогресування  
хронічного гепатиту\*,<sup>1-4</sup>

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

**Регістраційні посвідчення МОЗ України.** Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

**Перорально (внутрішньо):** рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

\* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;  
† ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.





# Сучасний погляд на фармакотерапію неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Одним із актуальних питань сучасної гастроентерології є вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів із коморбідними неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), враховуючи їх патогенетичні взаємодії. Адже при порушенні однієї з ланок цієї складної системи (наприклад, при ураженні печінки) збільшиться навантаження на детоксикаційну функцію мікрофлори кишечника, що призводить до її виснаження та нового посиленого впливу неутілізованих шкідливих продуктів обміну на структуру та діяльність гепатоцитів.



У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» сучасним поглядом на проблему ефективного лікування НАЖХП у пацієнтів із ЗЗК виступила доктор медичних наук, професор Олена Михайлівна Левченко. У своєму виступі вона надала сучасне визначення НАЖХП,

згідно з яким в основі цієї патології лежить наявність стеатозу печінки за даними візуалізуючого чи гістологічного дослідження при відсутності причин, які викликають вторинне накопичення жиру в печінці, таких як споживання великої кількості алкоголю (>30 г/день для чоловіків та >20 г/день для жінок) чи попередній прийом стеатогенних препаратів (N. Chalasani et al., 2018). Актуальність теми зумовлена тим, що НАЖХП є найбільш поширеною патологією серед захворювань печінки (55,8%), яка у 21,7% випадків призводить до розвитку цирозу печінки та підвищення ризику виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК; V.W. Setiawan et al., 2016).

У клінічній практиці лікарів НАЖХП часто пов'язана з іншими супутніми патологіями, такими як метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, жовчнокам'яна хвороба та синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), які погіршують перебіг основного захворювання.

Кишкова мікрофлора – складний метаболічний орган, подібний до печінки, дефекти функціонування якого призводять до серйозних порушень здоров'я (Б.А. Шендеров, 1998). У нормальних умовах діяльність здорового мікробіому кишечника забезпечує детоксикаційну, антимулагенну та антиканцерогенну функції завдяки гідролізу продуктів метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів, декон'югації жовчних і гідроксилювання жирних кислот, інактивації гістаміну, ксенобіотиків, руйнування токсичних метаболітів та небажаних ферментів (В.М. Бондаренко та ін., 2008).

На сьогодні відомо, що СНБР у пацієнтів із НАЖХП виступає як можливий фактор розвитку стеатозу та стеатогепатиту. Адже печінка та мікрофлора кишечника є двома взаємопов'язаними детоксикаційними системами організму. При пошкодженні гепатоцитів та зниженні їх функціональної активності посилюється вплив токсичних речовин на мікрофлору кишечника. Внаслідок порушення балансу кишкового мікробіому відбувається накопичення ендотоксинів та активація продукції прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-8), які сприяють посиленому навантаженню на детоксикаційну функцію печінки та подальшому метаболічному ураженню органа (П.О. Богомолів, 2003; А.О. Буєверов, 2012).

Механізм формування стеатозу печінки у пацієнтів з патологією кишечника починається із надлишкового надходження в гепатоцит із кишечника продуктів гідролізу ліпідів, глюкози, фруктози, галактози, алкоголю. В результаті надмірної концентрації жирних кислот та порушення глюконеогенезу відбувається посилення продукції тригліцеридів, порушення виведення ліпопротеїдів дуже низької щільності, які транспортують ліпіди в гепатоцит, та перевантаження клітин печінки вільними жирними кислотами, що на кінцевому етапі призводить до активації пероксидного окислення ліпідів.

Важлива роль у подальшій трансформації стеатозу в стеатогепатит належить транслокації мікрофлори кишечника та надходженню мікробів, бактеріальних ліпополісахаридів і токсинів у печінку через систему портальної вени. Внаслідок цього відбувається підвищення продукції прозапальних цитокінів жировою тканиною (цитотоксичний ефект), збільшення концентрації вільних жирних кислот (пряма пошкоджувальна дія на мембрани

гепатоцитів), накопичення реактивних форм кисню (розвиток оксидативного стресу) та утворення надмірної кількості високотоксичних ксенобіотиків.

При відсутності лікування та прогресуванні стеатогепатиту внаслідок активації цитолізу відбувається вихід жирових залишків у міжклітинний простір, що провокує розвиток інтерстиціального запалення, яке в поєднанні з механічним і запальним пошкодженням печінкових вен згодом призводить до активації фіброзу та розвитку цирозу печінки.

НАЖХП називають «мовчазним» захворюванням, адже клінічні прояви хвороби та лабораторні дані не завжди дають можливість швидко встановити діагноз. Основними скаргами у таких пацієнтів є патологічна втома (44%), когнітивна дисфункція (50%) та можлива втрата свідомості (43%), які, за даними опитувальників оцінки повсякденної активності пацієнтів (Patient Reported Outcome Measures Health Assessment Questionnaire, PROMs-HAQ), істотно впливають на щоденну діяльність та якість життя 69% обстежуваних (J.L. Newton, 2010). Тому через відносно неспецифічні симптоми НАЖХП часто недооцінюють у сучасній структурі захворюваності, адже тільки у 39,4% пацієнтів із підвищеним рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) підозрюють цю патологію, з них тільки 21,5% встановлюють діагноз. Більшості пацієнтів із підтвердженою патологією (15%) надають рекомендації щодо зміни способу життя, проте тільки 10,5% хворих спрямовують до вузьких спеціалістів. Інші 60% недіагностованих пацієнтів навіть не підозрюють про наявність у них НАЖХП, яка з часом може прогресувати до цирозу печінки та закінчитися смертю (P. Blais et al., 2015; C.D. Byrne et al., 2015).

Важливим етапом подальшого ефективного лікування є також проведення диференційної діагностики НАЖХП з іншими хронічними захворюваннями печінки, починаючи від алкогольної жирової хвороби печінки, вірусних гепатитів до вторинного неалкогольного стеатогепатиту при синдромі мальдсорбції, дивертикульозі товстої кишки, СНБР, швидкому зниженні маси тіла та тривалому (більше 2 тижнів) парентеральному харчуванні.

Оскільки важливими предикторами розвитку цієї патології є наявність ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому, то одним із завдань терапії є зменшення впливу супутніх негативних метаболічних факторів на перебіг захворювання шляхом корекції способу життя. У дослідженні G. Musso et al. (2012) було виявлено, що зниження маси тіла на  $\geq 10\%$  запобігає прогресуванню захворювання, проте не впливає на зменшення гістологічної активності. E. Vilar-Gomez et al. (2015) отримали інші дані про вплив корекції маси тіла на  $\geq 10\%$  на морфологічне регресування НАЖХП. Сьогодні пацієнтам із НАЖХП рекомендують дотримуватися середземноморської дієти, до складу якої входить велика кількість овочів, фруктів, зелені, морепродуктів, риби, оливкової олії та яка виключає трансжири.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 2018 р., у лікуванні НАЖХП необхідно надавати перевагу лікарським засобам, які можуть сприяти сповільненню прогресування захворювання. Таким препаратом на українському фармацевтичному ринку є Гептрал® 500 мг (компанія Abbott), діючою речовиною якого є адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін – SAME), ефективність якого підтверджена численними науковими даними.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні всіх учасників (84 пацієнти) було поділено на 3 клінічні групи: у першій пацієнти приймали препарат Гептрал® у дозі 1200 мг/добу перорально, у другій – 800 мг/добу, у третій отримували плацебо. Тривалість прийому лікарського засобу склала 4 місяці.

У результаті тривалого лікування препаратом Гептрал® було відзначено його позитивний вплив на зменшення клінічних проявів астеничного синдрому та ступеня вираженості стеатозу за даними ультразвукового дослідження (УЗД), а також зниження рівня біохімічних маркерів цитолізу (АЛТ та аспартатамінотрансферази – АСТ). Крім того, пацієнти, які приймали препарат Гептрал® у дозі 1200 мг/добу, швидше досягли бажаного результату лікування, ніж група, яка приймала по 800 мг/добу, що свідчить про дозозалежний ефект адеметіоніну (А.Ю. Барановський і соавт., 2010).

В іншому рандомізованому дослідженні L. Boming et al. (2011) взяли участь 62 пацієнти з НАЖХП та внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ), яких було розділено на 2 клінічні групи: в основній хворим було призначено препарат Гептрал® у дозі 1000 мг/добу, а в контрольній – вітамін С у дозі 600 мг/добу. Тривалість лікування склала 8 тижнів. У результаті дослідження було виявлено, що у пацієнтів, які приймали адеметіонін, спотстерігалася нормалізація біохімічних маркерів цитолізу (АЛТ та АСТ) та зниження рівня тригліцеридів  $\geq 30\%$ , загального холестерину  $\geq 20\%$  ( $p < 0,05$ ). Отже, клінічна ефективність застосування препарату Гептрал® у пацієнтів із НАЖХП та ВПХ була вищою, ніж у контрольній групі, та склала 90,3%.

Результати обсерваційного проспективного мультицентрового дослідження за участю 253 пацієнтів, які приймали адеметіонін у дозі 800-1200 мг/добу протягом 6 тижнів, свідчать про нормалізацію рівня біохімічних маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази – ГГТП), зменшення проявів жовтяниці, свербіж та втоми у пацієнтів цієї групи ( $p \leq 0,01$ ) (M.P. Virukalpattigopalratnam et al., 2013).

Отримані результати клінічних досліджень свідчать про клінічну ефективність застосування пацієнтами з НАЖХП та ВПХ адеметіоніну (препарату Гептрал®), який за хімічною будовою є похідним амінокислоти метіоніну та аденозинтрифосфату. SAME бере участь більше ніж у 100 біохімічних реакціях метилювання, виступаючи основним донором метильних груп ( $\text{CH}_3$ ) для подальшого синтезу фосфатидилхоліну та ДНК у печінці та нейромедіаторів у головному мозку. Тому в умовах дефіциту адеметіоніну знижується активність реакцій трансметилювання, транссульфування, що індукує розвиток стеатозу та стеатогепатиту (через 8 місяців) та ГЦК (через 14 місяців) в експериментальному дослідженні (S.C. Lu, 2001).

Представлені наукові дані свідчать про участь адеметіоніну в перебігу багатьох клітинних реакцій, які забезпечують нормальне функціонування організму людини в цілому. Тому пацієнтам із НАЖХП та ВПХ рекомендовано застосовувати препарат Гептрал®, при прийомі якого покращується самопочуття, зменшується відчуття втоми, вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів, покращується ліпідний профіль та знижується ступінь стеатозу печінки за даними УЗД (А.Ю. Барановський і соавт., 2010; L. Boming et al., 2011; M.P. Virukalpattigopalratnam et al., 2013).

На українському фармацевтичному ринку препарат Гептрал® представлений у 2 формах випуску: ліофілізованого порошку для ін'єкцій 500 мг і таблеток 500 мг. Рекомендована схема введення лікарського засобу базується на дозо- та часозалежних ефектах: спочатку препарат Гептрал® необхідно вводити у дозі 500-1000 мг (1-2 флакони) внутрішньовенно чи внутрішньом'язово протягом 14 днів, а згодом перейти на пероральний прийом по 500 мг 2-3 рази на добу протягом 8 тижнів. За необхідності курс лікування можна повторити.

Застосування препарату Гептрал® у пацієнтів із НАЖХП та ВПХ, а також ЗЗК може бути одним із важливих чинників успішного лікування, адже відновлення структури та функцій гепатоцитів сприяє подальшому зменшенню детоксикаційного навантаження на мікрофлору кишечника і тим самим може поліпшити клінічний перебіг коморбідної патології.

Підготувала Ірина Неміш





**О.В. Колеснікова**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань;  
**А.О. Радченко**, аспірантка відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань  
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку

Продовження. Початок у № 1 (55) 2020 р.

## Захворювання нижніх відділів ШКТ

За даними досліджень, гормональна секреція та адсорбційна функція тонкої кишки у літніх людей суттєво не відрізняється від такої у молодшій віковій групі. Помітні мінімальні зміни моторики тонкої кишки з віком, а також зниження імунітету слизової оболонки, але все це клінічно незначні фактори за відсутності захворювань. Хоча деякі дослідження на тваринах демонструють вікові зміни морфології тонкої кишки, такі як збільшення ширини та висоти ворсинок та зменшення площі слизової поверхні, наявні в теперішній час дослідження тканин людей не виявили таких змін (I. Dumic et al., 2019).

**Целиакія** — це хронічне спадкове системне аутоімунне захворювання, при якому у людини спостерігається непереносимість глютену білка. Класична форма целиакії проявляється синдромом мальабсорбції, пов'язаною з хронічною діареєю, дефіцитом мінеральних речовин та втратою ваги. Крім целиакії, синдром мальабсорбції у літніх людей може бути наслідком ішемії тонкої кишки, бактеріального росту та екзокринної недостатності підшлункової залози, що робить діагностування целиакії у пацієнтів із стеатореєю ще більш складним. У багатьох хворих спостерігаються лише позакишкові прояви або симптоми взагалі відсутні, що призводить до пізньої діагностики. Ці форми називають відповідно атипичною і тихою целиакією. Дані різних досліджень свідчать про збільшення захворюваності на целиакію у дорослих людей за останні 50 років. Хоча деякі з цих випадків можуть бути виявлені у літніх людей вперше внаслідок пізньої діагностики, є свідчення, що целиакія вперше може виникнути у літньому віці, незважаючи на довгу толерантність до глютену в минулому [88]. Як і при багатьох аутоімунних захворюваннях, у жінок ризик вище, але після 65 років частота захворюваності у жінок починає знижуватися, в той час як у чоловіків поступово збільшується. Першою ознакою може бути дефіцит мікроелементів, зокрема кальцію та вітаміну D, що часто зустрічається при целиакії. Це призводить до метаболічної хвороби кісток та підвищеного ризику переломів, особливо при падінні, що нерідко трапляється в старшому віці. Залізодефіцитна анемія наявна у 80% літніх пацієнтів із целиакією. Абдомінальні симптоми часто розпливчасті та неспецифічні, проявляються здуттям живота, посиленням метеоризмом та дискомфортом у животі. Неврологічні прояви целиакії, зокрема деменцію, атаксію та невротію, особливо важко діагностувати у літніх людей. У цій віковій групі часто діагностують хворобу Альцгеймера або судинну деменцію, або нестабільність ходи внаслідок віку, коли насправді це можуть бути прояви атипичної целиакії. Хоча діагностичний алгоритм цього захворювання у літніх людей такий же, як і в молодших вікових групах, лікування може бути ускладненим, оскільки літнім людям важче дотримуватися суворої безглютенової дієти. Однією з причин є неможливість вивчати складники продуктів під час покупок. Крім того, важко змінювати звички, що сформувалися протягом життя (I. Dumic et al., 2019).

**Хронічна мезентеріальна ішемія кишечника** зазвичай розвивається у пацієнтів із мезентеріальним атеросклерозом. Хворі скаржаться на періодичний постпрандальний біль у животі, який виникає через нездатність організму посилити кишковий кровотік, щоб задовольнити потребу в кисні для процесу травлення. У таких пацієнтів може розвинути «харчовий страх», вони почнуть втрачати масу тіла. Для постановки правильного діагнозу вирішальне значення має високий показник клінічної підозри. Найбільш чутливими до ішемії є ділянки великих кишкових артерій, селезінчастий згин (верхня брижова артерія) та ректосигмоїдний вузол (нижня брижова артерія). Діагноз хронічна брижова ішемія підтверджується візуальною демонстрацією повноцінного стенозу в брижових артеріях. Фізичні дані, крім схуднення, зазвичай мінімальні (R. Mathialagan et al., 2019). Терапевтичні заходи для таких пацієнтів включають хірургічну реконструкцію та підшкірну транслюмінальну ангіопластику з розміщенням стента або без нього.

**Ангіодисплазії** — це скупчення розширених, звивистих тонкостінних судин, що включають дрібні капіляри, вени

та артерії. Зростання захворюваності на ангіодисплазію з віком, як вважають, пов'язане зі змінами складу та структури позаклітинного матриксу в стінці тонкої кишки, а також із синдромом Гейда та хронічною нирковою недостатністю. Під час дослідження було встановлено, що 47% пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю мали ангіодисплазію тонкої кишки порівняно з 17,6% у людей з нормальною функцією нирок (S. Karagiannis et al., 2006). Крім аортального стенозу та хронічної ниркової недостатності, нещодавно факторами ризику виникнення ангіодисплазії тонкої кишки визнали жіночу стать, хронічні респіраторні захворювання та застосування варфарину.

**Надмірна кількість бактерій у тонкій кишці.** У цьому стані кількість бактерій в аспіраті тонкої кишки перевищує  $10^5$ - $10^6$  організмів/мл. У літніх людей це пов'язане з хронічною діареєю, мальабсорбцією, втратою ваги та вторинними недоліками харчування. Пацієнти з цукровим діабетом, портальною гіпертензією, хронічною нирковою недостатністю, склеродермією та поліміозитом мають більший ризик розвитку цієї патології порівняно зі здоровими людьми. Лікування включає зміни в харчуванні, низьковуглеводну дієту, підвищення моторики ШКТ за допомогою прокінетичних засобів та зменшення надмірного бактеріального росту за допомогою антибіотиків. Проте ризик та переваги застосування цих препаратів слід зважувати індивідуально у кожному окремому випадку.

Доступні дані щодо впливу процесу старіння на моторику ШКТ та час транзиту через товсту кишку досить суперечливі. Більшість експертів поділяють думку, що запор не є фізіологічним наслідком нормального старіння. У більшості здорових людей похилого віку кишечник функціонує нормально. Порушення моторики внаслідок старіння пов'язані зі зниженою здатністю гладких м'язів стінки кишечника до скорочення і розслаблення або зі змінами в ентеричній нервовій системі і зменшенням кількості нейротрансмітерів. Зміни у товстій кишці загалом не є клінічно значущими, якщо не поєднуються з іншими станами, що зменшують транзитний час у товстій кишці, як, наприклад, прийом антихолінергічних препаратів, зниження моторики кишечника, зміна продуктів харчування, супутні захворювання. Ще однією важливою особливістю старіння кишечника є зміни у кількості та складі його мікробіоти, які призводять до зниження вироблення коротколанцюгових жирних кислот, що сприяє виникненню та прогресуванню запалення, а також зниженню функції клітин слизової кишечника.

**Запор** — це порушення функцій ШКТ, яке частіше зустрічається у жінок. Його поширеність з віком збільшується. Аномалії іннервації товстої кишки можуть значно впливати на її рухливість, що призводить до затримки транзиту у товстій кишці у літніх людей. Між нормальним транзитним запором та синдромом роздратованого кишечника (СРК) існує ряд відмінностей. Одна з них — це дискомфорт та біль у животі у літніх людей при СРК. Вторинні запори виникають або як побічна дія від прийому ліків (блокаторів кальцієвих каналів, опіоїдів, НПЗЗ, таблетованих форм заліза, антацидів), або через інші захворювання, включаючи ендокринні (гіпотиреоз, гіперкальціємію), неврологічні (хворобу Паркінсона, нейрогенну кишку внаслідок ураження спинного мозку, інсульт), ревматологічні (склеродермію, амілоїдоз) та психологічні (соматизацію, депресію) патології. Основним і найбільш небезпечним ускладненням запорів у літніх людей є зміна консистенції калу, що може призвести до стеркоральних виразок та перфорації товстої кишки. Це одна з причин високої смертності людей похилого віку. Оцінка тяжкості патології включає збір детальної анамнезу (особливу увагу слід приділити акушерському анамнезу у жінок) та пальцево-ректальне обстеження. Лікування складається з фізичних вправ, оптимізації раціону та використання (за необхідності) проносних засобів для регулювання моторики кишечника.

**Дивертикулярна хвороба (ДХ)** наявна у 65% людей старше 65 років; у 80-85% хворих вона протікає безсимптомно. У решті 15-20% розвивається симптоматична ДХ, що,



О.В. Колеснікова



А.О. Радченко

як правило, проявляється неспецифічним болем у животі та періодичною ректальною кровотечею. В незначній кількості випадків (до 5%) розвиваються ускладнення: дивертикуліт, кровотечі, непрохідність, утворення абсцесу, рідше — свищі. Сигмовидна кишка залучається у патологічний процес у 90% хворих.

Дослідження з використанням звичайних рентгенологічних методів обґрунтоване лише у пацієнтів із підозрою на перфорацію. Використання КТ корисне для оцінки дивертикуліту з абсцесом. Колоноскопія є абсолютно безпечною при ДХ та залишається стандартним методом для виключення злоякісного новоутворення, що імітує дивертикуліт. Частота випадків злоякісної патології низька. Метою лікування повинно бути полегшення симптомів і попередження повторних нападів. Дієта з високим вмістом клітковини, застосування додаткових препаратів-замінників клітковини (за необхідності) та прийом спазмолітиків дають хороший ефект. Деякі ліки, які зазвичай застосовують літні люди (НПЗЗ, стероїди, опіоїди), збільшують ризик розвитку ДХ, а блокатори кальцієвих каналів та статини проявляють захисну дію (I. Dumic et al., 2019).

**СРК** — це поширений функціональний розлад ШКТ. Проявляється болем у животі та порушенням акту дефекації за відсутності будь-якої органічної патології. Основним напрямком діагностики СРК є клінічні ознаки, на яких базуються Римські критерії. Залежно від структури кишечника, в клінічній картині СРК може переважати діарея або запори. Іноді ці симптоми чергуються. Поширеність СРК майже не відрізняється у людей похилого та молодшого віку, проте захворюваність на СРК найвища у підлітковому віці і рідко діагностується вперше після 65 років. Хоча симптоми істотно не відрізняються у різних вікових групах, та літні люди з більшою ймовірністю мають органічні захворювання ШКТ, тому для їх лікування слід ретельно підбирати діагностичний підхід. Враховуючи прийом багатьох ліків і наявність супутньої патології у літніх людей, важко точно діагностувати СРК. Лікарі пов'язують симптоми СРК у літніх людей швидше з органічною або медикаментозною етіологією, ніж з функціональним розладом. Ректальна кровотеча вважається тривожною ознакою, але часто зустрічається у пацієнтів із СРК будь-якого віку, тоді як втрата маси тіла та поганий апетит — це симптоми, які зазвичай зустрічаються у літніх людей незалежно від наявності чи відсутності СРК. У чоловіків похилого віку хронічний простатит може імітувати СРК і мати такі прояви: періодична діарея, слиз у випорожненнях, біль у животі, утруднення процесу дефекації. Патолофізіологія СРК не є чіткою, тому існує багато теорій, схожих на теорії патогенезу дивертикуліту. Одна з останніх стверджує, що концентрація 5-НТ (серотоніну) впливає на моторику кишки і може бути відповідальною за розвиток СРК. Підвищені концентрації серотоніну були виявлені при діареї, тоді як у пацієнтів із запором спостерігалася нижча концентрація. Лікування СРК однакове для різних вікових груп, але побічні ефекти від ліків та поліфармація потребують обережного застосування препаратів. Пацієнти, які отримували СІЗЗС, мали значно вищу реакцію та поліпшення симптомів СРК порівняно з групою, у якій були призначені ТАД (А.М. Zarkessler et al., 2017). ТАД та спазмолітичні препарати можуть викликати затримку сечі, погіршення при закритокутувій глаукомі та появу когнітивних порушень у літніх людей внаслідок антихолінергічної дії. Серед нефармакологічних методів терапії саме когнітивно-поведінкова асоціюється з найкращими результатами.

**Запальне захворювання кишечника (ЗЗК)** — це хронічне запальне захворювання ШКТ, яке охоплює два основні типи: хворобу Крона (ХК) та неспецифічний виразковий коліт (НВК). Вперше діагностований НВК у дорослих



людей виявляється частіше, ніж ХК. У порівнянні з пацієнтами молодшого віку, у літніх людей спостерігається тенденція до ізольованого запалення товстої кишки та виникнення перианальних свищів. Рідше зустрічаються ураження тонкої кишки або верхніх відділів ШКТ. Ректальна кровотеча трапляється частіше, ніж діарея, біль у животі та втрата маси тіла при діагностованій ХК у людей літнього віку. НВК у пацієнтів похилого віку частіше асоціюється із запальним фенотипом на відміну від молодших пацієнтів, у яких переважає структурний та проникний характер захворювання. Вперше виявлений НВК у людей похилого віку характеризується ураженням лівих відділів кишечника, проктитом та ректальною кровотечею з менш вираженим болем у животі.

Вперше діагностоване ЗЗК у похилому віці може бути пов'язане з меншим запаленням, меншою кількістю симптомів та меншим ступенем прогресування захворювання. Лікування ЗЗК у пацієнтів літнього віку, як правило, аналогічно лікуванню молодших людей, але терапевтичний підхід у літніх повинен починатися з низьких доз. Незважаючи на те що показання до використання анти-ФНП $\alpha$ -препаратів, як правило, подібні, існує багато повідомлень про нижчий показник відповіді та частіше виникнення побічних явищ у літніх пацієнтів. Профіль безпеки звичайних імуномодуляторів та біологічної терапії дозволяє їх використання у відповідних групах пацієнтів, але для безпечного використання цих препаратів у літніх людей необхідно більше даних. Пацієнтів похилого віку часто виключають з клінічних випробувань, особливо з тих, що містять імуносупресивну терапію. Месалазін є першою лінією терапії легкої та середньої тяжкості ЗЗК та призначається 84% людей похилого віку з НВК. У літніх пацієнтів з НВК з проявами проктиту комбінація перорального та топічного прийому месалазіну є більш ефективною, ніж будь-який з них поодино. Частота низької прихильності до лікування месалазіном серед літніх людей становить 40–60% і пов'язана з розміром таблеток, частотою дозування та поширеними побічними ефектами, такими як нудота, блювання та біль у животі. Крім того, застосування месалазіну для лікування літніх людей утруднене через більшу поширеність хронічної ниркової недостатності та ймовірність розвитку нефротоксичності порівняно з молодими пацієнтами та часту проблему нетримання калу у людей похилого віку, що обмежує використання препаратів у формі супозиторіїв. Кортикостероїди дуже ефективні для відновлення ремісії при середньотяжкій та тяжкій формах ЗЗК, але не для її підтримки. Застосування кортикостероїдів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку та/або погіршенням перебігу остеопорозу, цукрового діабету, глаукоми та гіпертонії, які особливо поширені у старших групах населення. Ризик перелому стегна, пов'язаний із застосуванням кортикостероїдів, найбільший у осіб старше 60 років. Неуспішність медикаментозного лікування ЗЗК – найпоширеніший показник хірургічного втручання у пацієнтів старше 60 років (I. Dumic et al., 2019).

#### Побічні явища прийому лікарських засобів з боку ШКТ

Як вже зазначалося вище, люди похилого віку приймають велику кількість лікарських засобів для корекції хронічних патологічних станів. Наслідком такої поліфармації стають побічні явища, частота яких збільшується з віком. У перспективному дослідженні в Нідерландах 94,2% пацієнтів літнього віку із середнім віком 82,3 роки приймали більше одного препарату, а 73,3% було призначено чотири та більше препаратів (Tulper, 2009). Симптоми ШКТ, що виникають внаслідок прийому ліків, часто зустрічаються в гериатричній практиці, але їх іноді помилково трактують як симптоми внутрішньої органічної хвороби, що призводить до багатьох досліджень, у яких немає нагальної потреби, та надмірного лікування.

Літні люди широко використовують НПЗЗ, бісфосфонати та кортикостероїди, що в першу чергу призводить до появи порушень у ротовій порожнині.

Прийом НПЗЗ часто асоціюється зі шлунково-кишковими побічними явищами, а також із нирковими (затримка рідини, гіперкаліємія, вторинна гіпертензія) та серцево-судинними (судинні події, гіпертонія). Найбільш поширеними є гастрит, виразка, перфорація та ентеропатія. Переважна більшість гострих кровотеч у верхніх відділах ШКТ спровокована прийомом лікарських препаратів та появою гастропатій. Смертність пацієнтів від кровотечі у верхніх відділах ШКТ або перфорації, пов'язаної з використанням НПЗЗ, оцінюється приблизно 1:5. Крім того, поширеність гастроуденальних виразок у пацієнтів, які приймають аспірин у низьких дозах, становить приблизно 10% (I. Dumic et al., 2019). Близько половини гастроуденальних уражень слизової оболонки, спричинених НПЗЗ, протікає безсимптомно.

**Медикаментозний (таблетований) езофагіт (МЕ)** – це запалення стравоходу внаслідок шкідливого впливу медикаментів через їх проходження та посилений контакт зі слизовою оболонкою стравоходу. Хоча ця патологія

може виникати в будь-якому віці, вона найбільш поширена серед пацієнтів літнього віку. Поліфармація, зниження моторики стравоходу та прийом ліків з недостатньою кількістю води – це фактори, що найчастіше асоціюються з МЕ у літніх людей. Крім того, у пацієнтів з кардіомегалією внаслідок збільшеного лівого передсердя може розвинути компресія стравоходу, що підвищує ризик виникнення МЕ. Abid et al. (2005) виявили, що, окрім похилого віку, жіноча стать, цукровий діабет та ішемічна хвороба серця також асоціюються з МЕ. Найбільш частою причиною є прийом НПЗЗ, аспірину, доксицикліну, бісфосфонатів, сульфату заліза та каптоприлу. Найпоширенішими симптомами є біль у грудях (71,8%) та одиофагія (38,5%). Для встановлення діагнозу необхідні детальний анамнез, наявність точного списку ліків та ендоскопія. За допомогою ендоскопії виявляють виразку більш ніж у 80% випадків, у той час як дзеркальні виразки є у 42% пацієнтів (I. Dumic et al., 2019). Основою лікування є відміна провокуючих препаратів та використання ІПП, що має сприятливий прогноз у більшості випадків.

**Гастропатія, індукована НПЗЗ (ГН)**, розвивається при дозах, які пригнічують вироблення простагландину, посилюють моторику шлунка та підвищують проникність слизової оболонки. Це призводить до інфільтрації нейтрофілами та вироблення вільних радикалів, а згодом і до ураження слизової оболонки. Фактори, що збільшують ризик розвитку ГН, включають вік, наявність супутніх захворювань, особливо ВХ, цирозу печінки та серцево-судинних захворювань в анамнезі, тривале застосування НПЗЗ, інфекцію *H. pylori*, куріння, зловживання алкоголем, одночасне використання інших лікарських засобів.

Спираючись на практичні рекомендації International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G (R. Hunt et al., 2018), можна виділити низку постулатів:

- усі НПЗЗ, незалежно від способу введення, мають потенційно високий ризик виникнення ГН, тому призначати їх необхідно лише за показаннями, враховуючи специфічні для пацієнта фактори ризику;
- найбільш поширені немодифіковані фактори ризику розвитку ГН включають вік (>60 років), ВХ та шлунково-кишкову кровотечу в анамнезі, а модифіковані – одночасне застосування аспірину та/або інших НПЗЗ, системних кортикостероїдів, антикоагулянтів/анти тромбоцитарних препаратів і СІЗЗС;
- так як інфекція *H. pylori* збільшує ризик розвитку ГН, перед призначенням НПЗЗ рекомендується перевірити ймовірність інфікування *H. pylori* та провести ерадикацію;
- рекомендується надавати пацієнту інформацію щодо самолікування НПЗЗ та важливості регулярного спостереження, особливо тим, хто приймає НПЗЗ довгостроково та/або у високій дозі;
- пацієнтам, які перебувають на тривалому лікуванні НПЗЗ, рекомендується проводити регулярний моніторинг (з урахуванням супутніх захворювань, прийому інших медикаментів та оцінки всіх факторів ризику) для виявлення шлунково-кишкових кровотеч та/або шлунково-кишкових побічних ефектів;
- комбінована терапія ІПП є кращим підходом до профілактики ГН;
- немає різниці в ефективності між різними ІПП (езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол), присутніми на ринку. Усі ІПП у рекомендованих дозах мають аналогічну ефективність щодо зниження ризику розвитку ГН;
- лікарям необхідно розглядати тривалу профілактику ІПП (подвійна доза >30 діб) при тривалому призначенні НПЗЗ;
- клінічні прояви у пацієнта, що приймав НПЗЗ, завдяки яким можна припустити наявність ГН, – це спазми у животі, біль, диспепсія, нудота та блювання;
- за наявності таких симптомів у пацієнтів із раніше наявними факторами ризику гастропатії лікарю пропонується ретельно перевіряти відсутність ГН у пацієнта;
- для визначення ризику виникнення ГН рекомендується ретельно ознайомитися з анамнезом та виконати необхідні лабораторні аналізи до початку лікування НПЗЗ;
- якщо у пацієнта є в анамнезі ГН або клінічні симптоми та ознаки, що свідчать про проблеми з ШКТ, пов'язані з НПЗЗ, лікар первинної ланки має розглянути можливість скерувати пацієнта до спеціаліста для подальшого лікування;
- пацієнтам з діагнозом ГН можна рекомендувати розглянути інші гастропротекторні засоби, окрім ІПП. Комбінацію з фіксованою дозою НПЗЗ та гастропротекторних засобів (кетопрофен – омепразол, ібупрофен – фамотидин та напроксен – езомепразол) не слід обирати для пацієнтів з ГН. Це пов'язано з недостатньою доказовою базою та високою вартістю.

При захворюваннях, які потребують миттєвого полегшення (головний біль, дисменорея, післяопераційний біль), терапію необхідно починати з низьких доз НПЗЗ та меншої тривалості. Пульсотерапію (переривчасті великі дози НПЗЗ) можна розглянути для посилення терапевтичного ефекту, зменшення ускладнень з боку ШКТ та інших побічних явищ при хронічних захворюваннях. Селективні інгібітори циклооксигенази-2 можуть бути використані для уникнення або зменшення побічних ефектів від звичайних НПЗЗ. До схем прийому ліків можна включати антациди, оскільки вони нейтралізують наявну шлункову кислоту і можуть забезпечити швидке полегшення болю. Пробиотики, що містять *Lactobacillus acidophilus*, можуть допомогти досягти балансу між власною мікробіотою травної системи та шкідливими бактеріями. Пацієнтам, що приймають НПЗЗ, рекомендується регулярно відвідувати лікаря для своєчасного перегляду терапії НПЗЗ.

**Медикаментозне пошкодження печінки (МПП)** – це гепатоцелюлярна, холестатична або змішана патологія за результатами підвищення рівня печінкових ферментів на основі першого лабораторного дослідження у зв'язку з клінічною подією (EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury, 2019). Фактором ризику є похилий вік. Існує думка, що старший вік асоціюється з ураженням печінки холестатичного типу, але не є фактором, що сприяє розвитку МПП (Lucena, 2009). Пацієнти старше 75 років потребували більш тривалої госпіталізації з приводу МПП (Onji, 2009). Для попередження виникнення МПП у пацієнтів літнього віку слід враховувати побічні ефекти як самих препаратів, так і синергічні взаємодії декількох медичних засобів. При прийомі таких препаратів, як антибіотики (амоксцилін/клавуланат, флуоклоксацилін, фузидова кислота, рокситроміцин та комбінована терапія ізоніазидом, піразинамідом, рифампіном), стероїди (ципротерон, даназол) та інші (хлорпромазин, карбімазол, німесулід) значно збільшується частота МПП серед літніх людей (С.М. Hunt et al., 2014). Зростає кількість пацієнтів з підвищеними амінотрансферазами під час лікування німесулідом, зустрічаються випадки фульмінантного та підгострого гепатиту, що іноді закінчується смертю.

Два види патологічних змін, індукованих німесулідом, – гепатоцелюлярний некроз та чистий холестаза. Статини рідко стають причиною МПП і частіше спостерігаються у літніх людей з легкими клінічними проявами. Антидепресанти та/або протиепілептичні препарати також рідко стають причиною важкого МПП та мають низький ризик ускладнень або хронічної трансформації МПП. Анти тромбоцитарні препарати викликають МПП у людей старшого віку з кращим прогнозом (A. Licata et al., 2017), ніж інші препарати (нижчий рівень смертності та менша тривалість госпіталізації). Регулярний прийом алкоголю може сприяти розвитку МПП, пов'язаного зі специфічними препаратами, такими як ізоніазид, метотрексат та галотан. Тому найважливішим початковим кроком лікування МПП є припинення дії провокувального агента. Спонтанне, майже повне або повне відновлення протягом кількох днів чи тижнів після відміни препарату, який, імовірно, викликав МПП, є важливим критерієм оцінки причини захворювання. Однак поліпшення може спостерігатися не одразу і пошкодження може продовжуватися, незважаючи на усунення провокуючого фактора. За пацієнтами із супутньою жовтяницею слід спостерігати і часто проводити їм тестування біохімічних показників печінки. Пацієнтам із енцефалопатією та/або коагулопатією, як правило, потрібна госпіталізація. Хронічний холестаза внаслідок МПП зазвичай лікують з використанням урсодезоксихіолової кислоти (УДХК). Однак ефекти від цього безпосередньо при МПП недостатньо задокументовані й результати досить суперечливі. Не було проведено жодне контрольоване дослідження, яке б довело ефективність УДХК та стероїдів у лікуванні пацієнтів з МПП (EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury, 2019).

**Отже, захворювання ШКТ мають свої особливості у літніх людей – зростає частота деяких патологій та їх ускладнень, стає більш тяжким перебіг. Окрема проблема – побічні явища від прийому лікарських засобів. Поширеними серед людей похилого віку стають МЕ, гастропатія, що виникла внаслідок прийому НПЗЗ, та МПП. З одного боку, такі зміни зумовлені порушенням функціонування ШКТ з віком, а з іншого причиною є наявність коморбідної патології і пов'язаної з нею поліфармації. Ускладнює правильну діагностику та лікування те, що прояви захворювань ШКТ не завжди є типовими. Тому лікар повинен обов'язково брати до уваги всі симптоми, які можуть свідчити про наявність певної патології у літньої людини. Терапія для таких пацієнтів також повинна підбиратися індивідуально. Спірається у таких випадках необхідно не тільки на супутні захворювання, але й на суб'єктивний стан пацієнта, якість його життя, виразність симптомів, анамнез захворювань та очікувану тривалість життя у кожному конкретному випадку.**



# ОМЕЗ® ДСР

омепразол 20 мг домперидон 30 мг

## наДійно уСуває пРоблеми\*



сучасне лікування згідно міжнародного протоколу<sup>1</sup>



зручний режим прийому – 1 раз на добу<sup>2</sup>



технологія модифікованого вивільнення<sup>2</sup>

ВСЬОГО

1  НА ДОБУ

ІННОВАЦІЯ



\* Під «надійністю усунення проблем» мається на увазі ефективне усунення чи зменшення різного рівня симптомів ГЕРХ у пацієнтів з високою частотою супутніх симптомів диспепсії. В групі ОмеЗ ДСР® достовірно частіше порівняно з омепразолом спостерігали повне купірування рефлюксних симптомів через 8 тижнів лікування: 83,3 % порівняно з 43,3 % відповідно. Мараховский К.Ю. и соавт. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь: сопоставительная оценка эффективности и безопасности омепразола в комбинации с домперидоном в сравнении с омепразолом. ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО, No 2 (42), 2015 г., с 7-16  
1. Stanghellini V., Chan F., Hasler W. et al. Gastroduodenal Disorders // Gastroenterology. 2016 May;150(6):1380-92.  
2. Інструкція з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZ DSR)

Витяг з інструкції з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZDSR) **Склад:** діючі речовини: omeprazole, domperidone; 1 капсула містить омепразолу 20 мг (у вигляді кишковорозчинних пелет), домперидону 30 мг (у вигляді пелет пролонгованої дії). Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням, тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних станів. Код АТХ А02Х. **Показання.** Короткочасне лікування кислотозалежних захворювань, що супроводжуються нудотою; – Лікування гастриту або гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що супроводжуються блюванням. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищена чутливість до замінених бензімідазолів. Період вагітності та годування груддю, дитячий вік до 12 років. **Спосіб застосування та дози.** ОмеЗ® ДСР застосовувати внутрішньо по 1 капсулі на добу вранці, за 1 годину до прийому їжі. Капсули застосовувати цілими, не розламуючи і не розжовуючи. Рекомендована максимальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон (1 капсула). Курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання. Максимальна тривалість прийому препарату ОмеЗ® ДСР не повинна перевищувати один тиждень. **Побічні реакції.** З боку печінки та жовчовивідних шляхів; метаболізму; центральної та периферичної нервової системи; з боку органів слуху та лабіринту; опорно-рухового апарату; алергічні реакції; з боку шкіри та підшкірних тканин; зміни лабораторних показників; з боку печінки; ендокринної системи; імунної системи; шлунково-кишкового тракту; серцево-судинної системи; психічні розлади; з боку репродуктивної системи та молочних залоз; опорно-рухової системи та сполучної тканини; сечовидільної системи; загальні порушення; інші побічні дії. Термін придатності. 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1313 від 13.07.2018 р.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.



С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України,  
А.Е. Дорофєєв, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Необстежена диспепсія: практичні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації та результати післямаркетингового дослідження Empiric DSR



С.М. Ткач



А.Е. Дорофєєв

Диспепсія – це один з найбільш поширених симптомокомплексів, що зустрічаються в практиці внутрішньої медицини. Диспепсія є глобальною проблемою, проте її розповсюдженість суттєво відрізняється в різних регіонах. Систематичні огляди свідчать, що симптоми диспепсії в усьому світі мають близько 20% населення, в деяких країнах вони є причиною 4-10% усіх звернень за медичною допомогою. Загалом захворюваність на диспепсію є вищою в західних популяціях порівняно зі східними.

Диспепсія частіше зустрічається у жінок, курців, у осіб з *H. pylori* (*Hp*) та пацієнтів, що приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Люди з диспепсією мають нормальну тривалість життя, проте симптоми цього

захворювання негативно впливають на якість життя, що пов'язано з емоційним пригніченням, необхідністю придбання ліків

та зниженням працездатності. Хоча більша частина людей з диспепсією за медичною допомогою не звертається, їх ведення пов'язане з істотними економічними витратами, оскільки пацієнти з диспепсією використовують значно більше різних медичних ресурсів, ніж люди з іншою гастроентерологічною патологією. Таким чином, діагностика, лікування і тривале ведення хворих з диспепсією є актуальною медичною проблемою в усьому світі, включаючи Україну.

Диспепсія не є специфічним синдромом і може зустрічатися при різній патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – як органічній, так і функціональній. Приблизно у 60-70% пацієнтів з диспепсією будь-яких структурних змін з боку гастродуоденальної ділянки при езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) не виявляється і ці хворі вважаються такими, що страждають на функціональну диспепсію (ФД). ФД зустрічається приблизно у 7-12% усього населення розвинутих країн, причому значно частіше хворіють люди у молодому та середньому віці. Приблизно у 30-40% пацієнтів диспепсичні скарги зумовлені органічною патологією. В таких випадках мова йде про вторинну (органічну) диспепсію (ВД), основні причини якої наведені у таблиці 1.

Українська гастроентерологічна асоціація (УГА) запропонувала та затвердила

6 тверджень (таблиця 2) та 15 практичних рекомендацій (таблиця 3) по веденню хворих на диспепсію. Ці рекомендації засновані на даних, що є в електронних базах PubMed, NCBI, CochraneLibrary, ResearchGate, GoogleScholar, а також на рекомендаціях провідних міжнародних гастроентерологічних та інших асоціацій і товариств – AGA, CAG, ACG, NICE, UEG. При їх підготовці враховували тільки оригінальні (проспективні, рандомізовані, контрольовані та подвійні сліпі) дослідження, систематичні огляди та метааналізи. Для оцінки якості фактичних даних щодо фармакологічних методів лікування диспепсії застосована система GRADE, згідно якої для оцінки виділяють високий, середній, низький та дуже низький рівні доказів. Високий рівень доказів свідчить про те, що подальші дослідження для зміни думки

Таблиця 1. Потенційні причини диспепсії

Таблиця 1. Потенційні причини диспепсії	
ФД (60-70% усіх випадків)	
ВД (органічна) внаслідок структурних змін ШКТ (30-40% випадків)	<ul style="list-style-type: none"> <li>пептичні виразки;</li> <li>гастрозофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ);</li> <li>біліарна патологія;</li> <li>панкреатит;</li> <li>пухлини стравоходу, шлунка, печінки або підшлункової залози;</li> <li>гастротоксичні медикаменти (аспірин, НПЗП, стероїди, препарати заліза, калію, дігіталіс, теофілін та ін.);</li> <li>змішані причини (цукровий діабет, гіпер- або гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, електrolітний дисбаланс (гіперкаліємія, гіперкальціємія), гастропарез або інтестинальна псевдообструкція, синдром мальабсорбції).</li> </ul>

Таблиця 2. Твердження УГА щодо диспепсії

Таблиця 2. Твердження УГА щодо диспепсії	
Твердження 1	Диспепсія – це будь-який середній епігастральний біль/печіння/дискомфорт, почуття переповнення після їди, почуття раннього насичення, відрижка, печія, нудота/блювання, здуття в епігастрії, що вказують на залучення верхніх відділів ШКТ та наявні не менше 4 тижнів. Диспепсію слід трактувати подвійно – і як синдром (ВД), і як самостійну нозологічну форму (ФД).
Твердження 2	В якості попереднього діагнозу в необстеженого первинного пацієнта слід використовувати термін «необстежена диспепсія». Після відповідного клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального дообстеження всі пацієнти з симптомами диспепсії можуть бути поділені на дві основні групи – з ВД та ФД.
Твердження 3	ВД діагностується у пацієнтів з органічними, системними або метаболічними причинами диспепсичних симптомів, що можуть бути ідентифіковані при проведенні таких діагностичних процедур, як ЕГДС та ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), а також шляхом лабораторної діагностики (таблиця 1). При відповідному лікуванні симптоми диспепсії зазвичай значно зменшуються або повністю зникають.
Твердження 4	Hp-асоційована диспепсія, згідно з Київським глобальним консенсусом, розглядається як підгрупа ВД, симптоми якої протягом 6-12 місяців зникають або значно зменшуються після ерадикації.
Твердження 5	ФД, яка є самостійною нозологічною формою, діагностується у пацієнтів з наявністю одного або більше симптомів: почуття переповнення після їди, швидке насичення, епігастральний біль або печіння, які неможливо пояснити стандартними клінічними обстеженнями – ЕГДС, УЗД ОЧП та лабораторними аналізами.
Твердження 6	Етіологія та патофізіологія ВД зумовлена супутнім захворюванням чи станом (таблиця 1). Етіологія ФД точно не відома. В якості ймовірних факторів ризику розвитку ФД розглядають зв'язок з перенесеними гострими гастроінтестинальними інфекціями (так звана постінфекційна ФД), інфекцією Hp, алергією, генетичною схильністю (поліморфізм гена GNB3). У якості патофізіологічних факторів ФД розглядають дисмоторні розлади (сповільнення спорожнення та порушення акомодатції шлунка), вісцеральну гіперчутливість на розтягнення шлунка або дванадцятипалої кишки (ДПК), гіперчутливість ДПК до кислоти та ліпідів, низькоінтенсивне запалення та імунну активацію слизової оболонки, дуоденальну везиофілію, психосоціальні розлади.

Таблиця 3. Практичні рекомендації УГА щодо диспепсії

№	Рекомендації	Сила рекомендації	Рівень доказів
1	Пацієнтам старше 50 років з необстеженою диспепсією або наявністю симптомів тривоги, так званих симптомів червоних прапорців (таблиця 4), для виключення неоплазії верхніх відділів ШКТ та іншої органічної патології рекомендовано обов'язкове проведення ЕГДС	Умовна рекомендація	Докази помірної якості
2	Пацієнтам молодше 50 років з диспепсією та відсутністю симптомів тривоги рекомендується проведення неінвазивного тесту на Hp ( <sup>13</sup> C-сечовинний дихальний тест або визначення фекального антигену Hp) та ерадикаційної терапії Hp-інфекції у разі позитивності, так звана стратегія test-and-treat	Сильна рекомендація	Докази високої якості
3	Діагностика ФД базується на основі Римських критеріїв IV, що рекомендують розглядати її як широке поняття (таблиця 5), яке описує пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом (ПДС), пацієнтів з епігастральним больовим синдромом (ЕБС), а також пацієнтів із перхресними симптомами ПДС та ЕБС – оверлеп-синдром або поєднання ЕБС та ПДС	Сильна рекомендація	Докази високої якості
4	Пацієнтам з ФД не рекомендується проводити рутинне дослідження шлункової моторики або шлункової секреції	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості
5	Спеціальне дослідження шлункової моторики рекомендується проводити тільки пацієнтам з ФД з високою підозрою на наявність гастропарезу	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості
6	Hp-негативним хворим на диспепсію молодше 50 років за відсутності симптомів тривоги або хворим, у яких залишаються симптоми після ерадикації, рекомендується емпірична терапія (таблиця 4) інгібіторами протонної помпи (ІПП) або призначення комбінації ІПП+прокінетик* (рис. 1)	Сильна рекомендація	Докази високої якості
7	У разі виникнення НПВП-індукованої диспепсії альтернативним препаратом є ребаміпід	Умовна рекомендація	Докази низької якості
8	Пацієнтам з необстеженою диспепсією молодше 50 років за відсутності симптомів тривоги та відповіді на ерадикацію Hp прийом ІПП, прокінетиків або їх комбінації рекомендується терапія низькими дозами трициклічних антидепресантів (ТЦА)	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості
9	Hp-позитивним пацієнтам з ФД рекомендується ерадикаційна терапія із застосуванням високих доз ІПП згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V	Сильна рекомендація	Докази високої якості
10	Hp-негативним хворим на ФД ЕБС або хворим, у яких залишаються симптоми після ерадикації інфекції, рекомендується терапія ІПП у стандартних дозах	Сильна рекомендація	Докази помірної якості
11	Hp-негативним пацієнтам з ФД ПДС рекомендується терапія прокінетиками з доведеною ефективністю (таблиця 6)	Умовна рекомендація	Докази низької якості
12	Hp-негативним пацієнтам з поєднанням ФД ПДС та ФД ЕБС (оверлеп-синдром) рекомендується комбінований прийом ІПП та прокінетика	Умовна рекомендація	Докази низької якості
13	Пацієнтам з ФД, що не відповідають на лікування ІПП, прокінетиками, комбінацією ІПП+прокінетик або ерадикацію інфекції Hp, рекомендується призначити низькі дози ТЦА (амітриптилін, іміпрамін)	Умовна рекомендація	Докази помірної якості
14	Пацієнтам з ФД не рекомендується рутинне застосування альтернативних препаратів або комплементарної медицини	Умовна рекомендація	Докази низької якості
15	Пацієнтам з ФД, що не відповіли на лікування ІПП, прокінетиками, комбінацією ІПП+прокінетик, ерадикацію інфекції Hp або ТЦА, можна розглядати терапію альтернативними препаратами резерву**	Слабка рекомендація	Докази дуже низької якості
16	Пацієнтам з ФД, що не відповіли на будь-яке медикаментозне лікування, рекомендується консультація психотерапевта та проведення психотерапевтичного лікування (рис. 2)	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості

\* В Україні комбінація ІПП+прокінетик (омепразол+домперидон) зареєстрована як препарати Омез Д (капсула містить омепразолу 10 мг, домперидону 10 мг) та Омез ДСР (капсула містить омепразолу 20 мг, домперидону 30 мг у вигляді пелет пролонгованої дії);  
\*\* альтернативні засоби – ребаміпід, буспірон, прагбалін, монтелукаст, Н<sub>1</sub>-гістаміноблокатори, гомеопатичні засоби.

Продовження на стор. 22.



**С.М. Ткач**, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, **А.Е. Дорофєєв**, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## Необстежена диспепсія: практичні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації та результати післямаркетингового дослідження Empiric DSR

Продовження. Початок на стор. 21.

Таблиця 4. Симптоми тривоги (симптоми «червоних прапорців»)

- Дисфагія, одионофія
- Персистуюче блювання
- Зниження/відсутність апетиту
- Немотивоване зниження маси тіла
- Блідість шкірних покривів, ознаки залізодефіцитної анемії
- Утворення в епігастрії, що пальпується, лімфоаденопатія
- Підвищення температури тіла
- Зміни лабораторних показників (анемія, лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та ін.)
- Несприятливий сімейний анамнез щодо раку верхніх відділів ШКТ

Таблиця 5. Діагностичні критерії ФД та її субтипів (Римські критерії IV)

**В1. ФД**  
**Діагностичні критерії\***

1. Один або більше:  
– відчуття повноти шлунка після їди  
– швидке насичення  
– епігастральний біль  
– епігастральне печіння

2. Відсутність даних про органічну патологію (включаючи верхню ЕГДС), яка могла б пояснити ці симптоми

\* Відповідність критеріям має бути протягом 3 або більше місяців з початку проявів не менше 6 місяців перед діагностикою

**В1а. ПДС**  
**Діагностичні критерії\***

Мають включати один або обидва симптоми, наведені нижче, щонайменше 3 дні на тиждень:  
• відчуття повноти шлунка після їди (тобто вираженість симптому така, що впливає на звичайну діяльність);  
• відчуття швидкого насичення (неможливо з'їсти звичайну порцію до кінця).

Немає доказів на підставі рутинного обстеження (включаючи верхню ЕГДС) наявності органічних, системних або метаболічних захворювань, які могли б задовільно пояснити наявні диспепсичні симптоми.

Відповідність критеріям має бути протягом 3 або більше місяців з початку проявів не менше 6 місяців перед діагностикою

**Зауваження**

- Також можуть бути наявними епігастральний біль або печіння після їди, здуття в епігастрії, надмірна відрижка та нудота
- Наявність блювання може бути симптомом іншої патології
- Печія не є диспепсичним симптомом, але часто може бути симптомом супровідної патології
- Симптоми, прояви яких зменшуються після дефекації або відходження газів із кишечника, не мають розглядатися як прояви диспепсії

**В1б. Епігастральний больовий синдром**  
**Діагностичні критерії\***

Мають включати один із наведених симптомів щонайменше 1 день на тиждень:

- епігастральний біль, інтенсивність якого знижує звичайну активність
- епігастральне печіння, інтенсивність якого знижує звичайну активність

**а також**

- немає доказів на підставі рутинного обстеження (включаючи верхню ЕГДС) наявності органічних, системних або метаболічних захворювань, які могли б пояснити ці симптоми

Відповідність критеріям має бути протягом 3 або більше місяців з початку проявів не менше 6 місяців перед діагностикою

**Зауваження**

- Біль може бути викликаний прийомом їжі, зменшуватися після прийому їжі або натщесерце
- Також можуть бути наявними здуття в епігастрії, відрижка та нудота
- Наявність повторюваного блювання дає підставу припустити іншу патологію
- Печія не є диспепсичним симптомом, але часто може бути симптомом супутнього захворювання
- Наявний біль не відповідає критеріям біліарного болю
- Симптоми, прояви яких зменшуються після дефекації або відходження газів із кишечника, не мають розглядатися як прояви диспепсії

Інші симптоми захворювань органів травлення (таких як GERX та синдром подразненого кишечника) можуть супроводжувати ЕБС

Таблиця 6. Прокінетики з доведеною ефективністю при лікуванні функціональної диспепсії

Препарат	Кількість доказових досліджень	Ефект/сумарна кількість пацієнтів	SUCRA	Ймовірність ефекту, %
Метоклопрамід	1	50/68	0,925	92,5
Тримебутін	1	18/27	0,745	74,5
Мозаприд	5	244/335	0,633	63,3
Домперидон	13	571/773	0,629	62,9
Ітоприд	9	576/955	0,324	32,4
Акотіамід	5	379/713	0,243	24,3
Плацебо	18	603/1602	0,002	0,2

SUCRA – поверхня під кривою сукупного ранжування. Більш високе значення SUCRA вказує на кращі терапевтичні результати на основі непрямого порівняння.

відносно ефективності втручання не потрібні. Середній (помірний) рівень доказів передбачає необхідність додаткових досліджень, а низький означає, що очікуються нові дослідження, які можуть змінити думку відносно ефективності втручання. Дуже низький рівень означає, що докази сумнівні або конфліктні, а співвідношення ризик/користь точно не встановлено. Усі рекомендації представлені з урахуванням їх сили: сильні передбачають суттєву перевагу метода/втручання над ризиком його застосування, у зв'язку з чим суворо рекомендовані; слабкі рекомендації баланують на грані співвідношення ризик/користь.

Прийняття наведених рекомендацій передувало проведенню великого післямаркетингового дослідження Empiric DSR, що проводилося з 1 квітня 2019 року по 31 березня 2020 року. Воно охопило 20 535 пацієнтів з необстеженою диспепсією в багатьох регіонах України (21 область). Більшість хворих була з Харківської (4240), Київської (3327), Дніпропетровської (2805), Одеської (1589) та Чернівецької (1241) областей.

Суть дослідження полягала в анкетуванні дорослих пацієнтів, яким було призначено лікування фіксованою комбінацією омепразолу і домперидону (препарати

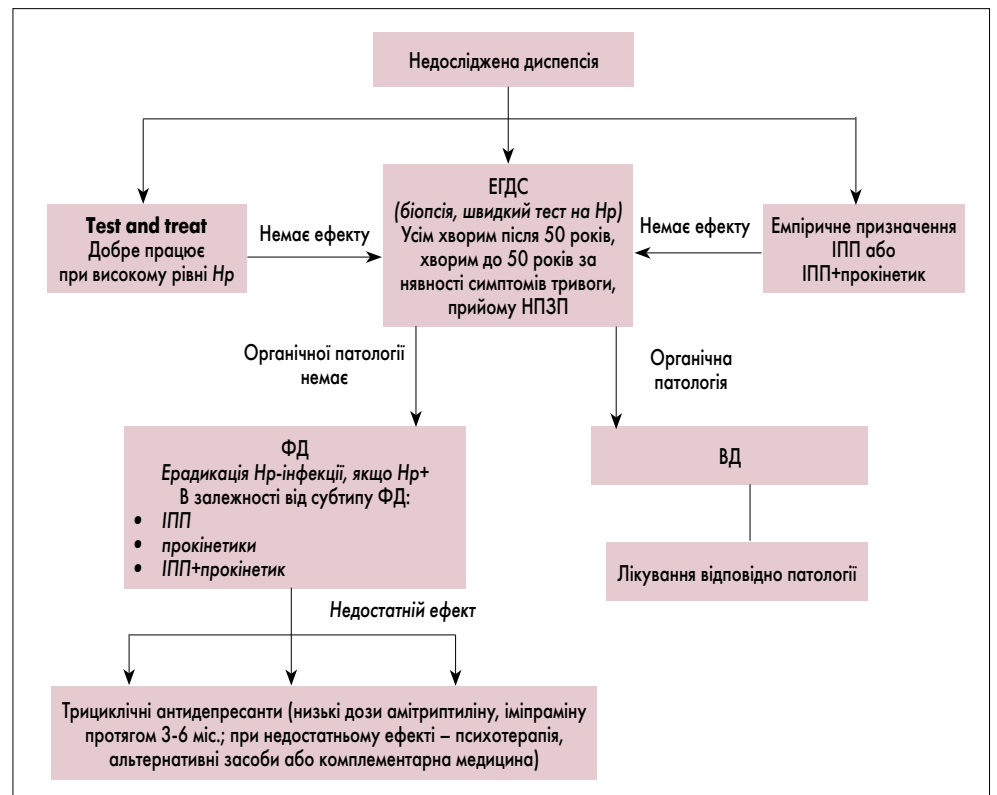


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнта з необстеженою диспепсією

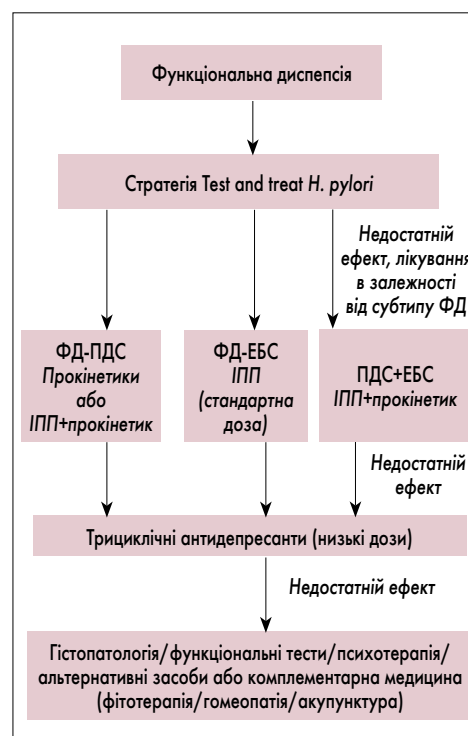


Рис. 2. Покроковий алгоритм ведення пацієнтів з ФД

Омес ДСР та Омез Д). Опитування проводили 216 лікарів загальної практики та 97 лікарів-гастроентерологів. Усього було проанкетовано 9287 чоловіків (45,2%) та 11 248 жінок (54,8%). Більша частина хворих була у віковому діапазоні 25-44 років (7612 пацієнтів, 37,1%) та 45-59 років (6398 пацієнтів, 31,2%), менша частина – у віці 18-24 роки (3492 пацієнта, 17%) та старше 60 років (3033 хворих, 14,4%). На наявність інфекції *H. pylori* було протестовано 7220 пацієнтів (35,2%), з них 1468 пацієнтів (7,1%) були інфіковані, а ерадикаційна терапія проводилася 1033 пацієнтам (70,4%). У 2977 хворих на диспепсію були супутні захворювання опорно-рухового апарату – остеохондроз хребта (2208) або остеоартроз (7698), з приводу яких вони приймали НПЗП (селективні та неселективні) впродовж 7 днів поспіль або довше. Про супутній тривалий прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти та/або клопідогрелю звітували 1407 пацієнтів, з них 1126 (80%) одночасно приймали будь-який ППП (омепразол, пантопразол, рабепразол та ін.).

Абсолютна більшість хворих (20 337 пацієнтів, 99,03%) з приводу диспепсичних симптомів приймала фіксовану комбінацію омепразолу 20 мг + домперидону 30 мг (препарат Омез ДСР). Невелика частина хворих (198 пацієнтів, 0,96%)

приймала фіксовану комбінацію омепразолу 10 мг + домперидону 10 мг (препарат Омез Д). Препарат Омез ДСР 1 раз на день приймали 18 417 пацієнтів (89,7%), протягом 28 та 7 днів відповідно 9597 (46,7%) та 5621 (27,4%) пацієнтів, протягом трьох днів – 1347 хворих, а за вимогою – 787.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про те, що абсолютна більшість лікарів при веденні пацієнтів з необстеженою диспепсією надають перевагу емпіричному призначенню фіксованої комбінації омепразолу 20 мг + домперидону 30 мг (препарат Омез ДСР) 1 раз на день протягом 4 тижнів. Сподіваємося, що наведені вище клінічні рекомендації УГА сприятимуть підвищенню рівня знань практичних лікарів про ведення хворих на недосліджену диспепсію та поліпшенню результатів лікування цих пацієнтів.

### Література

1. Camillieri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013; 10: 187-194.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, 2016. – Vol. 150. – № 6. – P. 1262-1279.
3. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1049.
4. Gisbert J.P., Calvet X. Helicobacter pylori test-and-treat strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol*, 2013; 4: e32.
5. Jaafar M., Safi S., Tan M. et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4871-9>.
6. Koretz R.L., Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad and the ugly. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2: 957.
7. Lacy B.E., Talley N.J., Locke G.R. et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 36: 3.
8. Lan L., Zeng F., Liu G.J. et al. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; CD008487.
9. Malferrheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel*. *Gut*. 2017 Jan; 66(1): 6-30.
10. Mazzoleni L.E., Sander G.B., Francesconi C.F. et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1929.
- ... 27. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*, 2014; 48: 241-247.

Повний список літератури знаходиться в редакції



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

# Современные подходы к гастроэнтерологическому обследованию больных с железодефицитной анемией



С.М. Ткач

Анемия является очень распространенным диагнозом как у мужчин, так и у женщин, а дефицит железа (ДЖ) – наиболее частая причина анемии во всем мире. В США в 1999-2000 гг. 2% мужчин в возрасте 16-69 лет, 12% женщин в возрасте 12-49 лет и 9% женщин в возрасте 50-69 лет страдали ДЖ, 4% женщин в возрасте 20-49 лет и 3% женщин в возрасте 50-69 лет имели железодефицитную анемию (ЖДА) [1]. Общая распространенность ЖДА в Северной Америке в 2010 году составляла 2,9% [2]. Этиология ЖДА может включать субоптимальное пероральное потребление железа, плохое усвоение перорального железа и/или хроническую кровопотерю из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других систем организма. Желудочно-кишечные злокачественные новообразования являются наиболее серьезной потенциальной причиной ЖДА. Также часто выявляют (и успешно лечат) и другие патологии, к примеру, язвенную болезнь, целиакию, воспалительные заболевания кишечника, поражения ЖКТ. Устранение ЖДА при этих болезнях потенциально может улучшить качество жизни и помочь достичь важных для пациента результатов.

Нормальное общее содержание железа в организме составляет 3-4 тыс. мг, большая часть которого находится в эритроцитах (то есть в гемоглобине); меньшее количество железа находится в формах его хранения, включая печеночные макрофаги, резидентные клетки костного мозга и другие. Железо также связано с трансферрином и другими белками, такими как миоглобин, или находится в формах его хранения, таких как ферритин и гемосидерин. Большая часть железа всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки. Приблизительно 1-2 мг железа ежедневно теряется из-за шелушения кожи и кишечных клеток или из-за незначительной кровопотери, которая у нормальных людей уравновешивается кишечным всасыванием пищевого железа. Избыточная потеря железа может происходить при желудочно-кишечном кровотечении (чаще всего латентном), гематурии, из-за слущивания клеток кожи или

наличия других источников потери крови (например, менструального кровотечения). Большинству взрослых людей без очевидного источника кровопотери, но при низком уровне железа в организме показано обследование ЖКТ на предмет хронической кровопотери или мальабсорбции железа.

При первичной гастроэнтерологической оценке больных с ЖДА на практике имеется значительная вариабельность данных с неопределенностью относительно диагностических критериев ДЖ у пациентов с ЖДА, типа и последовательности диагностической оценки с помощью эндоскопии или неинвазивного тестирования, пользы и необходимости рутинной биопсии желудка (для выявления инфекции *H. pylori* или аутоиммунного атрофического гастрита) или двенадцатиперстной кишки (для выявления целиакии). Кроме того, правильная диагностическая оценка, вероятно, отличается в зависимости от основного риска серьезных

желудочно-кишечных заболеваний, таких как злокачественные новообразования, у мужчин и женщин разного возраста.

В рекомендациях, приведенных в последнем практическом руководстве Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) [3], основное внимание уделяется первичной желудочно-кишечной оценке хронической ЖДА. Для оценки пациентов с резистентной ЖДА (несмотря на эмпирическое применение препаратов железа) или рецидивирующей ЖДА рекомендаций нет из-за отсутствия надежных доказательств по этим клиническим состояниям. Кроме того, лечение неясного желудочно-кишечного кровотечения, определяемого как постоянное или рецидивирующее кровотечение неясной этиологии после соответствующей эндоскопической оценки, также выходит за рамки настоящего руководства.

Процесс разработки этого руководства основан на методологии GRADE, которая включает доказательства высокого качества, доступные в современной медицинской литературе, для рекомендаций и обеспечения оптимального клинического ведения. Рекомендации учитывают силу имеющихся данных, рисков и выгод различных путей ведения больных, предпочтений и ценностей пациентов и возможностей использования ресурсов [4]. Клинически значимые вопросы для диагностики и лечения ЖДА были определены и сформулированы с использованием формата PICO, который определяет конкретную группу населения (P), вмешательство (I), компаратор (C) и результат (O). Рекомендации, качество доказательств и сила рекомендаций приведены в таблице.

## Практические рекомендации

У пациентов с анемией при определении уровня ферритина для диагностики ДЖ рекомендуется использовать пороговое значение <45 вместо <15 нг/мл (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

У взрослых пациентов с анемией, определяемой как уровень гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у небеременных женщин [5], установление того, является ли анемия следствием ДЖ, – это важный шаг для постановки клинического диагноза и последующего лечения. Сывороточный ферритин является наиболее часто используемым тестом для диагностики ДЖ, с предлагаемыми пороговыми значениями в диапазоне от 15 до 100 нг/мл [3]. Исследования, в которых в качестве золотого стандарта для диагностики ДЖ проводилась биопсия костного мозга, определили чувствительность и специфичность уровней ферритина при различных пороговых значениях. Выбор оптимального порогового значения включает компромисс между чувствительностью и специфичностью при различных уровнях ферритина. При составлении рекомендаций стремились определить оптимальное пороговое значение ферритина, которое идентифицировало бы большинство пациентов с истинным ДЖ (максимальная чувствительность) и в то же время обеспечивало бы приемлемый уровень ложноположительных результатов (приемлемая специфичность), чтобы наилучшим образом определить соответствующую популяцию, в которой такая оценка необходима.

Таблица. Рекомендации по гастроэнтерологическому обследованию пациентов с ЖДА

№	Рекомендация	Сила рекомендации	Качество доказательств
1	У пациентов с анемией для диагностики ДЖ при определении уровня ферритина рекомендуется использовать пороговое значение <45 нг/мл вместо <15 нг/мл	Сильные	Высокое
2	Бессимптомным женщинам в постменопаузе и мужчинам с ЖДА рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию наблюдения без эндоскопии	Сильные	Умеренное
3	Бессимптомным женщинам в менопаузе с ЖДА рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию эмпирического проведения заместительной терапии препаратами железа Комментарий: пациенты с ЖДА, которые хотят избежать эндоскопии, особенно молодые, и те, у кого высокая вероятность других причин развития ЖДА и низкая вероятность онкопатологии ЖКТ, могут выбрать начальный курс заместительной терапии препаратом железа без проведения начальной эндоскопии	Условные	Умеренное
4	Пациентам с ЖДА без идентифицируемой этиологии после верхней и нижней эндоскопии рекомендуется проводить неинвазивное тестирование на <i>H. pylori</i> (если оно не проводилось ранее) и последующую эрадикацию в случае, если тест позитивный	Условные	Низкое
5	Пациентам с ЖДА не рекомендована рутинная биопсия слизистой желудка для диагностики атрофического гастрита	Условные	Очень низкое
6	Бессимптомным пациентам с ЖДА и подозрением на целиакию рекомендуется проводить предварительное серологическое тестирование с последующей биопсией тонкой кишки, только если серология положительная Комментарий: целиакия является общепризнанной причиной развития ЖДА даже у бессимптомных пациентов, поэтому ее всегда следует учитывать при дифференцированной диагностике	Условные	Очень низкое
7	Бессимптомным пациентам с ЖДА при отрицательной эндоскопии рекомендуется эмпирическое назначение курсового лечения препаратами железа, а не стратегия назначения видеокапсульной эндоскопии Комментарий: необходимо соблюдать осторожность у пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда эндоскопическое выявление патологии тонкой кишки может изменить ведение больных (например, использование антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии)	Условные	Очень низкое



Основываясь на систематическом обзоре 55 исследований, пороговое значение ферритина <45 нг/мл имеет чувствительность в выявлении ДЖ 85% (95% доверительный интервал – ДИ 82-87%) со специфичностью 92% (95% ДИ 91-94%) [6]. Напротив, значение ферритина <15 нг/мл имеет чувствительность только 59% (95% ДИ 55-62%) и специфичность 99% (95% ДИ 89-99%). Таким образом, пороговое значение ферритина <45 нг/мл повышает чувствительность диагностики ЖДА с приемлемым количеством ложноположительных диагнозов. Компромисс между более высокой чувствительностью и более низкой специфичностью при использовании порога 45 нг/мл вместо 15 нг/мл обеспечивает приемлемое соотношение пользы от меньшего количества пропущенных диагнозов по сравнению с потенциальным вредом дополнительного диагностического обследования. У некоторых пациентов, например, с хроническими воспалительными заболеваниями или хроническим заболеванием почек, уровни ферритина могут не точно отражать запасы железа в организме. В этих ситуациях другие клинические тесты, такие как уровень сывороточного железа, насыщение трансферрина или определение растворимых рецепторов трансферрина, могут быть полезными дополнительными тестами для диагностики ДЖ.

**Бессимптомным женщинам в постменопаузе и мужчинам с ЖДА рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию наблюдения без проведения эндоскопии (сильная рекомендация, доказательство среднего качества).**

Эта рекомендация не распространяется на пациентов с желудочно-кишечными симптомами, поскольку их нужно оценивать, принимая во внимание не только симптомы, но и клиническую картину в целом. Кроме того, эта рекомендация предполагает, что после тщательного анамнеза и физического обследования не выявлено другого однозначного объяснения ЖДА, особенно у молодых мужчин, например, частое донорство крови, дефицит питательных веществ (при веганской, вегетарианской или какой-либо другой диете), желудочно-кишечная кровопотеря, не связанная с ЖКТ, или явный синдром мальабсорбции. До настоящего времени нет сравнительных исследований результатов стратегии проведения эндоскопии и простого клинического наблюдения или эмпирической пероральной терапии препаратами железа ни в одной популяции пациентов. Таким образом, составленные рекомендации основываются на косвенных доказательствах.

Эти данные были получены из наблюдательных когортных и поперечных исследований частоты желудочно-кишечных заболеваний у пациентов с ЖДА, рандомизированных исследований эндоскопического скрининга колоректального рака и исследований, оценивающих риск осложнений после эндоскопических процедур. Объединенные оценки из 18 исследований по диагностической ценности эндоскопии у женщин в постменопаузе и мужчин с ЖДА показали наличие злокачественных новообразований нижних отделов ЖКТ у 8,9% (95% ДИ 8,3-9,5%) и верхних отделов ЖКТ у 2% (95% ДИ 1,7-2,3%) обследованных [3]. Эти исследования, вероятно, переоценивают распространенность злокачественных новообразований из-за систематической ошибки и включения как симптоматических, так и бессимптомных пациентов. Тем не менее, общие данные убедительно свидетельствуют о том, что риск злокачественности у пациентов с ЖДА в несколько раз выше, чем в бессимптомной группе скрининга колоректального рака. Для сравнения, недавний метаанализ показал, что распространенность колоректального рака составляет 0,8% (95% ДИ 0,4-0,7%) у людей старше 50 лет [7]. Рандомизированные контролируемые исследования свидетельствуют о том, что эндоскопический скрининг (сигмоидоскопия) снижает заболеваемость и смертность от колоректального рака [8, 9]. Косвенно это говорит о том, что выявление у пациентов с ЖДА рака ободочной и прямой кишки путем эндоскопии имеет важное значение, особенно с учетом последних достижений в лечении рака этой локализации и последующего

улучшения выживаемости. Хотя эндоскопия является инвазивной процедурой, общий риск осложнений невелик как для верхней эндоскопии, так и для колоноскопии [10-15]. В настоящее время скрининговая колоноскопия уже рекомендуется мужчинам и женщинам старше 50 лет, независимо от того, есть у них анемия или нет. Кроме того, с помощью эндоскопии могут быть выявлены другие потенциальные причины возникновения ЖДА, такие как эрозивный эзофагит, язвенная болезнь, целиакия и воспалительные заболевания кишечника.

**Бессимптомным женщинам с ЖДА в пременопаузе рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию эмпирического проведения заместительной терапии препаратами железа (условная рекомендация, доказательство среднего качества).**

Отдельно отмечается, что пациентам с ЖДА, особенно молодым, и пациентам, у которых высокая вероятность других причин возникновения ЖДА и низкая вероятность онкопатологии ЖКТ, можно проводить начальный курс заместительной терапии препаратом железа без проведения начальной эндоскопии. До настоящего времени рандомизированные исследования, сравнивающие стратегию проведения эндоскопии с заместительной терапией железом, в этой популяции пациентов не проводились. Объединенные данные 10 исследований показали, что у женщин с ЖДА в пременопаузе опухоли кишечника выявляют в 0,9% (95% ДИ 0,3-1,9%), а опухоли желудка – в 0,2% (95% ДИ 0-0,9%) случаев [3]. По-видимому, эти оценки распространенности злокачественных новообразований завышены из-за включения в когорты исследования симптоматических пациентов. Для сравнения, недавний метаанализ выявил распространенность колоректального рака в 0,1% (95% ДИ 0-0,1%) среди пациентов моложе 50 лет, хотя он не оценивал заболеваемость отдельно для мужчин и женщин в этой возрастной группе [7]. Следует также отметить, что заболеваемость колоректальным раком в последнее время в более молодых когортах все же увеличилась [16].

**Пациентам с ЖДА без идентифицируемой этиологии после проведения эндоскопии рекомендуется неинвазивное тестирование на *H. pylori* (если оно не проводилось ранее) и последующая эрадикация в случае, если результат позитивный (условная рекомендация, доказательство низкого качества).**

Инфекция *H. pylori* является причиной язвенной болезни и классифицируется как канцероген I класса, провоцирующий развитие аденокарциномы желудка, а также связана с атрофическим гастритом и гипохлоргидрией, которые могут снижать всасывание железа [17, 18]. Предполагается, что лечение и эрадикация *H. pylori* может привести к уменьшению/устранению ДЖ. Объединенный анализ трех рандомизированных контролируемых исследований показал выраженное повышение среднего уровня гемоглобина у пациентов, прошедших тестирование на *H. pylori* и эрадикационное лечение в сочетании с приемом препаратов железа по сравнению с теми, кто получал только препараты железа с заместительной целью (средняя разница: 22 г/л повышение уровня гемоглобина; 95% ДИ 13-30 г/л) [19]. У этих пациентов среднее повышение уровня ферритина также оказалось на 23,2 нг/мл выше (95% ДИ 12,2-34,3 нг/мл). По сравнению со стратегией рутинной биопсии желудка для определения *H. pylori* у всех пациентов общая экономия затрат на стратегию тестирования при помощи <sup>13</sup>C-мочевинного дыхательного теста после отрицательных результатов эндоскопии была значительной. Краткосрочный вред отсроченной диагностики на *H. pylori* у пациентов с ложноположительными результатами неинвазивного тестирования был минимальным. Сделан вывод, что стратегия неинвазивного тестирования на *H. pylori* после отрицательных результатов эндоскопии обеспечивает достаточную чувствительность и специфичность при экономии затрат и небольшом кратковременном вреде.

**Пациентам с ЖДА не рекомендуется рутинная биопсия желудка для диагностики атрофического**

**гастрита (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).**

Как известно, атрофический гастрит может быть связан с давней инфекцией *H. pylori* или быть аутоиммунным. Атрофический гастрит, связанный с *H. pylori*, является заболеванием с преобладающей локализацией в антральном отделе желудка или пангастритом с атрофией, вовлекающей антральный отдел и потенциально распространяющейся на тело желудка. При аутоиммунном гастрите атрофический процесс ограничивается телом желудка с метаплазией тела желудка и его кардиального отдела. Аутоиммунный атрофический гастрит приводит к гипо- или ахлоргидрии из-за разрушения париетальных клеток в теле желудка, потенциально препятствуя всасыванию перорального железа и способствуя последующей ЖДА. На более поздних стадиях это может также приводить к дефициту витамина В<sub>12</sub>. Диагноз аутоиммунный атрофический гастрит основывается на анализе биопсии антрального отдела и тела желудка, хотя это можно предположить по наличию гипо- или ахлоргидрии, повышению уровня гастрина, а также наличию антител к париетальным клеткам или внутреннему фактору. Некоторые исследователи полагают, что серологическая панель, включающая определение уровня гастрина, антител к *H. pylori*, париетальным клеткам и внутреннему фактору, также может идентифицировать пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом. Тем не менее, лечение этого состояния с доказанной эффективностью пока не существует. По данным 6 исследований, распространенность аутоиммунного атрофического гастрита у пациентов с ЖДА составила 10,1% (95% ДИ 7,6-12,8%) [3]. Однако пока нет никаких доказательств того, что более ранняя идентификация аутоиммунного атрофического гастрита влияет на клиническое ведение больных с ДЖ и ЖДА или отдаленные результаты. Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует проводить таким образом эндоскопическое обследование каждые 3-5 лет, хотя эта рекомендация основана на фактических данных низкого уровня [20]. Принимая во внимание отсутствие эффективного лечения атрофического гастрита и недостаточное количество доказательств того, что ранняя его диагностика улучшает клинический исход, применение рутинной биопсии желудка для постановки такого диагноза, также как и серологической панели, не поддерживается.

**Бессимптомным пациентам с ЖДА и подозрением на целиакию рекомендуется проводить предварительное серологическое тестирование с последующей биопсией тонкой кишки, только если результаты теста положительные (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).**

Известно, что целиакия является общепризнанной причиной развития ДЖ даже у бессимптомных пациентов, поэтому необходимо учитывать ее при дифференциальной диагностике ЖДА. В связи с этим рекомендуется сначала проводить первоначальное серологическое тестирование на целиакию с последующей биопсией тонкой кишки, только если серология положительна. Пока консенсус в отношении оптимальной диагностической стратегии при целиакии отсутствует. Рандомизированные или наблюдательные исследования, в которых сравнивались бы проведение биопсии тонкой кишки у бессимптомных пациентов с целевым обследованием, основанным на серологическом тестировании и симптомах, в настоящее время отсутствуют [3]. Стратегия серологического тестирования на целиакию с последующей биопсией тонкой кишки только в случае положительного результата позволяет диагностировать подавляющее большинство случаев целиакии с минимальным краткосрочным вредом и общей экономией затрат, если распространенность целиакии в рассматриваемой популяции не превышает 5%. При этом следует принимать во внимание эпидемиологические факторы риска, клинические особенности, положительный семейный анамнез, наличие аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет I типа. Биопсия тонкой

Продолжение на стр. 28.



# Современные подходы к гастроэнтерологическому обследованию больных с железодефицитной анемией

Продолжение. Начало на стр. 26.

кишки может быть проведена сразу, если во время начальной верхней эндоскопии обнаруживаются изменения двенадцатиперстной кишки, подозрительные в отношении целиакии.

**Неосложненным бессимптомным пациентам с ЖДА и отрицательными данными эндоскопии рекомендуется эмпирическое назначение курсового лечения препаратами железа, а не стратегия назначения видеокапсульной эндоскопии (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).**

Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда эндоскопическое выявление патологии тонкой кишки может изменить медицинское ведение больных, такое, например, как использование антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии. Исследований, в которых содержалось бы прямое сравнение какого-либо типа исследования тонкой кишки с заместительной терапией препаратами железа или с клиническим наблюдением, до настоящего времени не проводилось. Также не были обнаружены прямые доказательства того, что проведение видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) снижает риск неблагоприятного исхода. Объединенный анализ 16 исследований диагностической эффективности ВКЭ показал, что злокачественная опухоль тонкой кишки была выявлена у 1,3% (95% ДИ 0,8-1,8%) пациентов [3]. К сожалению, эти исследования не включали соответствующий золотой стандарт для определения чувствительности и специфичности ВКЭ. Таким образом, приводит ли ВКЭ к каким-либо изменениям в клиническом ведении пациентов, пока неясно, а доказательств, необходимых для оценки преимуществ ВКЭ при ЖДА, в настоящее время нет. Также отсутствуют доказательства полезности других методов исследования тонкой кишки, включая компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную энтерографию, исследование тонкой кишки путем сцинтиграфии с мечеными эритроцитами, разные виды энтероскопии и ангиографию.

Эта рекомендация также не распространяется на пациентов, у которых имеются явные симптомы, свидетельствующие о заболевании тонкой кишки, или имеющих более высокий риск ее патологии (например, пациенты с повышенным риском развития телеангиэктазии или полипоза тонкой кишки), которым диагностическая ВКЭ может быть показана. Аналогичным образом, ВКЭ может быть проведена в тех случаях, когда выявление патологии тонкой кишки может изменить медицинское ведение больных. Это пациенты, которые принимают нестероидные противовоспалительные, антикоагулянтные или антиагрегантные препараты, у которых идентификация кровотока поражения может быть важна для прогностических или лечебных целей. Пациенты с анемией, резистентной к адекватному лечению препаратами железа, также могут быть подходящими кандидатами для проведения ВКЭ. Эта рекомендация не распространяется на госпитализированных пациентов с острой или хронической анемией, которым может потребоваться оценка состояния тонкой кишки после отрицательных результатов верхней и нижней эндоскопии, а также при острой анемии и потенциальной необходимости переливания крови.

## Как принимать препараты железа?

По этому вопросу не предоставлено никаких официальных рекомендаций. Сегодня доступны препараты железа для перорального и внутривенного введения, они имеют различную стоимость, переносимость и побочные эффекты. Большинству пациентов следует проводить первоначальное эмпирическое

лечение пероральными препаратами железа, так как обычно оно эффективно, доступно, недорого и безопасно. Распространенным явлением является желудочно-кишечная непереносимость пероральных добавок железа. У пациентов с синдромом мальабсорбции такая терапия может быть недостаточно эффективной. Рекомендуемая суточная доза — 150-200 мг элементарного железа. Альтернативные режимы дозирования, такие как прием через день для улучшения переносимости и всасывания, продолжают активно исследоваться [21]. Прием железосодержащих добавок с пищей может улучшить переносимость, но уменьшить всасывание. Аналогичным образом, использование препаратов с энтеросолюбильным покрытием может улучшить переносимость, но уменьшить абсорбцию, поскольку железо выделяется в дистальном отделе тонкой кишки. Одновременный прием витамина С рекомендуется для улучшения всасывания железа, хотя доказательства, подтверждающие эффективность этого метода, ограничены [22]. Ответ на пероральные добавки железа в виде повышения уровня гемоглобина обычно проявляется в течение одной-двух недель лечения. Если такой реакции не наблюдается, необходима оценка комплаенса (возможно, режим приема не соблюдается из-за побочных эффектов или по другой причине), наличия мальабсорбции или продолжающейся кровопотери, превышающей потребление железа [23].

Препаратам железа для внутривенного введения следует отдавать предпочтение в отдельных случаях, например, когда у пациента нарушена абсорбция железа после операции на желудке, из-за воспалительного заболевания кишечника, хронической болезни почек или когда потеря крови превышает способность перорально возмещать ДЖ [24]. Подобно пероральным препаратам, существуют также различные внутривенные, график дозирования, стоимость и доступность которых отличаются. Внутривенное введение препаратов железа может стать причиной инфузионных реакций и анафилаксии, поэтому его не следует рассматривать как терапию первой линии для большинства пациентов.

## Заключение

ЖДА чрезвычайно распространена во всем мире, и у всех пациентов с ДЖ без явной причины в первую очередь необходимо рассматривать вероятные желудочно-кишечные причины. Существуют некоторые значимые различия между представленными выше рекомендациями и руководством Британского общества гастроэнтерологов, в котором не рекомендуется проводить эндоскопию женщинам в менопаузе, у которых нет гастроэнтерологических симптомов, колоректального рака в семейном анамнезе и тем, кто старше 50 лет [24]. Данное руководство также рекомендует определять порядок эндоскопической оценки у мужчин и женщин в постменопаузе наличием симптомов и локальной доступностью эндоскопии, а для оценки состояния ободочной кишки можно использовать колоноскопию или КТ-колонографию. Напротив, АГА рекомендует проведение верхней и нижней эндоскопии как основной метод желудочно-кишечной оценки, особенно у мужчин и женщин в постменопаузе, у которых не было выявлено никаких других однозначных источников ДЖ. Результаты и ценность верхней и нижней эндоскопии у бессимптомных женщин в менопаузе свидетельствуют о ее преимуществах по сравнению со стратегией наблюдения без проведения эндоскопии, хотя при необходимости обследования более молодых женщин нужно принимать индивидуальное решение в каждом конкретном случае, чтобы оценить потенциальные преимущества выявления серьезных

желудочно-кишечных заболеваний и потенциальный вред и неудобства, связанные с эндоскопией. Дополнительные причины ЖДА, которые следует учитывать и оценивать с помощью неинвазивного тестирования, включают выявление инфекции *H. pylori* и целиакии [19]. Хотя в качестве причины ЖДА при отрицательных результатах гастроскопии и колоноскопии иногда рассматривается патология тонкой кишки, она встречается относительно редко, в связи с чем целесообразнее сначала проводить не ВКЭ, а эмпирическую заместительную терапию препаратами железа.

## Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Iron deficiency-United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 897-9.
- Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615-24.
- Altayar O., Rockey D.C., Kalmaz D. et al. AGA Institute Technical Review on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology* 2020; in press.
- Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC.: National Academies Press, 2011.
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations used for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. In: *Vitamin and Mineral Nutritional Information System*, ed. Volume (WHO/NMH/NHD/MN/11.1): World Health Organization, 2011.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Ali M. et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-53.
- Wong M.C., Huang J.L. et al. Global prevalence of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *ClinGastroenterolHepatol* 2019; in press.
- Atkin W., Wooldrage K., Parkin D.M. et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1299-1311.
- Schoen R.E., Pinsky P.F., Weissfeld J.L. et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2345-57.
- Day L.W., Kwon A., Inadomi J.M. et al. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *GastrointestEndosc* 2011; 74: 885-96.
- Levin T.R., Zhao W., Conell C. et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006; 145: 880-886.
- Warren J.L., Klabunde C.N., Mariotto A.B. et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150: 849-57.
- Sieg A., Hachmoeller-Eisenbach U., Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *GastrointestEndosc* 2001; 53: 620-7.
- Quine M.A., Bell G.D., McCloy R.F. et al. Prospective audit of perforation rates following upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England. *Br J Surg* 1995; 82: 530-3.
- Keren D., Rainis T., Stermer E. et al. A nine-year audit of open-access upper gastrointestinal endoscopic procedures: results and experience of a single centre. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 83-8.
- Siegel R.L., Fedewa S.A., Anderson W.F. et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC MonogrEvalCarcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
- Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K. et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1113-1124 e5.
- Hudak L., Jaraisy A., Haj S. et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017; 22.
- Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365-388.
- Stoffel N.U., Cercamondi C.I., Brittenham G. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017; 4: e524-e533.
- Cook J.D., Reddy M.B. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 93-8.
- Auerbach M., Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *HemodialInt* 2017; 21 Suppl 1: S83-S92.
- Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309-16.



L-аргініну  
аспаратат – 3000 мг

# КОРДОКТОР

У серця є персональний лікар



- Потужний донатор NO<sup>1</sup>
- Покращує ендотеліальну функцію<sup>2</sup>
- Нормалізує ліпідний обмін<sup>3</sup>
- Максимальна доза аргініну в зручній формі саше<sup>4</sup>

**Склад:** 15 мл розчину містить: L-аргініну аспаратат – 3000 мг. **Допоміжні речовини:** фруктоза, лимонна кислота (Е 330), калію сорбат (Е 202), ароматизатор натуральний, вода очищена. **Рекомендації до споживання:** добавка дієтична до раціону харчування – додаткове джерело амінокислоти L-аргініну аспаратату. Сприяє нормалізації функціонування серцево-судинної, центральної і периферичної нервової систем та загальному зміцненню організму при розумових і фізичних навантаженнях. Має детоксикаційні властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб вживання:** дорослим по 10-15 мл 1-2 рази на добу, після прийому їжі, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 14-21 днів. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Протипоказання:** діти віком до 12 років, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25 °С. **Форма випуску:** по 15 мл в пакетах з комбінованого матеріалу. Не є лікарським засобом. Без ГМО. **Строк придатності:** 2 роки. ТУ У 10.8-41038549:004-2018.

1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375-380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. - 1983. - Vol. 17, Issue 12. - P. 735-739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309-316. 4. Дивитись листок вкладиш.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»  
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд18/24.  
Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**  
pharma





Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

