

## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія



№ 4 (58) 2020 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37635



Доктор медичних наук,  
професор  
**Марина Щербиніна**

**Інгібітори протонної помпи:  
новітні уявлення  
про застосування  
у клінічній практиці**

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Сергій Ткач**

**Роль пробіотиків  
при гастроентерологічній  
патології**

Читайте на сторінці **7**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Лілія Бабінець**

**Складне питання  
клінічної панкреатології –  
діагностика раку  
підшлункової залози:  
актуальність проблеми,  
реалії та перспективи**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Тамара Христинч**

**Роль кишкової мікробіоти  
в життєдіяльності людини  
та деякі особливості  
клінічної картини  
при хронічному панкреатиті**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Юрій Степанов**

**Актуальні питання  
сучасної  
гастроентерології**

Читайте на сторінці **26**

**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®

**Реєстраційні посвідчення МОЗ України.** Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дієсно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дієсно до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метиловий цикл та/або сприяють гомоцистеїну та/або гетерогомоцистеїну (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з преципітною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліатів) 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 (фоліатами) 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, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень 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 розпочинатися з парентерального введення препарату у подальшому застосовувати препарат 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). **Ліофілізований порошок.** 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 оболонки), рекомендується 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 впродовж 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, астено, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції діє. 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 ІІІ 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 холестаз.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorilli 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.



За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2135671

## З М І С Т

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### Целіакія та несприйняття глютену

##### без целіакії: що нового у 2020 році?

О.Ю. Губська, М.В. Аврамчук .....10-11

#### Складне питання клінічної панкреатології –

##### діагностика раку підшлункової залози:

##### актуальність проблеми, реалії та перспективи

Л.С. Бабінець, І.М. Галабіцька, Г.О. Хомин .....18-19

#### Obesity Week 2020: що нового

##### в боротьбі з ожирінням?

.....23

#### Вплив антирефлюксної терапії на хронічний кашель,

##### асоційований із гастроєзофагеальною

##### рефлюксною хворобою.

.....34

### ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

#### Роль інгібіторів протонної помпи

##### у забезпеченні оптимального терапевтичного ефекту

##### у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

О.А. Мартинчук .....5-6

#### Роль пробиотиків

##### при гастроентерологічній патології

С.М. Ткач .....7-9

#### Інгібітори протонної помпи:

##### новітні уявлення про застосування у клінічній практиці

М.Б. Щербиніна, Ю.М. Бондаренко .....13-15

#### Особливості лікування хворих на жовчнокам'яну

##### хворобу в період пандемії

.....17

#### Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба –

##### актуальна проблема цивілізації XXI століття

Є.С. Сірчак, М.П. Стан .....21-22

#### Роль кишкової мікробіоти в життєдіяльності людини

##### та деякі особливості клінічної картини

##### при хронічному панкреатиті

Т.М. Христинич, Д.О. Гончарук .....24-25

#### Актуальні питання сучасної гастроентерології

Ю.М. Степанов, С.М. Ткач, А.Е. Дорофеев та ін. ....26-27

#### Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной

##### гастропатией: от понимания механизмов

##### развития к стратегии профилактики и лечения

О.А. Бондаренко, А.Н. Агибалов, Е.А. Дядык и др. ....29-31

#### Европейські настанови UEG та ESNM

##### щодо діагностики та лікування ахалазії

R.A.B. Oude Nijhuis, G. Zaninotto, S. Roman та ін. ....32-33

### ГЕПАТОЛОГІЯ

#### Синдроми при декомпенсованому цирозі печінки:

##### у фокусі уваги варикозне розширення вен стравоходу

Г.А. Соловйова .....3

## 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

**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»

**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 37635

Адреса для листів:  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:  
Редакція ..... (044) 364-40-12  
Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-16  
Відділ передлати і розповсюдження .. (044) 364-40-28

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»  
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.  
Підписано до друку грудень 2020 р.  
Замовлення № 241122020.  
Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

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.

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

# Синдроми при декомпенсованому цирозі печінки: у фокусі уваги варикозне розширення вен стравоходу

Одним із небезпечних ускладнень цирозу печінки (ЦП) є розвиток портальної гіпертензії з формуванням варикозного розширення вен (ВРВ) стравоходу, що є потенційним джерелом кровотечі та причиною високої летальності. Про сучасну стратегію запобігання розвитку кровотеч у пацієнтів із ВРВ стравоходу та чіткий план дій у такій ситуації розповіла керівник гастроцентру клініки «Оберіг», професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Соловйова в рамках Школи цирозу, яка проходила 30 вересня 2020 року в онлайн-режимі.



Г.А. Соловйова

Портальна гіпертензія належить до синдромів декомпенсації при ЦП, одним із проявів якого є формування ВРВ стравоходу. Важливим елементом у веденні пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) є скринінг ВРВ стравоходу за допомогою ендоскопічного дослідження.

Відповідно до положень консенсусу Бавено VI скринінгову ендоскопію рекомендовано проводити пацієнтам із жорсткістю печінки більше 20 кПа (за результатами еластографії) та кількістю тромбоцитів <150 тис. (або пацієнтам з наявністю портокавального анастомозу, підтвердженого візуалізаційними методами дослідження). У разі відсутності ВРВ стравоходу рекомендовано проводити профілактичну ендоскопію кожні 2 роки при прогресуючому ураженні печінки та кожні 3 роки при досягненні контролю над захворюванням. За наявності ВРВ стравоходу малих розмірів скринінгове ендоскопічне дослідження потрібно проводити 1 раз на рік у разі прогресування патології печінки та кожні 2 роки – для спостереження за перебігом захворювання. Важливе значення у лікуванні пацієнтів із компенсованим ЦП та ВРВ малих розмірів мають неселективні бета-блокатори (НСББ), прийом яких зменшує кількість декомпенсацій, покращує перебіг патології та виживаність, особливо у пацієнтів, у яких через рік після лікування НСББ градієнт тиску в печінковій вені зменшився на >10% від початку чи складав <10 мм рт. ст.

Згідно з консенсусом Бавено VI, первинна профілактика кровотечі шляхом призначення НСББ чи проведення ендоскопічного лігування може бути ініційована у випадку наявності ВРВ середніх та великих розмірів, чи малих ВРВ з «червоними знаками», чи ЦП класу С (за шкалою Чайлда – П'ю).

У разі виникнення кровотечі з ВРВ стравоходу у пацієнтів із ЦП важливо ретельно дотримуватися чітких настанов, що базуються на засадах доказової медицини. Згідно з рекомендаціями європейських гастроентерологів (United European Gastroenterology, UEG) 2018 р., тактика лікування хворих із гострою кровотечею з ВРВ стравоходу полягає у відновленні нормального об'єму циркулюючої крові шляхом введення кристалічних та колоїдів. Трансфузія еритроцитарної маси показана у випадку зниження рівня гемоглобіну менше 70 г/л. Важливою складовою лікування пацієнтів із кровотечею є боротьба з бактеріальною інфекцією, яка підвищує ризик смертності. Для запобігання цьому рекомендовано призначати фторхінолони (наприклад, норфлоксацин по 400 мг 2 рази на день). Проте у пацієнтів із прогресуючим ЦП, високою фторхінолонорезистентністю та попередньою профілактикою фторхінолонами необхідно використовувати антибіотик цефтріаксон у дозі 1 г/добу. Специфічна гемостатична терапія полягає у застосуванні кровозупинних лікарських засобів (терліпресину, октреотиду, соматостатину) протягом 3-5 днів чи у проведенні ендоскопічного лігування в перші 12 годин від початку кровотечі. Незважаючи на такі заходи, 20-30% пацієнтів із тяжким захворюванням печінки залишаються рефрактерними до лікування. У цієї групи хворих для зупинки кровотечі можна використовувати зонд Блекмора – Сенгстакена. Крім того, таким пацієнтам показано встановлення транс'югулярного внутрішньопечінкового портокавального шунта.

Після виписки хворого зі стаціонару потрібно призначати профілактику повторних кровотеч. Комбінація НСББ та ендоскопічного лігування судин є найбільш ефективним способом запобігання розвитку кровотеч порівняно з використанням тільки одного з зазначених методів.

Кровотеча з ВРВ стравоходу є загрозливим для життя ускладненням, що зумовлює необхідність впровадження профілактичних заходів, які включають своєчасне та повне обстеження і застосування сучасних медикаментів.

## Клінічний випадок

Пацієнт 3., 57 років.

Скарги: давлячий біль у животі справа та зліва, який посилюється перед актом дефекації та після їди, метеоризм, запори, швидка втомлюваність, збільшення розмірів живота.

**Анамнез захворювання:** пацієнт вважає себе хворим з лютого 2018 року – з моменту появи набряку гомілок. Звернувся до кардіолога. Було проведено ряд лабораторних та інструментальних досліджень. Результати ехокардіографії та електрокардіографії в межах норми. При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено дифузні зміни печінки, асцит, спленомегалію, піелонефрит. У загальному аналізі крові (ЗАК) відмічалася підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), у загальному аналізі сечі (ЗАС) – протеїнурія, лейкоцитурія, еритроцитурія. Тест на НВsAg негативний, виявлені антитіла до гепатиту С. Призначена комплексна загальна терапія, після якої стан хворого не покращився.

07.05.2018 р. хворий вдруге звернувся за медичною допомогою. При обстеженні загальний стан – середнього ступеня тяжкості, вбачається наявність асциту, набряк та трофічні зміни шкіри на гомілках.

**Результати лабораторних досліджень:** ЗАК 07.05.2018 – лейкопенія 3,42 г/л, еритроцитопенія 3,77 т/л, глобулін 129 г/л, тромбоцитопенія 54 г/л та підвищення ШОЕ – 95 мм/год.

ЗАК 07.05.2018 – білок не виявлено, лейкоцити вкривають усе поле зору (лейкоцитурія), еритроцити незмінені – 3-5 у полі зору, еритроцити змінені – 1-3 у полі зору.

Мікробіологічне дослідження сечі 14.06.2018 – ріст мікроорганізмів не виявлений.

Біохімічний аналіз крові 07.05.2018 – підвищення рівня аспартатамінотрансферази 140,12 Од/л, аланінаміно-трансферази 68,3 Од/л, лужної фосфатази 168,63 Од/л, лактатдегідрогенази 296,47 Од/л, загального білірубину 46,27 мкмоль/л (прямої фракції – 27,93 мкмоль/л), у коагулограмі – зниження протромбінового індексу 66,1%, підвищення протромбінового часу 18,0 с та міжнародне нормалізоване співвідношення 1,54, у протеїнограмі – зниження альбуміну 27,77 г/л, підвищення глобуліну 47,77 г/л. Відмічалася також зростання С-реактивного білка 84,03 мг/л, незначне підвищення альфа-фетопропротеїну 4,13 Од/мл, феритину 865 нг/мл, прокальцитоніну 0,24 та аміаку 104,4 мкмоль/л.

**Інструментальна діагностика:** ендоскопія ШКТ – виявлено ВРВ стравоходу та дефекти слизової оболонки шлунка (тест на хеликобактер пілорі виявився негативним), що свідчить про портальну гастропатію.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія: у зв'язку з виявленням підвищеного рівня альфа-фетопропротеїну був проведений скринінг гепатоцелюлярної карциноми, яка не була виявлена, проте наявні ознаки декомпенсованого ЦП (асцит, спленомегалія, портальна гіпертензія, зміни паренхіми нирок, мікроліт лівої нирки, випіт у правій плевральній порожнині).

**Діагноз:** ЦП вірусний С, стадія В-С за шкалою Чайлда – П'ю. MELD-SCORE – 15, CLIF-C ACLF Grade – 0, CLIF-C AD Score – 47. Портальна гіпертензія. Асцит. Правосторонній трансудат. ВРВ стравоходу II ступеня. Портальна гастропатія. Виразка шлунка. Спленомегалія. Тромбоцитопенія. Печінкова енцефалопатія, рецидивуюча, клас II, спричинена інфекцією сечовивідних шляхів, запором. Сечокам'яна хвороба (мікроліт лівої нирки).

## Лікування:

- дієта з обмеженням солі до 2 г/добу;
- фуросемід 4,0 внутрішньовенно (в/в);
- спіронолактон 100 мг 2 рази на добу;
- пропранолол 10 мг 4 рази на добу із подальшим титруванням до максимально переносимої дози (у зв'язку з наявністю портальної гіпертензії та вираженим ВРВ стравоходу);
- дуфалак 15 мл 2 рази на день до пом'якшення випорожнень;
- рифаксимін 400 мг 3 рази на добу 10 днів кожного місяця протягом 3 місяців (для зменшення проявів печінкової енцефалопатії);
- цефотаксим 2 г в/в кожні 12 годин протягом 5 днів (у зв'язку з наявністю асциту, підвищенням ШОЕ, СРБ та прокальцитоніну);
- альбумін 20% 100,0 в/в крапельно;
- лапароцентез, дренажування черевної порожнини з аспірацією асцитичної рідини під контролем УЗД.

При цитологічному аналізі асцитичної рідини 10.05.2018 на фоні елементів крові виявлено пласти і групи клітин по типу мезотеліальних з ознаками проліферації та реактивних змін. Бактеріальний аналіз асцитичної рідини росту аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів не виявив.

Доплерографія портальної вени: ознаки синдрому портальної гіпертензії печінкового типу, колатерального кровообігу по реканалізованій пупкової вені і коротким венам шлунка.

За рішенням консиліуму за участю гастроентеролога, інфекціоніста, лікаря УЗД та уролога протівірусну терапію призначено не було через високий ризик для пацієнта з синдромом портальної гіпертензії з гіперспленізмом і прогресуючою тромбоцитопенією на тлі гіпопротромбемії та гіпоальбумінемії. Після лікування хворого було виписано у стабільному стані. У жовтні 2018 р. проведена успішна протівірусна терапія.

У вересні 2019 р. загальний стан хворого погіршився: наявна виражена астенолія, патологічна втома, зростання рівня печінкових проб. Пацієнту проведено корекцію лікування з додаванням до стандартної терапії препарату Гептрал® (Abbott), який пацієнт приймав протягом 3-6 місяців. При повторному огляді у лютому 2020 р. було відзначено, що загальний стан пацієнта значно покращився.

Сьогодні у лікуванні патології печінки із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) важливе місце належить плейотропній молекулі адеметіоніну, яка присутня в усіх живих клітинах організму людини та бере участь у 85% реакцій метилювання, що протікають в організмі людини.

Гепатоцелюлярна концентрація адеметіоніну є вкрай важливою для забезпечення мітохондріальної функції, боротьби з оксидативним стресом, синтезу фосфатидилхоліну (бере участь у відновленні структури мембран гепатоцитів), глутатіону (важливий антиоксидант), таурину (сприяє виведенню токсичних жовчних кислот) та нейромедіаторів (зменшує прояви втоми). При хронічному пошкодженні печінки на всіх етапах патологічних змін знижується синтез ендогенного адеметіоніну. Тому для повноцінного функціонування великої кількості важливих біохімічних процесів в організмі людини у пацієнтів із ХЗП важливо до складу комплексної терапії включити екзогенний адеметіонін (препарат Гептрал®).

Порушення синтезу ендогенного адеметіоніну також призводить до зменшення продукції протизапальних цитокінів (інтерлейкіну-10) та збільшення синтезу прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-α), що впливає на ДНК-метилювання та клінічно супроводжується розвитком вираженої втоми у пацієнта. Введення препарату Гептрал® забезпечує регуляцію дисбалансу цитокінів та зменшує прояви патологічної втоми у пацієнтів із ХЗП з ВПХ. Відмінною особливістю цього лікарського засобу є його подвійний фокус дії та нейропротективні властивості.

Результати мультицентрового сліпого плацебо-контрольованого дослідження свідчать про вплив адеметіоніну на зниження рівня АЛТ, АСТ (маркерів цитолізу) та зменшення ознак ВПХ (свербежу, втоми) вже на 7 день від початку застосування лікарського засобу у пацієнтів із ХЗП із ВПХ (M. Frezza et al., 1990).

Одним із важливих завдань при призначенні екзогенного адеметіоніну є вплив на ознаки запалення та фіброзу, забезпечення покращення клінічного стану пацієнта та роботи головного мозку. Гептрал® сприяє зниженню рівня печінкових проб і патологічної втоми, що допомагає більш швидкому відновленню пацієнтів із ХЗП з ВПХ. Гептрал® рекомендовано застосовувати як степ-терапію, яка передбачає в/в чи внутрішньом'язове введення у дозі 500-1000 мг (1-2 флакони) протягом 14 днів із подальшим переходом на пероральний прийом по 500 мг 2-3 рази на добу протягом 8 тижнів.

Отже, чітке дотримання сучасних настанов ведення пацієнтів із ЦП та ВРВ стравоходу дозволяє зменшити ймовірність розвитку декомпенсацій, життєво небезпечних кровотеч та смерті.

Підготувала Ірина Неміш

# ПанГастро®

## Пантопразол

**Подвійна дія\***  
**Тривалий ефект<sup>1,2</sup>**



\*Пантопразол зв'язується з Цистеїном 822 і з Цистеїном 813 протонних помп парієтальних клітин шлунка

### Коротка інструкція для застосування лікарського засобу ПанГастро® (Пантопразол)

**ПанГастро®**  
**Діюча речовина:** 1 таблетка містить 40 мг пантопразолу (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні. **Фармакотерапевтична група.** Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненими цим мікроорганізмом, у комбінації з певними антибіотиками. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Показання у дітей:** Рефлюкс-езофагіт. Не слід застосовувати дітям віком до 12 років. РП № UA/13512/01/02, видано МОЗ України.

**ПанГастро®**  
**Діюча речовина:** 1 таблетка містить 20 мг пантопразолу (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** ПанГастро®, таблетки по 20 мг, застосовують для: лікування рефлюксної хвороби легкого ступеня тяжкості та її симптомів (таких як печія, закид кислоти, біль при ковтанні); тривалого лікування та профілактики рецидивів рефлюкс-езофагіту; профілактики утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ довгий час. **Діти.** Не слід застосовувати дітям віком до 12 років. РП № UA/13512/01/01, видано МОЗ України.

**ПанГастро®**  
**Діюча речовина:** 1 флакон містить 40 мг пантопразолу (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату). **Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Рефлюкс-езофагіт середнього та важкого ступеня. Синдром Золлінгера-Еллісона та інші патологічні гіперсекреторні стани. **Діти.** Дітям не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/14142/01/01, видано МОЗ України.

1. Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях // Русский Медицинский Журнал. – 2008. – том 16. – № 29. – с. 2012–2019.  
2. Kennet R DeVault. Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 1 (2), 197 - 205 (2007).

**Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.**  
Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), [drugs\\_safety.ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

# Роль інгібіторів протонної помпи у забезпеченні оптимального терапевтичного ефекту у пацієнтів із застроезофагеальною рефлюксною хворобою

Незбалансоване харчування, гіподинамія та шкідливі звички є серйозною проблемою для багатьох жителів планети, що зумовлює невпинне зростання кількості людей з ожирінням. Накопичення вісцерального жиру є найбільш прогностично несприятливим для пацієнтів, оскільки з одного боку суттєво збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, з іншого – призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску, одного з найбільш вагомих чинників ризику розвитку застроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Для надійного контролю над симптомами ГЕРХ, запобігання прогресуванню захворювання та поліпшення якості життя пацієнтів найбільш оптимальним терапевтичним рішенням є використання інгібіторів протонної помпи (ІПП). У рамках сучасної електронної платформи післядипломної медичної освіти для лікарів, заснованої ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів» та Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, більш детально про лікування пацієнтів із ГЕРХ розповів віцепрезидент Асоціації дієтологів України, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Олександр Аркадійович Мартинчук.



О.А. Мартинчук

Згідно з даними Всесвітньої гастроентерологічної асоціації (2015), ГЕРХ – це патологічний ретроградний закид вмісту шлунка у стравохід, ротоглотку та/або дихальні шляхи, найбільш частим симптомом якого є печія. Від печії страждає 20-40% дорослого населення Європи та США; на щоденну печію скаржаться близько 10% населення планети. У той самий час більш значущою проблемою є виникнення рефлюкс-езофагіту, який при ендоскопічному обстеженні виявляють у 6-12% людей, що звернулися до лікаря з проблемою виникнення печії. При цьому 40% осіб серед дорослого населення США, що страждають на ГЕРХ, мають клінічні ознаки захворювання, попри те, ще приймають ІПП. Причиною цих симптомів у 40% випадків

є симптоматичний некіслотний рефлюкс, при якому кислотознижувальна терапія є неефективною.

Як відомо, нижній стравохідний сфінктер відділяє шлунок та стравохід, проте під час його періодичного розслаблення (швидкоплинних релаксацій) може спостерігатися фізіологічний закид частини вмісту шлунку у стравохід. У цей час спрацьовує надійний механізм захисту стравоходу – езофагеальний кліренс, який забезпечує повернення кислого вмісту назад до шлунка.

В окремих випадках при наявності провокувальних факторів компенсаторні механізми стравоходу можуть виснажуватися. Одним із найбільш вагомих чинників залишається ожиріння, оскільки накопичення абдомінального жиру сприяє підвищенню

внутрішньочеревного тиску та зумовлює додатковий тиск на шлунок, спричиняючи ретроградний закид його вмісту у стравохід із подальшим розвитком запальних уражень чи функціональних розладів (функціональної печії чи гіперсенситивного стравоходу) (G. Voesckxstaens et al., 2014). Із підвищеним ризиком розвитку ГЕРХ та ерозивного езофагіту (ЕЕ) пов'язане й вживання їжі з високим вмістом насичених жирів та трансжирів. Провокувальним фактором появи нічної печії у пацієнтів із ГЕРХ є споживання газованих напоїв, адже потрапляння великої кількості газів до шлунка призводить до його перерозтягнення та імітації надлишкового потрапляння їжі в орган, що супроводжується надмірною продукцією соляної кислоти. При цьому якщо газований напій солодкий, при його потраплянні у кишечник цукор швидко переробляється мікробіотою кишечника з утворенням газів, що згодом зумовлює метеоризм, зростання внутрішньочеревного тиску та розвиток рефлюксу. Зв'язок вживання алкоголю із розвитком ГЕРХ поки що до кінця не з'ясований. У деяких людей вживання кави може посилювати печію, ймовірно, це зумовлено дією кофеїну. Куріння сприяє розслабленню нижнього стравохідного сфінктера, що зумовлює зростання ризику розвитку ГЕРХ (J. Task et al., 2018).

У патогенезі шлунково-стравохідного рефлюксу при ерозивних формах ГЕРХ домінує агресивний вплив кислого вмісту шлунка, а при функціональній печії симптоми виникають внаслідок гіперчутливості слизової оболонки стравоходу. Ці особливості потрібно враховувати при призначенні лікування, оскільки у першому випадку кислотознижувальні лікарські засоби будуть ефективними, а в другому – ні (J. Task et al., 2018).

Алгоритм ведення необстежених пацієнтів із типовими симптомами рефлюксу насамперед полягає у виключенні тривожних симптомів чи відомих факторів ризику, таких як: вік старше 50 років, безпричинна втрата маси тіла понад 5%, наявність дисфагії, одиофагії, залізодефіцитної анемії, ознак шлунково-кишкової кровотечі, пухлин, стриктур чи виразок стравоходу, обтяженого анамнезу з боку онкозахворювань проксимальних відділів травного каналу та наявність виражених симптомів захворювання протягом тривалого періоду, що дає підстави запідозрити у пацієнта стравохід Барретта (рис. 1) (С.Р. Guawali et al., 2018).

При виявленні одного з тривожних симптомів потрібно направити пацієнта на відеоезофагогастроуденоскопію (ВЕГДС). В іншому випадку необхідно призначити емпіричну терапію ІПП із контролем її ефективності протягом 6-8 тижнів. У випадку збереження симптомів необхідно

рекомендувати проведення ВЕГДС (рис. 1). Проте терапевтична ефективність ІПП не завжди виключає наявність тяжкої патології стравоходу. В одному з проспективних досліджень за участю 469 пацієнтів із типовими проявами ГЕРХ без тривожних симптомів спостерігалася задовільна відповідь на 2-тижневу терапію ІПП при аденокарциномі стравоходу, що свідчить про те, що за наявності будь-яких мінімальних ознак, які б свідчили про органічне ураження, потрібно направляти пацієнтів на ВЕГДС (S. Peng et al., 2010).

Метод ендоскопічного дослідження дозволяє класифікувати ГЕРХ на неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ), при якій наявні симптоми ГЕРХ та відсутні ерозії, та ЕЕ з симптомами рефлюксу та ендоскопічним виявленням ерозій (Р.О. Katz et al., 2013). Крім того, у деяких хворих ЕЕ може мати перебіг без печії та інших симптомів (J. Dent et al., 2012).

У разі підвищеної настороженості лікаря щодо наявності стравоходу Барретта при виконанні ендоскопічного дослідження можна використовувати барвник чи спеціальну ендоскопічну техніку зі збільшенням потрібної зони у сотні разів з метою кращого виділення ділянки подальшої біопсії. Як правило, зміни, виявлені на рівні стравоходу, підлягають градації за Лос-Анджелеською класифікацією (рис. 2).

Ступені езофагіту А і В свідчать про незначне запалення та локалізацію ерозій у межах однієї складки слизової оболонки стравоходу. Відмінність полягає лише у тому, що при ступені А ураження сягає не більше 5 мм, а при ступені В – більше 5 мм. Якщо ерозії та запалення переходять на усі складки стравоходу та займають до 75% окружності, встановлюють езофагіт ступеня С, а при ураженні понад 75% – ступеня D. При гістологічному дослідженні спостерігається потовщення базального шару епітелію та видовження сосочків багаточарового плоского незрілого епітелію (рис. 3).

За певних умов чи відсутності оптимальної терапії у пацієнтів із ГЕРХ можуть розвиватися ускладнення, такі як проксимальна, дистальна чи пептична стриктура стравоходу, які добре візуалізуються під час пасажу барію (рис. 4).

Вплив *Helicobacter pylori* на ГЕРХ є неоднозначним та більшою мірою залежить від ступеня вираженості гастриту, його

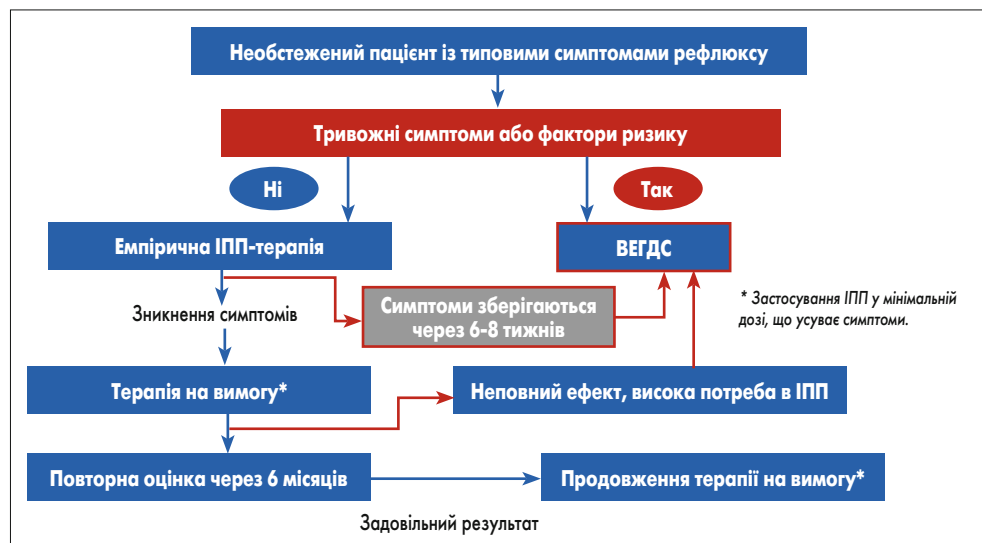


Рис. 1. Алгоритм емпіричної терапії ГЕРХ (на основі німецьких (2014), італійських (2016) та канадських (2017) настанов)

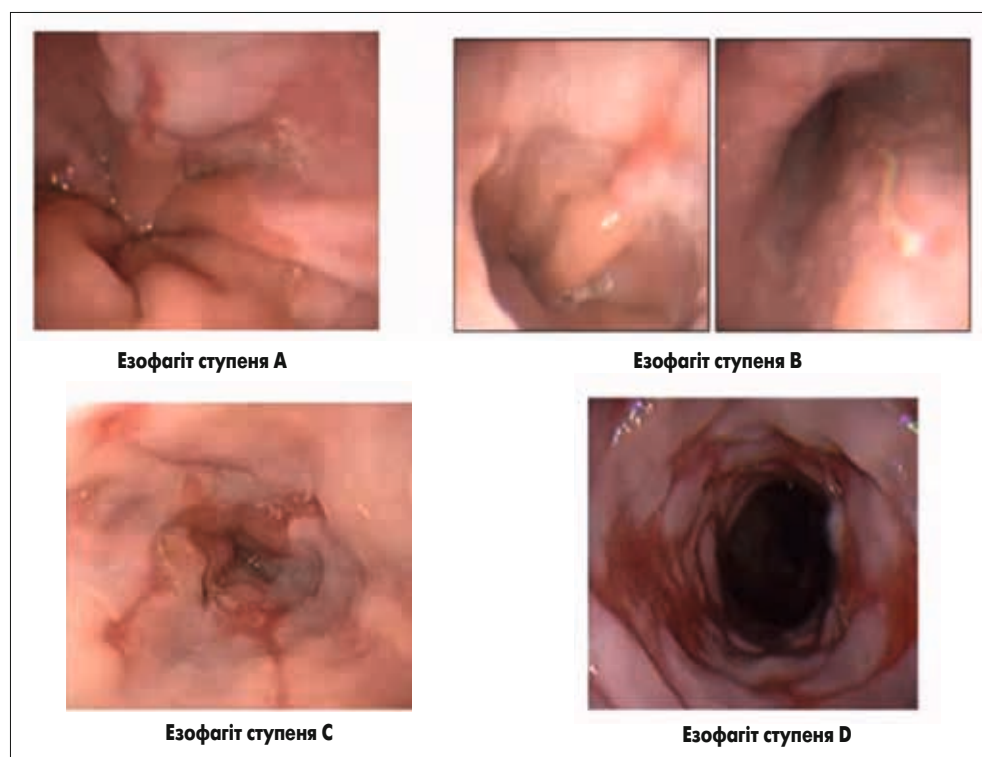


Рис. 2. Лос-Анджелеська класифікація езофагітів (на прикладі візуалізації при ВЕГДС)

Продовження на стор. 6.

# Роль інгібіторів протонної помпи у забезпеченні оптимального терапевтичного ефекту у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Продовження. Початок на стор. 5.

локалізації, функціонування стравохідно-шлункового сфінктера, стану кислотного кліренсу стравоходу, наявності грижі стравохідного отвору діафрагми, що зумовлює схильність до захворювання. За умов виявлення антрального гастриту у пацієнтів із *H. pylori* без ознак ГЕРХ ерадикаційна терапія буде ефективною, що, перш за все, знизить ризик утворення пептичних виразок у дванадцятипалій кишці. Проте при ураженні тіла шлунка після ерадикації *H. pylori* пацієнти інколи починають скаржитися на появу симптомів ГЕРХ, що зумовлено маскуванням симптоматики ГЕРХ клінічними проявами з боку шлунка. У хворих із *H. pylori* та проявами ГЕРХ із локалізацією гастриту в антральному відділі шлунка призначення ерадикаційної терапії супроводжується зменшенням симптомів ГЕРХ та зниженням виразкоутворення на рівні дванадцятипалої кишки. При локалізації процесу в тілі шлунка може відмічатися погіршення перебігу ГЕРХ та зменшення ефективності дії ІПП. Важливо, що при проведенні тесту на *H. pylori* потрібно враховувати час між останнім прийомом ІПП та направленням на тестування, який повинен складати не менше 2 тижнів, а краще – 4 тижні.

Після проведення ВЕГДС тривалість терапії ІПП залежить від результатів ендоскопічного дослідження. При встановленні НЕРХ чи ерозивної форм ГЕРХ на 4-8 тижнів призначається кислотосупресивна терапія, після закінчення якої рекомендовано використовувати різні варіанти підтримувальної терапії. При виявленні у ході

ендоскопії стравоходу Барретта тактика лікування залежатиме від висновку патоморфолога. При виявленні не тільки ділянок метаплазії, але й дисплазії показане ендоскопічне лікування, в інших випадках – спостереження за пацієнтом та призначення ІПП. Якщо при ВЕГДС виявлено пептичний стеноз стравоходу, рекомендовано провести його дилатацію з наступним прийомом ІПП.

На шляху успішного лікування ГЕРХ важливими завданнями терапії є: усунення причин появи гастроєзофагеального рефлюксу, контроль над симптомами захворювання, запобігання прогресуванню захворювання, зниження ризику виникнення аденокарциноми стравоходу, поліпшення якості життя (С.Р. Guawali et al., 2018). Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту пацієнтам із ГЕРХ рекомендовано зменшити масу тілу, обмежити розмір разової порції, прийом смажених і гострих страв та вечеряти не пізніше ніж за 3 години до сну, а також спати з піднятим з боку голови ліжком. Сьогодні призначення ІПП є сучасним стандартом лікування ГЕРХ, що забезпечує пригнічення шлункової секреції шляхом блокування шлункової водневокалієвої АТФази та досягнення оптимального терапевтичного ефекту у 60-70% пацієнтів із ГЕРХ при прийомі 1 раз на день (С. Reimer et al., 2009). Згідно з даними метааналізу N. Chiba та співавт. (1997), у пацієнтів із ЕЕ застосування ІПП супроводжувалося найшвидшим та найбільш ефективним загоєнням ерозій стравоходу та усуненням симптомів рефлюксу

порівняно з використанням H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів та плацебо. Згідно з результатами дослідження С. Guawali та співавт. (2017), при рефлюкс-езофагіті терапевтична ефективність ІПП складає 60-80%, у той час як при ендоскопічно негативних формах ГЕРХ – 40-60%. Ефективність прийому ІПП при наявності кислотного рефлюксу складає близько 70% як у пацієнтів із ендоскопічно негативними формами ГЕРХ, так і у хворих із ерозивними формами ГЕРХ (P.W. Weijenberg et al., 2012).

Застосування ІПП при ГЕРХ зумовлене незворотним блокуванням Н-К-АТФазних протонних pomp паріетальних клітин та пригніченням кислотної продукції до моменту утворення нових протонних pomp, тому щоденний їх прийом за 30-45 хвилин до їди (краще вранці) гарантує тривале пригнічення секреції соляної кислоти. Прийом ІПП не впливає на кількість епізодів рефлюксу, проте зменшує їх кислотність, що зумовлює їх ефективність у лікуванні печії. При тривалому призначенні ІПП у пацієнтів інколи може розвинутися дефіцит мікронутрієнтів (зокрема, вітамінів групи В, магнію, кальцію).

У разі неефективності ІПП потрібно враховувати окремі їх характеристики, а саме: нестійкість до дії кислої вмісту шлунка, зменшення абсорбції на 40-70% при прийомі разом із їдою, короткий період напіввиведення (не більше 1-1,7 год), дія тільки на активні помпи та наявність вродженої чи набутої резистентності до препаратів у 10% випадках (P.O. Katz et al., 2013).

Одним із найбільш ефективних ІПП є пантопразол (препарат **ПанГастро**<sup>®</sup> фармацевтичної компанії «Сандоз»), який зв'язується з цистеїном 822 і цистеїном 813 протонних pomp паріетальних клітин, що забезпечує більш значущий клінічний ефект порівняно з використанням інших представників цього класу. Крім того, пантопразол забезпечує максимально тривале пригнічення секреції соляної кислоти та найшвидше зникнення симптомів порівняно з альтернативними ІПП, що сприяє загоєнню уражень. Ще однією перевагою препарату **ПанГастро**<sup>®</sup> є мінімальна лікарська взаємодія з іншими препаратами, що пов'язано з тим, що препарат фактично не метаболізується на рівні цитохрому Р450. Випускається лікарський засіб **ПанГастро**<sup>®</sup> у формі гастрорезистентних таблеток по 20 та 40 мг № 14 і № 28, а також у формі порошку для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг.

У лікуванні ГЕРХ лікарі часто зустрічаються з рецидивуючими формами захворювання, адже близько 2/3 пацієнтів із НЕРХ можуть мати рецидив симптомів після відміни ІПП. У таких випадках рекомендовано повторно призначити той самий препарат у тій самій дозі, що раніше дозволило досягти контролю над симптомами рефлюксу. При рецидивах, що виникають через 3 або більше місяців після припинення прийому ІПП, рекомендується пройти повний курс 6 тижнів. Якщо рецидив виник раніше, ніж через 3 місяці, й пацієнту не проводилася ВЕГДС, слід направити його на ендоскопію, щоб виключити інші причини клінічних симптомів ГЕРХ. Проте зазвичай пацієнти із раннім рецидивом симптомів рефлюксу

потребують тривалої підтримувальної кислотосупресивної терапії з використанням ІПП (S. Ip et al., 2005).

Однією з причин недостатньої ефективності лікування ГЕРХ є неоптимальний контроль кислотної секреції, адже близько 46% пацієнтів не приймають ІПП відповідно до рекомендацій (I. Sheikh et al., 2014). Крім того, метаболізм ІПП залежить від генів, які кодують ізофермент CYP2C19 цитохрому Р450. У цьому випадку застосування препарату **ПанГастро**<sup>®</sup> буде мати переваги, тому що його метаболізм не контролюється цитохромальною системою. Залишковий кислотний рефлюкс, який відмічається значно рідше при 2-разовому прийомі препарату порівняно з 1-разовим, також може слугувати однією з причин рефрактерності при лікуванні ГЕРХ (S. Charbel et al., 2005). Відсутність відповіді на терапію рефлюксу може відмічатися при некіслотному рефлюксі, гіперчутливості стравоходу, функціональній печії чи інших причинах (ахалазії, еозинофільному езофагіті, інфекційному та медикаментозному езофагіті). Тому лікування резистентних форм ГЕРХ часто потребує проведення складних додаткових методів досліджень (імпедансу, рН-метрії, манометрії).

Тактика ведення пацієнтів із рефрактерним перебігом полягає у початковому призначенні курсу ІПП 1 раз на добу протягом 2 місяців. При виникненні нетипових проявів необхідно проведення ВЕГДС, при типовій клінічній картині – перевірка дотримання пацієнтом правил прийому лікарського засобу у певний час доби, а потім – призначення іншого ІПП або зміна дозування. У випадку неефективності попередніх дій доцільно призначити пацієнту проведення імпедансного дослідження слизової оболонки стравоходу, проте при відсутності умов для його проведення – призначити емпіричну терапію залежно від симптомів захворювання, які переважають (T. Hershcovici et al., 2010).

При призначенні ІПП слід уникати найбільш поширених помилок: призначення кислотознижувальних препаратів без надання зрозумілих та чітких рекомендацій щодо їх прийому, збільшення дози ІПП при персистуючій печії та невстановленому діагнозі ГЕРХ. Однією з помилок є хибна думка про те, що ІПП-тест є високоточним методом підтвердження ГЕРХ. Не потрібно відмовлятися від використання кислотосупресивних засобів через ризик ускладнень та побічних ефектів, проте необхідно пам'ятати про можливий розвиток гіпомагніємії у пацієнтів, які тривалий час приймають ІПП. Не слід припиняти прийом ІПП при виявленні поліпозу на дні шлунка та відмовлятися від ІПП у пацієнтів групи високого ризику, які приймають антикоагулянтну терапію. Але необхідно попередити пацієнтів про можливість розвитку «симптомів рикошету» після припинення прийому ІПП.

Згідно з міжнародними рекомендаціями лікування ГЕРХ, ІПП включені як засоби основної терапії НЕРХ та ерозивних форм ГЕРХ. Проте серед усіх представників класу ІПП призначення пантопразолу (препарат **ПанГастро**<sup>®</sup>) має ряд переваг, які пов'язані з найбільш тривалим пригніченням секреції соляної кислоти, швидким зникненням симптомів печії та відсутністю лікарських взаємодій порівняно з іншими ІПП, що сприяє надійному та швидкому загоєнню уражень із мінімальним ризиком розвитку побічних реакцій.

Підготувала Ірина Неміш

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-42-ПАН-РЕЦ-1220

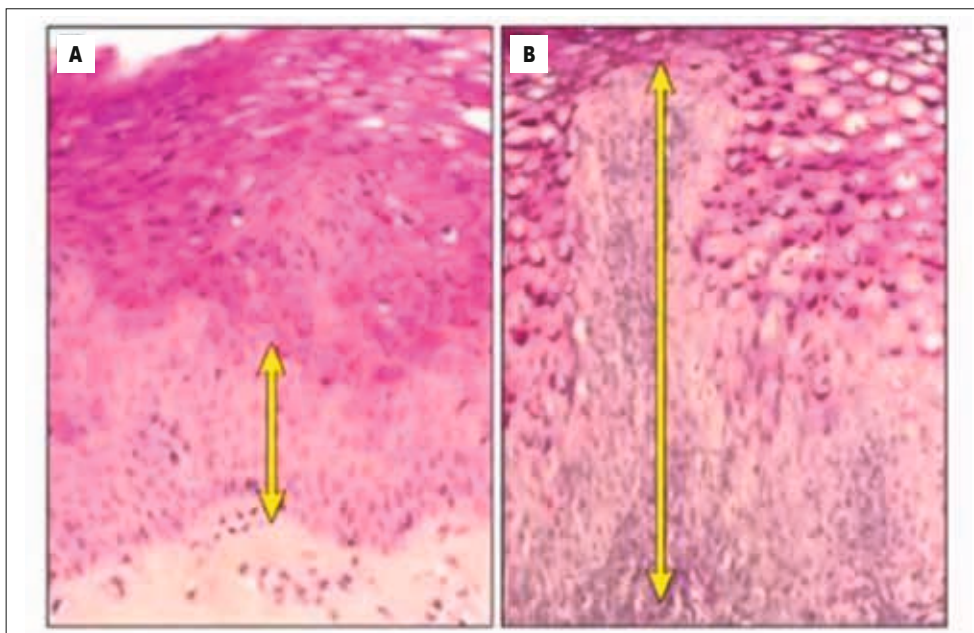


Рис. 3. Дані гістологічного дослідження у пацієнтів із ГЕРХ: (А) – збільшена товщина базального шару (багатошаровий плоский незроговілий епітелій); (В) – видовження сосочків (багатошаровий плоский незроговілий епітелій)



Рис. 4. Стриктури стравоходу

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

# Роль пробиотиків при гастроентерологічній патології

По матеріалам проекту останніх рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації

В течение последних двадцати лет отмечается небывалый интерес к роли кишечного микробиома (КМ) в здоровье желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Одним из методов лечебного модифицирующего воздействия на КМ является применение пробиотиков – живых организмов, которые, по определению Продовольственной и Сельскохозяйственной комиссии ООН и ВОЗ, при введении в адекватных дозах приносят пользу организму хозяина [2]. Широкое применение и популярность пробиотиков привели к развитию многомиллиардной индустрии, которая постоянно развивается [3]. Согласно исследованиям, в 2015 году пробиотики и пребиотики (питательные вещества, которые способствуют росту или положительным функциям полезных микробов) использовали 3,9 млн взрослых американцев, что в 4 раза больше, чем в 2007 году [4-6].

Поскольку пробиотики в США и странах Европы не считаются лекарствами, их нормативный статус отличается от статуса фармацевтических препаратов. Производство пробиотиков в значительной степени не регулируется, и их маркетинг часто ориентирован непосредственно на потребителей без предоставления прямых и последовательных доказательств их эффективности [7, 8]. Это привело к широкому использованию пробиотиков с сомнительными доказательствами клинической эффективности. Учитывая широкое использование и часто предвзятые источники получения информации, важно, чтобы клиницисты объективно рекомендовали пациентам правильное использование пробиотиков при наличии показаний к их назначению.

На сегодняшний день проведено значительное количество исследований по изучению действия пробиотиков при многих желудочно-кишечных заболеваниях: определение различий в используемых штаммах микробов, дозах и способах введения, а также в методологии исследования, включая различия в оценке конечных результатов [7]. Даже внутри одного вида разные штаммы могут иметь различную активность и давать разные биологические эффекты. Многие иммунологические, неврологические и биохимические эффекты КМ, вероятно, зависят не только от применяемого штамма, но и от дозы [8.] Комбинации разных микробных штаммов также могут сильно отличаться по активности, поскольку большое значение имеет взаимодействие между различными штаммами. Кроме того, в большинстве исследований с пробиотиками участвовало относительно небольшое количество пациентов по сравнению с исследованиями, изучающими эффекты фармакологических препаратов.

В этом году был опубликован проект нового руководства Американской гастроентерологической ассоциации (АГА) касательно роли пробиотиков при ведении больных с гастроентерологической патологией. Весь процесс разработки этого руководства АГА следовал подходу GRADE и принципам лучшей клинической практики [9, 10]. Участники группы по разработке рекомендаций и методологии сначала *a priori* определили и сформулировали клинически значимые вопросы об использовании пробиотиков для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний. Каждый вопрос определял популяцию, вмешательство, препараты сравнения и важные для пациента результаты. Группа технического обзора первоначально рассмотрела и оценила высококачественные систематические обзоры до декабря 2018 года, которые касались клинических вопросов. Если недавний систематический обзор был недоступен либо не считался высококачественным, группа проводила систематический обзор *de novo*. Результаты каждого были оценены с использованием подхода GRADE и представлены в профиле доказательств. Группа разработчиков рекомендаций и авторы технического обзора встретились 9 мая 2019 года, чтобы обсудить результаты технического обзора и сформулировать эти рекомендации. Хотя качество доказательств было ключевым фактором при определении силы рекомендаций, комиссия рассмотрела баланс между пользой и потенциальным вредом вмешательства, а также ценностями и предпочтениями пациентов, использованием ресурсов (т.е. стоимостью), эффективностью в отношении здоровья, приемлемостью и осуществимостью.

Ниже приведены основные положения проекта нового руководства АГА относительно правильного использования конкретных пробиотиков при конкретных желудочно-кишечных заболеваниях.

## Рекомендация 1.

У пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* АГА рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.

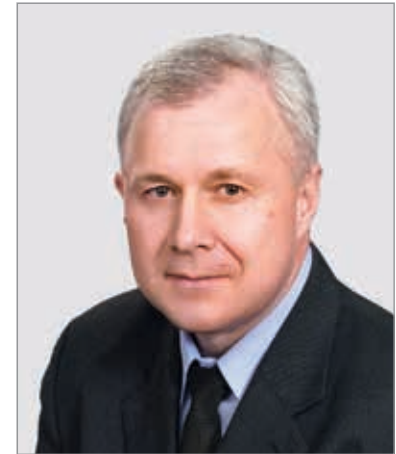
### Оценка.

Нет рекомендаций, пробел в знаниях.

АГА не дает никаких рекомендаций по использованию пробиотиков для лечения *C. difficile*. Заболеваемость *C. difficile* растет. В 2011 году в США почти полмиллиона инфекций с рецидивами и 29 тыс. смертей были вызваны именно этой бактерией [11]. При лечении рецидивирующей инфекции *C. difficile* очень эффективна трансплантация фекальной микробиоты, но данные, подтверждающие пользу пробиотиков на начальной стадии или стадии рецидива *C. difficile*, менее убедительны [12].

В техническом обзоре представлены результаты 5 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых пробиотики оценивались как дополнительное лечение при применении антибиотиков, при этом тестировались 4 различных состава пробиотиков. В исследованиях участвовали пациенты с исходной инфекцией *C. difficile*, рецидивирующей инфекцией, а также и с той, и другой. Пробиотики назначались вместе с метронидазолом или ванкомицином в низких либо высоких дозах. Из-за различий в дизайне исследования и клинических исходах данные были сочтены слишком разнородными, чтобы их можно было объединить при анализе. Все 5 опубликованных исследований содержали неопределенный или высокий риск систематической ошибки в отношении слепой оценки результатов и выборочной отчетности.

Изучаемые составы пробиотиков включали *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus plantarum* 299v, *Lactobacillus rhamnosus* GG и комбинацию из 4 штаммов *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07 и *B. animalis* subsp. *lactis* BI-04. Крупнейшее исследование с участием 134 пациентов показало, что *S. boulardii* может положительно влиять на прекращение (относительный риск (ОР) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,74) и рецидив диареи (ОР 0,59; 95% ДИ 0,35-0,98), но качество доказательств было низким. Небольшие исследования с *L. plantarum* 299v или комбинацией из 4 штаммов показали, что эти пробиотики также могут оказывать положительное влияние на диарею, но доказательства были очень сомнительными, в то время как введение *L. rhamnosus* GG приводило к увеличению рецидивов инфекции *C. difficile* по сравнению с плацебо (ОР 2,63; 95% ДИ 0,35-19,85). Общая достоверность доказательств по всем конечным точкам для пробиотиков, используемых в качестве дополнительного лечения инфекции *C. difficile*, была низкой. Хотя имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что некоторые пробиотики могут быть полезными при лечении



С.М. Ткач

*C. difficile*, необходимы дальнейшие исследования со стандартизированным дизайном исследования и большим количеством пациентов.

## Рекомендация 2.

Взрослым и детям, принимающим антибиотики, для предотвращения инфекции *C. difficile* АГА рекомендует принимать *S. boulardii*, или комбинацию 2 штаммов *L. acidophilus* и *L. casei*, или комбинацию 3 штаммов *L. acidophilus*, *L. delbruekii* subsp. *bulgaricus* и *B. bifidum*, или комбинацию 4 штаммов *L. acidophilus*, *L. delbruekii* subsp. *bulgaricus*, *B. bifidum* и *S. salivarius* subsp. *thermophilus*.

### Оценка.

Условная рекомендация, низкое качество доказательств.

**Комментарий:** пациентам, у которых высоко оценивается потенциальный вред пробиотиков (особенно с тяжелыми заболеваниями) или высоко оцениваются возможные затраты и низкий риск развития *C. difficile* (особенно в амбулаторных условиях), разумно пробиотики вовсе не применять.

Несмотря на то что существует большое количество литературы, в которой изучается роль пробиотиков в предотвращении антибиотикассоциированной инфекции *C. difficile*, исследования очень разнородны. В техническом обзоре выявлено 39 исследований, которые ранее оценивались в Кокрановском обзоре, опубликованном в 2017 году [13]. Всего было включено 9955 пациентов, но изучаемые популяции были чрезвычайно разнообразными, включая детей, взрослых и пожилых пациентов, использовавших различные схемы антибиотикотерапии как в стационарных, так и в амбулаторных условиях и имевших разные риски развития инфекции *C. difficile*. Кокрановский обзор показал, что пробиотики снижают общий риск инфекции *C. difficile* по сравнению с плацебо (ОР 0,40; 95% ДИ 0,30-0,52), однако положительный эффект был отмечен в популяции пациентов с высоким риском развития инфекции *C. difficile*, при этом не наблюдалось значительных эффектов у пациентов с низким риском.

В целом уровень доказательств был понижен с умеренного до низкого из-за неясного или высокого риска систематической ошибки при оценке исходов в большинстве исследований. Некоторые исследования были опубликованы только в виде рефератов или

Продолжение на стр. 8.

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

## Роль пробиотиків при гастроентерологічній патології

(по матеріалам проекту останніх рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації)

Продолжение. Начало на стр. 7.

ссылок на неопубликованные данные. Анализ подгрупп отдельных пробиотических штаммов или комбинаций штаммов, которые могут иметь эффект по сравнению с плацебо, показал, что риск развития инфекции *C. difficile* был снижен при применении *S. boulardii* (ОР 0,41; 95% ДИ 0,22-0,79), комбинации 2 видов *L. acidophilus* и *Lactobacillus casei* (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,42), комбинации из 3 штаммов *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *B. bifidum* (ОР 0,35; 95% ДИ 0,15-0,85), а также комбинации из 4 штаммов *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. bifidum* и *S. salivarius* subsp. *thermophilus* (ОР 0,28; 95% ДИ 0,11-0,67) с общим качеством доказательств, оцененным как низкое. Следует отметить, что положительный эффект пробиотиков в основном наблюдался у пациентов с очень высоким риском развития инфекции *C. difficile* (исходный риск >15%) и что анализ большинства исследований имел широкий доверительный интервал, включающий как потенциальную пользу, так и потенциальный вред. Поэтому пациенты, которые придают большое значение финансовым затратам или потенциальному вреду (особенно пациенты с ослабленным иммунитетом) и которые имеют низкий риск развития инфекции *C. difficile* (в основном амбулаторные больные), могут отказаться от использования каких-либо пробиотиков.

### Рекомендация 3.

У пациентов с болезнью Крона АГА рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.

#### Оценка.

Нет рекомендаций, пробел в знаниях.

Взрослым и детям с болезнью Крона АГА рекомендует применять пробиотики только в контексте клинических испытаний. В настоящее время у пациентов с болезнью Крона все чаще исследуются изменения КМ и растет интерес к методам лечения на основе микробиоты, таким как применение пробиотиков и трансплантация фекальной микробиоты. Однако исследования пробиотиков для индукции или поддержания ремиссии при болезни Крона были ограничены небольшими размерами выборки, неоднородностью популяций пациентов, неоднородностью дизайна исследований и различиями в тестируемых пробиотиках.

В техническом обзоре приведено только одно исследование с 11 субъектами, где для индукции ремиссии применялись *L. rhamnosus* GG или плацебо. Это исследование не обнаружило доказательств пользы *L. rhamnosus* GG или плацебо для индукции ремиссии (ОР 0,80; 95% ДИ 0,04-17,20), с широким доверительным интервалом, не исключающим возможность потенциального вреда или пользы.

Рассмотрены также 11 исследований пробиотиков для поддержания ремиссии у взрослых и детей с болезнью Крона. Они были неоднородными по критериям включения, исследуемому пробиотику и дизайну исследования. Изученные составы пробиотиков включали *Escherichia coli* Nissle 1917, *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus johnsonii* LA1 и пробиотическую комбинацию из 8 штаммов *L. casei* + *L. plantarum* + *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* + *Bifidobacterium breve* + *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* + *S. salivarius* subsp. *thermophilus*. Кроме того, исследования различались в зависимости от того, была ли ремиссия вызвана медикаментозной терапией или хирургическим вмешательством, и только в одно исследование были включены дети. Наконец, в некоторых исследованиях использовался месаламин в качестве препарата сравнения или разрешалась совместная терапия с месаламином в группе пробиотиков. В целом, не было общих

доказательств пользы какого-либо из изученных пробиотиков для поддержания ремиссии.

Общее качество доказательств было оценено как низкое и для индукции ремиссии, и для ее поддержания. Учитывая общее небольшое число больных, а также неоднородность популяций пациентов, изученных пробиотических штаммов и дизайн исследования, неясно, могут ли определенные пробиотики быть полезными для индукции или поддержания ремиссии при болезни Крона. Необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных популяций пациентов с болезнью Крона, которым пробиотики могут помочь, а также наиболее эффективные штаммы пробиотиков.

### Рекомендация 4.

У пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) АГА рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.

#### Оценка.

Нет рекомендаций, пробел в знаниях.

АГА рекомендует использовать пробиотики у взрослых и детей с НЯК только в контексте клинических испытаний. Как и в случае с болезнью Крона, в настоящее время растет интерес к методам лечения НЯК на основе модификации КМ. Однако доступные доказательства ограничены из-за неоднородности дизайна исследований, популяций пациентов и конкретных исследованных пробиотиков.

Технический обзор выявил 11 исследований применения пробиотиков для индукции ремиссии у взрослых и детей с НЯК. Оцениваемые составы пробиотиков включали комбинацию двух штаммов *B. breve* + *B. Bifidum*, *B. longum* subsp. *longum* BB536, *E. coli* Nissle 1917, *L. reuteri* ATCC55730 и комбинацию из 8 штаммов *L. casei* + *L. plantarum* + *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *B. longum* subsp. *longum* + *B. breve* + *B. longum* subsp. *infantis* + *S. salivarius* subsp. *thermophilus*. Препараты сравнения варьировали в разных исследованиях, в некоторые исследования был включен месаламин.

В 4 исследованиях сравнивали комбинацию 8 штаммов пробиотиков с месаламином или бальсалазидом для индукции ремиссии, предполагая потенциальную пользу, но с очень низкой достоверностью доказательств (ОР 1,72; 95% ДИ 0,78-3,32). В 2 исследованиях изучалась эффективность перорального приема *E. coli* Nissle 1917 по сравнению с месаламином, опять же с неопределенным преимуществом (ОР 0,86; 95% ДИ 0,49-1,49). Одно из этих исследований также разрешало дополнительное лечение стероидами и гентамицином, а другое — совместную терапию с топическим применением преднизолона. Одно исследование ректально вводимой *E. coli* Nissle 1917 не показало каких-либо явных доказательств преимущества по сравнению с плацебо. При ректальном введении *L. reuteri* ATCC55730 детям было высказано предположение о повышенном клиническом ответе по сравнению с плацебо (ОР 1,83; 95% ДИ 1,14-2,92). Другие пробиотики были протестированы только в единичных исследованиях, без продемонстрированной пользы для индукции ремиссии.

Технический обзор выявил 6 исследований пробиотиков для поддержания ремиссии при НЯК. Два исследования *E. coli* Nissle 1917 и одно исследование *L. rhamnosus* GG (ОР 0,82; 95% ДИ 0,60-1,11) не показали явного преимущества пробиотика по сравнению с месаламином в поддержании ремиссии. Кроме того, по сравнению с плацебо, комбинации 2 штаммов *L. acidophilus* LA-5 + *B. animalis* subsp. *lactis* BB12, 2 штаммов *B. breve* Yakult + *L. acidophilus* и 3 штаммов *S. faecalis* T-111 + *C. butyricum* TO-A + *B. mesentericus* TO-A не продемонстрировали каких-либо доказательств пользы для больных, хотя эти составы были протестированы только в единичных исследованиях.

Общее качество доказательств использования пробиотиков для индукции или поддержания ремиссии при НЯК было оценено как низкое. Доступные доказательства ограничены небольшими размерами выборки, различиями в популяциях пациентов, вариативностью дизайна исследования и неоднородностью используемых пробиотических составов. Большинство тщательно протестированных составов представляло собой комбинацию из 8 штаммов *L. casei* + *L. plantarum* + *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *B. longum* subsp. *longum* + *B. breve* + *B. longum* subsp. *infantis* + *S. salivarius* subsp. *thermophilus* для индукции ремиссии, хотя даже здесь доступные исследования были ограничены потенциальной систематической ошибкой, а объединенные результаты не показали доказательств эффективности. Необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных групп пациентов с НЯК, которым лечение пробиотиками может принести наибольшую пользу, и для определения наиболее эффективных составов пробиотиков.

### Рекомендация 5.

У пациентов с поучитом АГА предлагает использовать комбинацию из 8 штаммов *L. casei* + *L. plantarum* + *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *B. longum* + *B. breve* + *B. infantis* + *S. salivarius* subsp. *thermophilus*.

#### Оценка.

Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств.

**Комментарий:** пациенты, для которых целесообразность и стоимость использования этой комбинации бактериальных штаммов являются проблематичными, могут разумно не принимать пробиотики.

Поучит — частое послеоперационное осложнение после тотальной проктоколэктомии и подвздошно-анального анастомоза с формированием мешка (резервуара) по поводу НЯК. Предполагается, что КМ играет существенную роль в патогенезе поучита (воспаление резервуара). Было высказано предположение о возможности терапии этого состояния с помощью модификации кишечной микробиоты. АГА у пациентов с поучитом предлагает использовать комбинацию 8 штаммов *L. casei* + *L. plantarum* + *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *B. longum* subsp. *longum* + *B. breve* + *B. longum* subsp. *infantis* + *S. salivarius* subsp. *thermophilus*.

Технический обзор выявил 7 исследований пробиотиков для лечения и профилактики поучита у взрослых пациентов с НЯК после операции. Пробиотический состав из 8 штаммов для поддержания ремиссии при хроническом поучите был протестирован в 2 исследованиях, включая в общей сложности 76 пациентов, с потенциальным преимуществом в отношении пациентов, у которых сохранялась ремиссия через 12 месяцев по сравнению с плацебо (ОР 20,24; 95% ДИ 4,28-95,81; низкая достоверность доказательств). Два дополнительных исследования подтвердили пользу той же комбинации из 8 штаммов для предотвращения начального эпизода острого поучита, но с очень низкой достоверностью доказательств (ОР отсутствия эпизодов поучита 1,29; 95% ДИ 1,03-1,61). Единичные испытания *L. rhamnosus* GG, *B. longum* subsp. *longum* и *C. butyricum* M1YAIRI не продемонстрировали четких доказательств их пользы для лечения или профилактики поучита, хотя размеры выборок были чрезвычайно малы во всех доступных исследованиях.

Общее качество доказательств было оценено как очень низкое из-за риска систематической ошибки, небольшого размера выборки и неоднородности популяций пациентов и протестированных вмешательств.

### Рекомендация 6.

Детям с симптомами и взрослым с синдромом раздраженного кишечника АГА рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.

#### Оценка.

Нет рекомендаций, пробел в знаниях.



АГА не дает конкретных рекомендаций по использованию пробиотиков у детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Хотя существует множество исследований, изучающих этот вопрос, они отличаются значительной неоднородностью как по дизайну исследований, так и по результатам, а также используемым пробиотикам.

Технический обзор выявил в общей сложности 76 РКИ, в которых использовались 44 различных штамма пробиотиков или их комбинации. Для большинства исследований, в которых сообщалось о пользе лечения, данные были получены из одного РКИ. Только *S. boulardii* и комбинация 8 бактериальных штаммов имели более одного РКИ, в которых оценивался одинаковый клинический исход, что позволяло проводить комбинированный анализ. В 3 исследованиях был протестирован *S. boulardii* у 232 взрослых с СРК и, хотя в исследованиях использовались разные конечные точки, во всех исследованиях сообщалось об отсутствии различий между уменьшением боли при применении *S. boulardii* и плацебо. В 2 РКИ тестировали комбинацию 8 штаммов (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. longum* subsp. *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp. *infantis* и *S. salivarius* subsp. *thermophilus*) у 73 взрослых с СРК, и хотя было продемонстрировано уменьшение боли в животе (среднее снижение по визуально-аналоговой шкале 3,78; 95% ДИ 4,93-2,62), общий размер выборки был небольшим, а риск систематической ошибки – неясным.

В остальных исследованиях с использованием различных пробиотиков и пробиотических комбинаций сообщали о некоторой пользе, но размеры выборки были относительно небольшими и имелись значительные различия по материалу исследования и дизайну. Общее качество доказательств было очень низким. Также существует серьезная обеспокоенность касательно предвзятости публикации, поскольку группа технического обзора обнаружила множество зарегистрированных протоколов, по которым не было рецензируемых публикаций или результатов, которые были бы общедоступными. Таким образом, хотя существует значительный интерес и потенциал для использования пробиотиков при СРК, необходимы дальнейшие исследования.

#### Рекомендация 7.

У детей с острым инфекционным гастроэнтеритом АГА не рекомендует использовать пробиотики.

#### Оценка.

Условная рекомендация, среднее качество доказательств.

АГА не рекомендует использовать пробиотики у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом. Большинство данных, подтверждающих использование пробиотиков у детей с этим заболеванием, было получено в исследованиях, проведенных за пределами Северной Америки, в то время как 2 исследования высокого качества, проведенные в США и Канаде, не показали никакой пользы.

Технический обзор выявил 89 исследований, 58 из которых были включены в Кокрановский обзор, опубликованный в 2010 году, а 31 дополнительное исследование было опубликовано после 2010 года. Большинство исследований, показывающих преимущества пробиотиков, были опубликованы в Индии, Италии, Польше, Турции и Пакистане и имели одну или несколько проблем, связанных с риском предвзятости. В 58 из 89 исследований в качестве конечной точки рассматривалась продолжительность диареи. По данным объединенного анализа этих 58 исследований, в которых использовались различные штаммы пробиотиков, средняя продолжительность диареи сократилась на 21,9 часа (95% ДИ 16,17-27,64), однако уровень доказательности был низким. Наиболее часто изучаемым пробиотиком является *S. boulardii*, который использовался в 21 РКИ. Лишь 9 исследований сообщили о средней продолжительности диареи, которая сократилась на 28,9 часа (95% ДИ 16,78-41,03), но уровень доказательности также был очень низким. Вторым наиболее часто используемым штаммом был *L. rhamnosus* GG, который оценивался в 19 РКИ. Из этих 19 РКИ 14 исследований сообщили о среднем сокращении продолжительности диареи на 23,1 часа (95% ДИ 12,33-33,94).

В Северной Америке было проведено 2 многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытания, в которых приняли участие 943 и 827 детей из 10 и 6 отделений неотложной помощи в США и Канаде соответственно. В исследовании в США использовался *L. rhamnosus* GG, а в Канаде – комбинация *L. rhamnosus* R0011 и *L. helveticus* R0052 в течение 5 дней. Ни тот, ни другой не показали никаких различий в отношении развития гастроэнтерита средней и тяжелой степени в группах плацебо и пробиотиков. 2 дополнительных исследования в США и Канаде с использованием тех же штаммов бактерий подтвердили отсутствие пользы. Учитывая вероятные различия в генетике хозяина, диете, санитарии и эндемических энтеропатогенных микроорганизмах между Северной Америкой и другими регионами, а также различные причины острого инфекционного гастроэнтерита у детей, АГА считает, что исследования, проведенные в других регионах, нельзя экстраполировать на население США и Канады. Поэтому АГА не рекомендует использовать пробиотики при остром инфекционном гастроэнтерите у детей.

#### Рекомендация 8.

У недоношенных детей (гестационный возраст менее 36 недель) АГА рекомендует использовать *Lactobacillus* spp.

и *Bifidobacterium* spp., или *B. animalis* subsp. *lactis*, или *L. reuteri*.

#### Оценка.

Условная рекомендация, среднее/высокое качество доказательств.

АГА предлагает использовать определенный пробиотический штамм или комбинацию штаммов для профилактики некротического энтероколита (НЭК) у недоношенных детей, гестационный возраст которых менее 36 недель. Преждевременные роды – обычное явление; ежегодно от них страдают 10% новорожденных в США и 15 млн беременных во всем мире. Недоношенные младенцы имеют повышенный риск смерти и множественных заболеваний, включая НЭК. НЭК является наиболее серьезным желудочно-кишечным заболеванием у недоношенных новорожденных, которое характеризуется некрозом слизистой оболочки или более глубоким некрозом кишечника с долгосрочными последствиями, включая синдром короткой кишки и нарушение развития нервной системы. Микробиота у младенцев с НЭК отличается от микробиоты здоровых младенцев, что является основанием для лечения, ориентированного на КМ.

В техническом обзоре представлены результаты недавнего систематического обзора и сетевого метаанализа, в которых оценивалась роль пробиотиков в предупреждении смертности и заболеваемости недоношенных детей. В общей сложности было включено 63 исследования, сравнивающих одно- и многоштаммовые пробиотики с плацебо у пациентов с тяжелым НЭК, при этом оценивали множественные исходы, такие как общая смертность, тяжесть НЭК (II стадия и выше), сепсис, подтвержденный культурой, и продолжительность госпитализации.

Отдельные штаммы или комбинации 2 штаммов *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. показали снижение общей смертности по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,56; 95% ДИ 0,39-0,80), в то время как тяжесть НЭК была уменьшена за счет комбинаций 2 штаммов – *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,20-0,59), *B. animalis* subsp. *lactis* (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,13-0,74) и *L. reuteri* (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,34-0,91), все подтверждены доказательствами среднего или высокого качества. Качество доказательств, подтверждающих положительное влияние комбинаций 3 штаммов *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Enterococcus* spp. (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,16-0,49), а также комбинации 2 штаммов *Bifidobacterium* spp. и *S. salivarius* subsp. *thermophilus* (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,19-0,75) или *Bacillus* spp. и *Enterococcus* spp. (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,08-0,63) в виде снижения тяжести НЭК по сравнению с плацебо было низким или очень низким.

Комбинация 3 штаммов *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *S. boulardii* сокращала количество дней полного энтерального питания (среднее сокращение -3,30; 95% ДИ -5,91, -0,69) и поддерживалось умеренным или высоким уровнем качества доказательств.

Подобные эффекты, хотя и основанные на низком или очень низком качестве доказательств, были продемонстрированы с комбинациями 2 штаммов *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. (среднее сокращение -2,15; 95% ДИ -3,78, -0,51) или с *L. reuteri* (среднее сокращение -2,62; 95% ДИ -4,53, -0,71). Наконец, *B. animalis* subsp. *lactis* и *L. reuteri* значительно сократили госпитализацию на основании доказательств среднего или высокого качества (среднее сокращение -13,00; 95% ДИ -22,71, -3,29 и -7,89; 95% ДИ -11,60, -4,17 соответственно).

Учитывая умеренное и высокое качество доказательств снижения смертности от всех причин, снижение тяжести НЭК, сокращение дней до отмены полного энтерального питания и дней госпитализации, АГА предлагает использовать *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., или *B. animalis* subsp. *lactis*, или *L. reuteri* у недоношенных детей.

Таким образом, КМ играет важную роль в поддержании здоровья и при болезнях ЖКТ, а пробиотики представляют собой многообещающий метод терапевтического вмешательства. Текущие данные свидетельствуют о том, что использование определенных штаммов пробиотиков или комбинаций штаммов может предотвратить инфекцию *C. difficile* у взрослых и детей, получающих лечение антибиотиками. Несмотря на наличие доказательств эффективности использования пробиотиков в профилактике *C. difficile*, технический обзор выявил значительный пробел в знаниях об использовании пробиотиков для лечения *C. difficile* и рекомендовал эту область для дальнейшего изучения. Аналогичные пробелы в знаниях существуют при использовании пробиотиков при СРК и воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и НЯК). В подгруппе пациентов с поучитом текущие данные подтверждают использование комбинации 8 штаммов (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. longum* subsp. *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp. *infantis* и *S. salivarius* subsp. *thermophilus*). У недоношенных детей, гестационный возраст которых менее 36 недель, пробиотические штаммы (*B. animalis* subsp. *lactis* или *L. reuteri*) или комбинация 2 штаммов (*Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.) могут предотвратить развитие НЭК. Однако имеющиеся данные не поддерживают использование пробиотиков для детей с острым гастроэнтеритом в Северной Америке.

В этой многообещающей и важной области исследований еще существуют значительные пробелы в знаниях из-за гетерогенности исследований и вариабельности изучаемых штаммов пробиотиков. Отсутствие последовательной отчетности о потенциальном вреде затрудняет оценку истинного вреда. Отсутствие сведений о производстве продуктов не позволяет проводить достоверные сравнения и снижает возможность получения пациентами определенных продуктов. Срочно необходимы будущие качественные исследования, которые позволят устранить все эти пробелы.

#### Литература

- Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G. et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. – Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16: 605-616.
- Suez J., Zmora N., Segal E. et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. – Nat Med 2019; 25: 716-729.
- Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T. et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. – PLoS One 2018; 13: e0209205.
- Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D. et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. – Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 303-10.
- Parker E.A., Roy T., D'Adamo C.R. et al. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. – Nutrition 2018; 45: 125-134 e11.
- Clarke T.C., Black L.I., Stussman B.J. et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. – Natl Health Stat Report 2015; 1-16.
- Caselli M., Cassol F., Calo G. et al. Actual concept of «probiotics»: is it more functional to science or business? – World J Gastroenterol 2013; 19: 1527-40.
- De Simone C. The Unregulated Probiotic Market. – Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 809-817.
- Sultan S., Falck-Ytter Y., Inadomi J.M. The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. – Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 329-32.
- Graham R., Mancher M., Dianne W. et al. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. – Washington DC: National Academies Press, 2011.
- Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M. et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. – N Engl J Med 2015; 372: 825-34.
- Vaughn B.P., Rank K.M., Khoruts A. Fecal Microbiota Transplantation: Current Status in Treatment of GI and Liver Disease. – Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 353-361.
- Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12: CD006095.

**О.Ю. Губська**, д. мед. н., професор, віце-президент Української спілки целіакії, член Європейського товариства з вивчення целіакії ESsCD, завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; **М.В. Аврамчук**, фахівець з розробки продукту Сектору КМН Внутрішня медицина медичного відділу Медичної лабораторії «Діла», м. Київ

# Целіакія та несприйняття глютену без целіакії: що нового у 2020 році?

У 2020 р. з'явилися нові рекомендації Європейського товариства педіатрії, гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) із діагностики целіакії у дітей. У 2019 р. представлені та опубліковані гайдлайни з целіакії та глютенозалежних захворювань від Європейського товариства з вивчення целіакії (ESsCD) та з целіакії від Американського коледжу гастроентерології (ACG), що відкрили потужні можливості в роботі з пацієнтами з цією патологією.

Метою створення рекомендацій ESsCD стала необхідність оновлення робочих міжнародних документів із менеджменту целіакії та інших розладів, пов'язаних із засвоєнням глютену, на основі включення нових критично та структуровано оцінених даних. Минувало року ми представляли основні положення з діагностики зазначеної патології (тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія», № 4 (54), 2019 р., с. 20-21). Подивимося, що саме пропонується у 2020 році.

## Що відомо про целіакію в 2020 році?

- Целіакія залишається захворюванням, яке недостатньо діагностується через неоднорідність клінічних ознак та симптомів.
- Для діагностики целіакії використовуються різні підходи (анамнез, клінічне обстеження, серологія, генетичне тестування, гістопатологічні дослідження), але жоден з них не може вважатися достатнім для встановлення діагнозу.

Як відомо, саме ESPGHAN вперше у 2012 р. надало рекомендації, що дозволили проводити серологічну діагностику без необхідності гістопатологічних досліджень в окремих клінічних випадках.

## Що нового?

1. Для первинного тестування хворих із підозрою на целіакію необхідно визначити рівні загального IgA та антитіл проти тканинної трансглутамінази (ТТГ) 2 IgA.

2. Уникнення біопсії задля діагностики целіакії є безпечним підходом у дітей із високими титрами антитіл ТТГ IgA у сироватці крові (у разі збільшення концентрації в 10 разів та більше від верхньої межі норми) та за наявності відповідно підвищених титрів антитіл до ендомізію (EMA-IgA) у другій пробі сироватки.

Діти з підвищеними титрами ТТГ IgA, але такими, що не досягають десятикратного збільшення від верхньої межі норми, потребують проведення ендоскопічного дослідження з біопсією для зменшення ризиків хибно-позитивного діагнозу.

Хворим із низьким рівнем загального IgA тести на основі IgG (DGP, EMA або TGA) потрібно виконувати на другому етапі. Тестування на EMA, DGP або AGA (IgG та IgA) як початковий скринінг у клінічній практиці не рекомендовано.

Пацієнти з позитивними титрами ТТГ IgA та EMA та незначними змінами у тонкій кишці або без них можуть розцінюватися як такі, що мають потенційну целіакію. Такі ж результати можуть бути отримані й через

низьке споживання глютену перед біопсією, взяттям лабораторних проб та інші діагностичні помилки. Потенційна целіакія вимагає відповідних клінічних та лабораторних досліджень і подальшого спостереження (серологія + біопсія) для моніторингу динаміки перебігу захворювання.

3. У безсимптомних дітей целіакію можна діагностувати без проведення біопсії дванадцятипалої кишки, використовуючи ті самі критерії, що і для пацієнтів із симптомами.

4. Генетичне тестування на лейкоцитарний антиген людини (HLA) та наявність симптомів не є обов'язковими критеріями діагностики, що базується на серологічних тестах без проведення біопсії. Негативні результати тестування на HLA DQ2 та DQ8 свідчать про вкрай низьку вірогідність целіакії, тоді як позитивний результат не може підтвердити діагноз (ESPGHAN Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease, 2020).

Медична лабораторія (МЛ) «Діла» є лідером лабораторної діагностики. Нашими фахівцями було розроблено алгоритм серологічної діагностики глютенозалежних захворювань за допомогою тестів другого покоління, що відповідає світовим та європейським тенденціям.

## Непереносимість глютену без целіакії

Останнім часом питання споживання безглютенових продуктів стає все більш актуальним. Лише у США за 2016 р. на розвиток безглютенової промисловості було витрачено більше 15 млрд доларів [1]. За різними даними, частка населення з гіперчутливістю до глютену коливається і в середньому становить 10% [2]. 1% населення планети страждає на абсолютну непереносимість глютену (целіакію) [3]. Що необхідно знати про несприйняття глютену без целіакії (НГБЦ) і чим вона відрізняється від целіакії та синдрому подразненої кишки (СПК)?

НГБЦ – це один із вивчених на сьогоднішній день проявів різних видів несприйняття злакових (серед цих проявів – целіакія, алергія на пшеницю, СПК). За даними різних авторів, поширеність НГБЦ становить 0,6-10,6% [2, 5-7], що пов'язане з різними факторами, одним із найбільш вірогідних залишається відсутність специфічних біомаркерів для діагностики цієї патології. Відомі антитіла до гліадину (AGA), виявлення яких стало неоціненним внеском у вивчення целіакії, давно замінили інші специфічні біомаркери, які виявляються у людей, що мають НГБЦ (приблизно в 50% у неконтрольованих клінічних дослідженнях) [8-9], тому користь від використання АГА на сьогоднішній день залишається до кінця не з'ясованою.

Різновариабельна поширеність НГБЦ також може пояснюватися певним перехресцюванням симптоматики НГБЦ та СПК. Так, результати опитування великої вибірки осіб (n=1002), проведеного у Великій Британії, показали, що більша частина респондентів з чутливістю до глютену мала симптоми, які відповідали Римським III критеріям СПК у порівнянні з тими, хто її не мав (20 проти 3,89%, p<0,0001) [6].

При цьому поширеність СПК є подібною до НГБЦ і складає приблизно 11% [10]. Крім того, обидва стани частіше спостерігаються переважно у молодих та середнього віку жінок [10].

Патофізіологія НГБЦ вивчена не до кінця. Існують різні гіпотези патогенезу цього стану, однією з яких є наявність не-IgE-опосередкованої гіперчутливості до пшениці [11]. У дослідженні Сагоссіо та співавт. [9] було встановлено, що більшість людей із гіперчутливістю до пшениці також має підвищену чутливість до коров'ячого молока [11].

Дослідження впливу НГБЦ на інтестинальну проникність є досить суперечливими. Наприклад, гістологічні дослідження біоптатів дванадцятипалої кишки *ex vivo* підтвердили збільшення кишкової проникності в осіб із НГБЦ [12]. Існують й протилежні відомості. Наприклад, дослідження *in vivo* із використанням розчинів лактози/манніту продемонстрували зниження кишкової проникності порівняно з контролем (p=0,03) [13].

Патофізіологія СПК також до кінця не вивчена, хоча маємо відомості щодо вісцеральної гіперчутливості, порушення перистальтики, впливу генетичних, психологічних факторів та порушеної бар'єрної функції слизової оболонки кишечника [14]. Крім того, хворі з СПК можуть мати підвищену чутливість до злакових та глютену зокрема, хоча механізм цього зв'язку також до сьогоднішнього дня залишається незрозумілим. Продемонстровано, що глютен порушує бар'єрну функцію кишечника у хворих із СПК.

У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 45 хворих із СПК з переважанням діареї порівнювали вплив безглютенової дієти (БГД) та глютену (ГД) протягом 4 тижнів. Проникність кишкової стінки була вище на ГД серед носіїв генів HLA-DQ2/8. Також було встановлено нижчу експресію білків щільних з'єднань ентероцитів (ZO-1, оклюдин, клаудин-1) у групі ГД [15]. В іншому дослідженні, що проводилося для з'ясування впливу глютену на інтестинальну проникність у хворих із СПК, було встановлено зміни процесів фосфорилування легкого ланцюга



О.Ю. Губська



М.В. Аврамчук

міозину, експресію клаудину-15 та 2, пов'язану з глютену [16]. Отримані дані можуть потенційно пояснювати зміни кишкової проникності у хворих із СПК після глютенувої провокації.

Використання конфокальної лазерної ендомікроскопії у 36 хворих із СПК встановило наявність швидкої реакції слизової оболонки на антигени пшениці. Так, у 22 із 36 хворих у слизовій оболонці збільшувалася кількість інтраепітеліальних лімфоцитів та міжворсинчасті проміжки [17]. Такий підхід міг би потенційно бути корисним у відокремленні хворих із СПК, чутливих до злакових.

Важливим питанням розуміння НГБЦ та його патогенезу залишається пошук тригерів, відповідальних за виникнення аномальних реакцій, та продукти харчування.

Основна увага у проблемі НГБЦ традиційно приділена взаємодії з глютену. Проте встановлені інші компоненти злакових (зокрема пшениці), відповідальні за виникнення симптоматики. Серед них – інгібітори амілази/трипсину (АТІ), аглоутиніни зародків пшениці (АЗП) та олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліоли, що ферментуються (FODMAP) [4].

АТІ пшениці являють собою родину з 17 білків [18], що складає до 4% загальної кількості її білків [19]. АТІ патогенетично пов'язані з виникненням астми пекарів [20]. Їх почали активно вивчати як можливі етіологічні чинники НГБЦ з активацією реакцій вродженого імунітету. АТІ пшениці викликають запалення слизової оболонки кишечника через активацію Toll-подібного рецептора-4 *in vitro* та *in vivo* [21]. Вважається, що активація останнього призводить до посилення вивільнення прозапальних цитокінів та реакцій вродженої імунної відповіді [18]. Крім того, сучасні сорти пшениці відрізняються за своїм складом від історичних попередників, а саме – мають значно вищу активність АТІ [18]. Лектини зазвичай розглядають як так звані антинутрієнти. АЗП є найбільш вивченим лектином зерна. У дослідженнях було продемонстровано, що АЗП викликають запальні реакції та активацію імунних клітин *in vitro* та *in vivo* [22], а також змінюють проникність ентероцитів, що може призвести до транслокації мікробних та харчових антигенів [22]. Однак важливо зазначити, що відомості

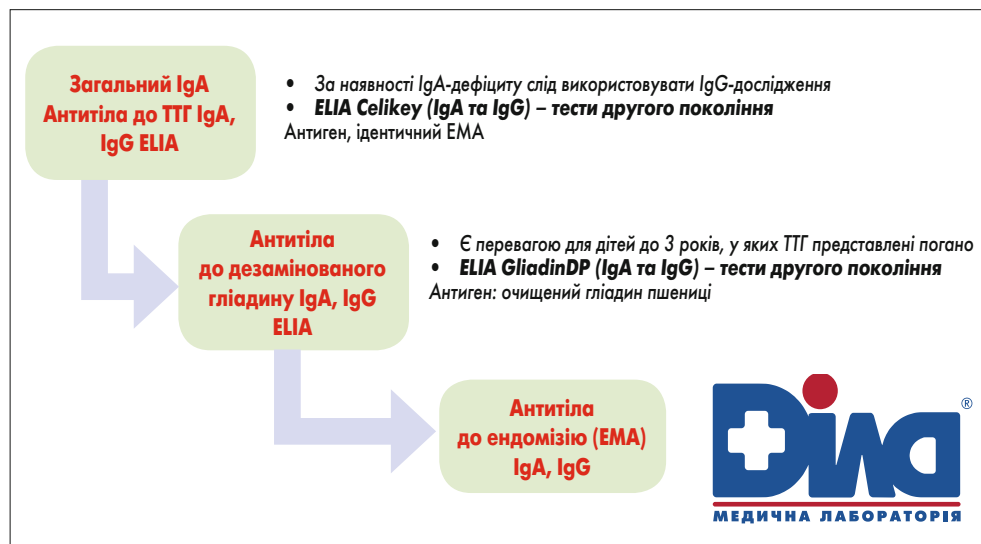


Рис. 1. Алгоритм серологічної діагностики глютенозалежних захворювань, що пропонує МЛ «Діла»

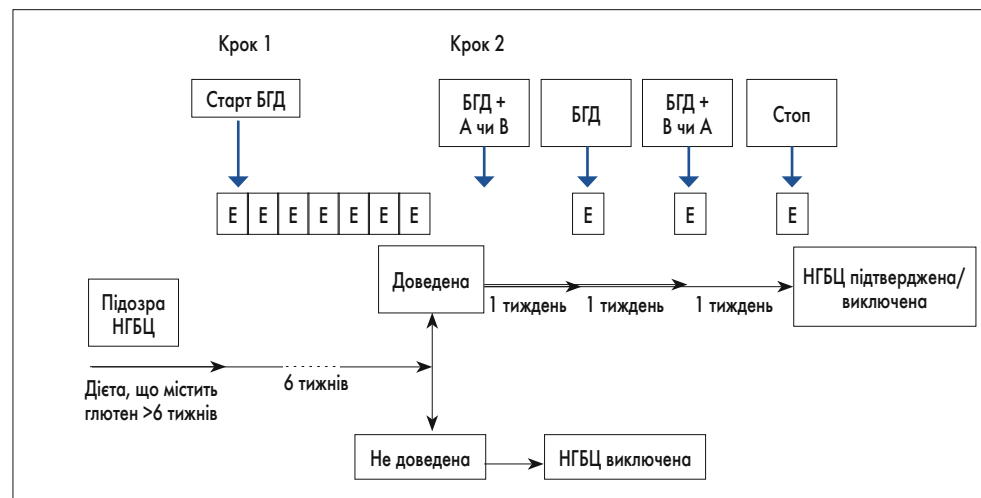


Рис. 2. Алгоритм діагностики НГБЦ [25]

БГД – безглютенова дієта, А – продукт А (глютен або плацебо), В – продукт В (плацебо або глютен), Е – оцінка симптомів за опитувальником. Оцінка проводиться щотижня на етапі 1 і щодня на етапі 2.

по подібні реакції у людей на сьогодні відсутні [22].

Фруктани (включені до FODMAP) є основними коротколанцюговими вуглеводами, присутніми у зерні пшениці. Відомо, що саме FODMAP є причиною появи несприятливої симптоматики у багатьох хворих із СПК та НГБЦ. Це пов'язано з їх поганим всмоктуванням, що призводить до збільшення кількості води у тонкій кишці та змін у кишковому транзиті [23]. Оскільки далі вони ферментуються в порожнині товстої кишки, це призводить до підвищення газоутворення та здуття, на що часто скаржаться пацієнти і з СПК, і з НГБЦ [24].

Крім того, СПК та НГБЦ можуть накладатися один на одного, і тоді лікарі говорять про так зване перехрещення симптомів.

Відповідно до критеріїв експертів, необхідно запідозрити наявність НГБЦ у таких випадках:

- в осіб із персистуючою кишковою/показковою симптоматикою, що виникає та/або пов'язана зі споживанням глютену;
- після виключення целіакії та алергії на пшеницю.

Діагностика має відповідати двом етапам.

#### Етап I: виявлення пацієнтів, які реагують на БГД (серед пацієнтів, які вживають глютен)

Для цього пацієнт має знаходитися на харчуванні, що містить глютен, щонайменше 6 тижнів із заповненням відповідних опитувальників, де зазначає симптоми, які його турбують (вихідний рівень). Далі після детального роз'яснення дієтолога пацієнт переходить на БГД, у цей період він також заповнює опитувальник, в якому вказується наявність симптому та його інтенсивність.

За умов зниження бальності шкали опитувальника, який хворий заповнював протягом періоду спостереження, щонайменше на 30% від вихідного рівня, він переходить до етапу II.

#### Етап II: провокація глютену – підтвердження НГБЦ у пацієнтів, які відповіли на БГД

Призначений для осіб, що виконали умови, перераховані в етапі I.

Спочатку призначають сувору базову дієту без глютену протягом щонайменше 4 тижнів. Далі пацієнтам в раціон вводять глютен (рекомендовано 8 г/добу) або плацебо за принципом подвійного сліпого плацебо-контрольованого методу протягом 1 тижня із наступним заповненням опитувальника.

Для інтерпретації позитивного чи негативного результату необхідно враховувати щонайменше тридцятивідсоткову різницю між даними опитувальника (рис. 2).

Варто ще раз звернути увагу на наявність виразного перехрещування симптомів НГБЦ та СПК. Симптоматика пацієнтів із НГБЦ залежить від споживання глютену. При цьому пацієнти із СПК також можуть мати користь від БГД. Сьогодні ведуться дебати стосовно того, який саме компонент злакових та пшениці зокрема відповідає за виникнення симптоматики, тому продовжуються дослідження та розробка точних біомаркерів, що допоможуть розмежувати СПК та НГБЦ.

Для диференційної діагностики СПК у МЛ «Діла» доступне дослідження фекального кальпротектину, яке особливо має значення для виключення інших органічних захворювань кишечника.

#### Література

1. Niland B., Cash B.D. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2018; 14: 82-91.
2. Golley S., Corsini N., Topping D. et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr* 2015; 18: 490-499.
3. Leibold B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *Lancet* 2018; 391: 70-81.
4. Catassi C., Alaedini A., Bojarski C. et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): an update. *Nutrients* 2017; 9:pii: E1268.
5. Tanpowpong P., Ingham T.R., Lampshire P.K. et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child* 2012; 97: 12-16.
6. Aziz I., Lewis N.R., Hadjivassiliou M. et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 33-39.

7. Carroccio A., Giambalvo O., Blasca F. et al. Self-reported non-celiac wheat sensitivity in high school students: demographic and clinical characteristics. *Nutrients* 2017; 9: pii: E771.
8. Volta U., Tovoli F., Cicola R. et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-685.
9. Carroccio A., Mansueto P., Iacono G. et al. Nonceliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898-1906.
10. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.
11. Carroccio A., Mansueto P., D'Alcamo A., Iacono G. Nonceliac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1845-1852.
12. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B. et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with nonceliac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7: 1565-1576.
13. Sapone A., Lammers K.M., Casolaro V. et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.
14. Portincasa P., Bonfrate L., de Bari O. et al. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5: 11-19.
15. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T. et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144: 903.e3-911.e3.
16. Wu R.L., Vazquez-Roque M.I., Carlson P. et al. Gluten-induced symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome are associated with increased myosin light chain kinase activity and claudin-15 expression. *Lab Invest* 2017; 97: 14-23.
17. Fritscher-Ravens A., Schuppan D., Ellrichmann M. et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012.e4-1020.e4.
18. Schuppan D., Zavallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015; 33: 260-263.
19. Reig-Otero Y., Manes J., Manes L. Amylase-trypsin inhibitors in wheat and other cereals as potential activators

of the effects of nonceliac gluten sensitivity. *J Med Food* 2018; 21: 207-214.

20. Gomez L., Martin E., Hernandez D. et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Lett* 1990; 261: 85-88.
21. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J. et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012; 209: 2395-2408.
22. de Punder K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* 2013; 5: 771-787.
23. Murray K., Wilkinson-Smith V., Hoad C. et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119.
24. Spiller R. How do FODMAPs work? *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1: 36-39.
25. Catassi C., Elli L., Bonaz B. et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977.



Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

- Система менеджменту якістю (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг 0 800 21 96 96, consult@dila.com.ua

- Автоматизована мікробіологія
- Інноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Інформаційно-сервісна служба ДІЛА: 0 800 21 78 87

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017  
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 12.07.2019  
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012



0920

# ЗОЛОПЕНТ®

(пантопразол)  
таблетки кишковорозчинні

## Інгібітор протонної помпи вищої проби



Виробник:  
ТОВ «Кусум Фарм»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
www.kusum.ua

Р.П. МОЗ України № UA/9814/01/01, UA/9814/01/02.  
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

**Склад.** Діюча речовина: pantoprazole; 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрат еквівалентно пантопразолу 40 мг, 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. **Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненими цим мікроорганізмом у комбінації з певними антибіотиками. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золінгера-Елісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, похідних бензімідазолу та до будь-якого компоненту препарату. **Спосіб застосування та дози.** Золопент®, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, слід приймати за 1 годину до їди цілими, не розжовувати та не подрібнювати, запивати водою. **Лікування рефлюкс-езофагіту.** Рекомендована доза для дітей віком від 12 років та дорослих становить 1 таблетку Золопент® 40 мг 1 раз на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Золопент® 40 мг на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів для лікування рефлюкс-езофагіту. Для лікування рефлюкс-езофагіту, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, вилікування можна очікувати протягом наступних 4 тижнів. **Ерадикація *H. pylori* у комбінації з двома антибіотиками.** У дорослих пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки та з позитивним результатом на *H. pylori* необхідно досягти ерадикації мікроорганізму за допомогою комбінованої терапії. Залежно від чутливості мікроорганізмів для ерадикації *Helicobacter pylori* у дорослих можуть бути призначені такі терапевтичні комбінації: а) 1 таблетка Золопент® 40 мг 2 рази на день + 1000 мг амоксициліну 2 рази на день + 500 мг кларитроміцину 2 рази на день; б) 1 таблетка Золопент® 40 мг 2 рази на день + 400–500 мг метронідазолу (або 500 мг тинідазолу) 2 рази на день + 500 мг кларитроміцину 2 рази на день; в) 1 таблетка Золопент® 40 мг 2 рази на день + 1000 мг амоксициліну 2 рази на день + 400–500 мг метронідазолу (або 500 мг тинідазолу) 2 рази на день. При застосуванні комбінованої терапії для ерадикації *H. pylori* препарат Золопент® слід приймати зранку та ввечері за 1 годину до їди. Термін лікування становить 7 днів і може бути продовжений ще на 7 днів із загальною тривалістю лікування не більше двох тижнів. Якщо комбінована терапія не показана, наприклад, у пацієнтів з негативним результатом на *H. pylori*, для монотерапії слід призначити препарат Золопент® у нижчезазначеному дозуванні. **Лікування виразки шлунка.** 1 таблетка Золопент® на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Золопент® на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів. Для лікування виразки шлунка, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, вилікування можна очікувати протягом наступних 4 тижнів. **Лікування виразки дванадцятипалої кишки.** 1 таблетка Золопент® на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Золопент® на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів. Для лікування виразки дванадцятипалої кишки, як правило, потрібно 2 тижні. Якщо цього недостатньо, вилікування можна очікувати протягом наступних 2 тижнів. **Діти.** Золопент® не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності пантопразолу для цієї вікової категорії є обмеженими. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, розлади смаку. З боку органів зору: порушення зору/затмарення. **Загальні розлади:** астенія, втома, нездужання, підвищення температури тіла, периферичні набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Ю.М. Бондаренко, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, м. Дніпро

# Інгібітори протонної помпи: новітні уявлення про застосування у клінічній практиці

**Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко використовуються для пригнічення продукції соляної кислоти у шлунку. Зазвичай їх призначають при низці кислото залежних захворювань, до яких відносять гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), стравохід Барретта, гастрит, виразкову хворобу, а також у складі схем ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*. ІПП часто призначають разом із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) для профілактики формування ерозивно-виразкових уражень та кровотеч гастродуоденальної зони. Механізм дії цієї групи препаратів пов'язаний із блокадою так званої протонної помпи (фермент  $H^+/K^+-ATPase$ ), що знаходиться в мембранах парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. Фермент відповідає за фінальний етап продукції соляної кислоти. ІПП мають властивості обернено чи необернено блокувати його активні форми, що призводить до зниження кислотності шлунка. Це необхідно для досягнення ефекту в лікуванні кислото залежних захворювань травної системи.**

У клінічній практиці зазвичай виникає необхідність тривалого застосування ІПП. Тому закономірно постають питання безпеки цих препаратів, як і будь-яких інших фармакологічних засобів в аналогічній ситуації. Вважають, що ІПП мають невисокий потенціал щодо виникнення побічних ефектів. Проте ІПП знаходяться в центрі уваги медичної спільноти, через те що призначаються пацієнтам у великій кількості і, як правило, відпускаються без рецепта. Існує думка, що препарати цієї групи часто використовують набагато довше, ніж це необхідно за медичними показаннями.

Оцінку ризиків, пов'язаних із тривалим застосуванням ІПП за трьома загальними показаннями – ГЕРХ, стравохід Барретта та профілактика кровотеч при застосуванні НПЗП, – висвітлено в огляді та рекомендаціях експертів Американської гастроентерологічної асоціації [1]. Цей документ заснований не тільки на думці експертів, а й на ретельному аналізі відповідних публікацій до липня 2016 р. із PubMed, Embase і Кокранівської бібліотеки. За висновками запропоновані такі поради лікарям-практикам.

- Пацієнтам із ГЕРХ і кислотними ускладненнями (наприклад, ерозивними езофагітами або пептичною стриктурою) рекомендований короткостроковий курс ІПП для загоєння та тривалий прийом – для контролю симптомів.

- Пацієнтам із неускладненою ГЕРХ, які реагують на короткостроковий курс ІПП, доцільно згодом припинити їх прийом або зменшити дозу. Пацієнтам, які не можуть знизити дозу ІПП, перш ніж переходити на довічний прийом ІПП, слід розглянути можливість проведення амбулаторного моніторингу рівню рН/імпадансу стравоходу з метою диференціювати ГЕРХ і функціональний синдром. Особливої уваги потребують пацієнти з атипичними симптомами, а також ті, в кого немає явної схильності до ГЕРХ.

- Пацієнти зі стравоходом Барретта та симптоматичною ГЕРХ повинні проходити тривалі курси терапії ІПП.

- Безсимптомним пацієнтам зі стравоходом Барретта слід розглянути можливість тривалого застосування ІПП.

- Пацієнтам із високим ризиком шлункової кровотечі через НПЗП варто приймати ІПП, якщо вони продовжують приймати препарати цієї групи.

- Дозу ІПП при довгостроковій терапії треба періодично переглядати, щоб встановити найнижчу ефективну дозу ІПП.

- Пацієнти, які приймають ІПП довгостроково, не повинні регулярно використовувати пробіотики для запобігання інфекції, споживати кальцію, вітаміну  $B_{12}$  або магнію більше рекомендованої добової норми, перевіряти або контролювати мінеральну щільність кісток, креатинін сироватки, рівні магнію та вітаміну  $B_{12}$ .

Отже, немає підстав побоюватися негативних наслідків тривалого безперервного прийому ІПП. Однак накопичений досвід показує, що бувають винятки. Перш за все це стосується пацієнтів із тяжким перебігом хронічних захворювань печінки.

ІПП часто призначають пацієнтам із цирозом печінки (ЦП). Вважають, що у цих пацієнтів частіше зустрічаються прояви гастроезофагеального рефлюксу.

Припускають, що розвитку ГЕРХ у пацієнтів із ЦП сприяє наростання асцити [2]. Спровокувати ГЕРХ також можуть великі варикозні вузли, навіть після ендоскопічного лікування. Ці утворення змінюють моторику стравоходу з порушенням функції сфінктера стравоходу [3, 4]. Кислотний за змістом рефлюкс пошкоджує тонку стінку варикозно розширених вен, а тривале подразнення може викликати їх розрив. Серед лікарів давно сформовано уявлення про те, що ГЕРХ може бути провокувальним фактором кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, а також що призначення ІПП у таких випадках може мати профілактичну дію. З наукової точки зору немає можливості ні підтвердити, ні спростувати цю думку, оскільки, хоча у деяких дослідженнях ГЕРХ частіше зустрічалася у пацієнтів із ЦП у порівнянні зі здоровим населенням, невеликий розмір вибірки цих досліджень робить їх результати непереконливими [5, 6]. Декілька клінічних випробувань при лікуванні ІПП не продемонстрували зниження ризику кровотеч, пов'язаних із портальною гіпертензією [7, 8].

Зазвичай дослідження впливу ІПП проводяться без визначення конкретної молекули та за тривалий період – приблизно 3–6 місяців. Ми б хотіли звернути увагу лікарів на результати дослідження з оцінки ризику печінкової енцефалопатії (ПЕ) після короткочасного впливу ІПП серед пацієнтів із декомпенсованим ЦП, яким був встановлений діагноз ПЕ [10]. У роботі використано дизайн перехресного дослідження. Інформацію отримано з бази даних досліджень національного медичного страхування. Використання ІПП порівнювалося для випадку та контролю з періодами вікна 7, 14 і 28 днів. Всього було проаналізовано 13 195 пацієнтів. Скориговане співвідношення ризиків (СР) ПЕ після впливу ІПП складало 3,13 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,33–4,2) для 7-денного вікна, 4,77 (95% ДІ 3,81–5,98) для 14-денного вікна і 5,6 (95% ДІ 4,63–6,78) для 28-денного вікна. Незалежно від інших провокувальних чинників, таких як шлунково-кишкова кровотеча або інфекція, перенесені недавно, ІПП значно збільшували ризик ПЕ. Такий вплив мали усі молекули ІПП, крім пантопрозолу. Отже, пацієнтам із ЦП та ПЕ рекомендовано застосування ІПП неухильно за клінічною необхідністю із ретельним контролем ознак ПЕ навіть після короткочасного впливу. При використанні ІПП перевагу слід надавати пантопрозолу.

У наукових дискусіях періодично лунає питання можливого зв'язку ІПП із розвитком пухлин травної системи, тому наводимо дані досліджень, що розкривають цю проблему. Щодо ризику раку підшлункової залози у пацієнтів, які приймають ІПП, переконливі висновки отримані у відповідному систематичному огляді та метааналізі [11]. Пошук літературних джерел проведений із використанням баз даних MEDLINE і EMBASE з моменту створення ІПП до лютого 2019 р. До огляду було включено дослідження, у якому повідомлялося про СР, порівнювалися ризики розвитку раку підшлункової залози у пацієнтів, які отримували ІПП, із тими, хто не отримував лікування. Об'єднані СР і 95% ДІ були розраховані з використанням методу загальної зворотної



М.Б. Щербиніна



Ю.М. Бондаренко

дисперсії з випадковим ефектом. Був проведений аналіз чутливості, за винятком одного дослідження. Після перевірки витягів із методів пошуку до аналізу було включено 7 досліджень (6 досліджень випадок – контроль і 1 когортне дослідження) із загальною кількістю учасників 546 199. У порівнянні з пацієнтами, які не приймали ліки, об'єднане СР розвитку раку підшлункової залози у пацієнтів, які отримували ІПП, становило 1,73 (95% ДІ 1,16–2,57). Однак аналіз чутливості ІПП змінив об'єднане СР до 1,87 (95% ДІ 1,00–3,51) після того, як дослідження було припинено. Отже, у зазначеному систематичному огляді та метааналізі не виявлено переконливих доказів зв'язку між використанням ІПП і розвитком раку підшлункової залози.

Аналогічні систематичний огляд і метааналіз були проведені для визначення зв'язку ризику розвитку колоректального раку (КРР) на тлі тривалого застосування ІПП [12]. Систематичний пошук літератури було проведено у PubMed, EMBASE і Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань для виявлення відповідних досліджень. Об'єднане СР із 95% ДІ для зв'язку між використанням ІПП і ризиком розвитку КРР були оцінені за допомогою моделі фіксованих або випадкових ефектів. Було відібрано 9 досліджень (3 когортних і 6 досліджень випадок – контроль) за участю 1 036 438 пацієнтів. У цілому не було визначено статистично значущого зв'язку між використанням ІПП і ризиком розвитку КРР (об'єднане СР 1,26; 95% ДІ 0,90–1,73;  $p=0,166$ ), коли вплив ІПП оцінювався як бінарна змінна. Проте був розглянутий слабкий зв'язок між довгостроковим використанням ІПП і виникненням КРР (СР 1,19; 95% ДІ 1,09–1,31;  $p<0,001$ ), коли сукупна тривалість впливу ІПП була більшою 5 років. За висновком, статистичних даних недостатньо, щоб підтвердити зв'язок між використанням ІПП і розвитком КРР. Для оцінки цієї кореляції необхідні більш якісні проспективні когортні дослідження.

Вважаємо за доцільне звернути увагу лікарів на зміст огляду італійських вчених E.P. Spugnini та S. Fais (2020), що присвячений ІПП як потенційному класу терапевтичних засобів – прямих протиракових агентів, а також модифікаторів мікрооточення пухлини та модулятора хіміорезистентності [13]. У цій роботі охоплені важливі опубліковані дослідницькі статті (2006–2019) та патенти щодо впливу ІПП на онкологічні процеси. Автори послідовно наводять аргументацію необхідності перепрофілювання цих препаратів для протипухлинної терапії. Провідними точками обґрунтування цього є такі твердження. Відомо, що всі види раку мають кисле мікросередовище. Це є основною причиною хіміорезистентності пухлини, оскільки кислотність мікросередовища призводить до протонування ліків, блокуючи їх за межами ракових клітин. Однією з причин закислення пухлини є протонні помпи, що перекачують  $H^+$  з клітин, щоб уникнути внутрішньоклітинного закислення. ІПП використовують як протикислотні препарати, що здатні блокувати протонні помпи, у даному випадку – пухлинних клітин. ІПП є проліками, що тільки при кислому рН перетворюються на активну молекулу. Це призводить до буферизації мікросередовища, що, у свою чергу, дозволяє підвищити ефективність ліків. З іншого

Продовження на стор. 14.

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Ю.М. Бондаренко, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, м. Дніпро

## Інгібітори протонної помпи: новітні уявлення про застосування у клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 13.

боку, такий вплив вбиває ракові клітини, пригнічуючи механізм, що запобігає внутрішньоклітинному закисленню. Існують клінічні докази того, що ІПП можна використовувати як для лікування раку, так і для його профілактики. В усьому світі щорічні витрати на протипухлинні препарати, за приблизними підрахунками, становлять близько 100 млрд доларів США і, як очікується, виростуть до 150 млрд доларів до кінця 2020 р. Вочевидь, переважна більшість новітніх протипухлинних препаратів є недоступними в країнах, що розвиваються. Це призводить до відмови від терапії. Отже, використання антисекреторних препаратів, таких як ІПП, як хемосенсібілізаторів протипухлинних засобів, ймовірно, є одним із останніх багатообіцяючих явищ в онкології.

Для кожної з молекул ІПП характерний свій діапазон рН-активації з протонів. Відомо, що рівень рН у секреторних каналцях парієтальних клітин становить 0,8-1, тому оптимальним є використання ІПП з рН-спектром активації протонів, обмеженим цим діапазоном. У ряду зменшення показника рівня рН активації ІПП розподіляються у такий спосіб: рабепразол > омепразол = езомепразол = лансопразол > пантопразол. Так, зниження швидкості активації пантопразолу вдвічі відзначається при рН=3, омепразолу, езомепразолу та лансопразолу – при рН=4, рабепразолу – при рН=4,9. Отже, при рН=1-2 усі ІПП діють однаково швидко. Однак при внутрішньоклітинному рН=3 швидкість активації пантопразолу знижується, при рН=4 ця сполука практично не переходить в активну форму. Для омепразолу, езомепразолу та лансопразолу аналогічні стани спостерігаються при рН=4 і -5 відповідно. Рабепразол утворює активну форму в діапазоні рН від 1 до 4, її швидкість активації знижується вдвічі лише при рН 4,9-5. З цього випливає, що найменш рН-селективним ІПП є рабепразол, а найбільш рН-селективним – пантопразол [14].

За результатами досліджень, рН-селективність багато в чому визначає безпеку ІПП. Вважається, що це є причиною деяких несприятливих проявів на тлі тривалого застосування ІПП. Відомо, що, крім парієтальних клітин, мішенями для неселективних ІПП можуть стати безліч інших клітин, де працюють протонні помпи. До таких клітин відносять епітеліальний покрив кишечника, жовчних ходів, гематоенцефалічного бар'єру, ниркових каналців, рогівки, ендотелій судин гладких м'язів, імунотетентні клітини, остеокласти, а також клітинні органели з кислим середовищем – лізосоми, нейросекреторні гранули та ендосоми, в яких рН=4,5-5. Тому неселективні ІПП можуть спричинювати небажані побічні ефекти у вигляді гальмування багатьох важливих клітинних функцій. Наприклад, рабепразол, реалізуючись у лізомах клітин неспецифічної імунної системи, що складають першу лінію захисту проти бактеріальних і вірусних інфекцій, призводить до підвищення частоти виникнення інфекційних і запальних побічних ефектів (риніту, фарингіту, ГРВІ) на 2-5%. З позиції можливого впливу ІПП на функцію нейтрофілів обговорюється розвиток СБП у пацієнтів із ЦП [15].

Неселективні ІПП, що подолали гематоенцефалічний бар'єр, можуть блокувати вакуолярний тип Н<sup>+</sup>-АТФази мікрогіаліальних лізосом. Це призводить до підвищення рівня рН, зменшення деградації амілоїдних субстанцій; формування прозапальних цитокинів із нейродегенеративними властивостями. Такі процеси можуть погіршувати мозкові функції, особливо в осіб похилого віку [16].

Отже, висока селективність внутрішньоклітинної рН-активації пантопразолу в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка передбачає найменшу ймовірність системної дії на організм, особливо при тривалому застосуванні.

При одночасному застосуванні декількох препаратів, метаболізм яких відбувається за участю цитохрому Р450, їх ефективність може змінюватися. У зв'язку з цим жваво обговорювався негативний вплив омепразолу та езомепразолу на антитромбоцитарну дію клопідогрелу та, внаслідок

цього, погіршення прогнозу для пацієнтів, які отримують таку паралельну терапію після гострого інфаркту міокарда або при встановленому коронарному стенті з метою профілактики гастроінтестинальної кровотечі. Вважають, що це явище виникає через конкуренцію між ІПП 1-го покоління та клопідогрелом за один і той же фермент СYP2C19, завдяки якому ці сполуки піддаються метаболізму в печінці з переходом в активну форму.

Потрібно відзначити, що вплив пантопразолу на активність СYP2C19 набагато слабший, ніж у інших ІПП. Тому серед пацієнтів, які отримують терапію клопідогрелом, застосування пантопразолу не має негативної дії. Так, у популяційному дослідженні типу випадок – контроль, що включало близько 13,6 тис. пацієнтів, було продемонстровано, що пантопразол не пригнічував необхідну дію клопідогрелу та не підвищував ризик рецидивуючого/повторного інфаркту міокарда (СР 1,02; 95% ДІ 0,70-1,47) [17]. Відсутність впливу пантопразолу на фармакодинаміку та ефект клопідогрелу підтвердили й 4 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження з перехресним дизайном за участю 282 здорових добровольців [18].

Пантопразол не викликає взаємодій між ліками при одночасному введенні з іншими препаратами, які метаболізуються за допомогою СYP2C19 і СYP3A4 (фенітоїном, варфарином, діазепамом, β-блокаторами, теофіліном, фенацетином, ацетамінофеном, кларитроміцином тощо). У разі необхідності одночасного застосування ІПП і цих лікарських засобів пантопразол є препаратом першого вибору. Він не дає клінічно значущих перехресних реакцій з НПЗП, у першу чергу – з диклофенаком, що є одним із найбільш часто вживаних препаратів цієї групи. Тому при високому ризику виникнення або наявності НПЗП-гастропатії і необхідності продовження прийому диклофенаку додатковим препаратом вибору є пантопразол.

ІПП використовуються у клінічній практиці більше 25 років. Накопичена велика доказова база ефективності та безпеки їх застосування. З неспецифічних небажаних реакцій найбільш часто відзначаються скарги на головний і абдомінальний біль, запор, діарею, метеоризм і нудоту (від ≥1/100 до <1/10 пацієнтів, що приймали ІПП). Офіційно зареєстрований дуже рідкісний побічний ефект рабепразолу – підгостра шкірна форма червоного вовчака, що спостерігалася на тлі прийому препарату при високій сонячній інсоляції.

За даними досліджень, найбільшу кількість побічних дій ІПП зафіксовано у зв'язку із прийомом лансопразолу та езомепразолу, найменше – на тлі прийому пантопразолу. Програми контролю за результатами клінічних досліджень показали, що серед 100 тис. пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями, які отримували пантопразол, небажані ефекти спостерігалися тільки у 0,77% [19]. Дуже важливо, що фармакокінетика пантопразолу істотно не відрізняється у молодих та літніх людей – основної когорти пацієнтів, яким призначають численні препарати для терапії супутньої патології. Крім того, навіть середньотяжка дисфункція печінки не впливає на фармакокінетику пантопразолу. Це забезпечує стабільність його фармакологічного ефекту.

На фармацевтичному ринку України свою нішу впевнено займає препарат Золопент® – пантопразол вітчизняного виробника ТОВ «Кусум Фарм», одного з лідерів української фармацевтичної галузі. Препарат Золопент® виготовляється на сучасному обладнанні з використанням інноваційних технологій у контрольованих умовах, повністю відповідає усім вимогам до генеричних препаратів, фармацевтичний еквівалент оригіналу відповідає стандарту GMP.

Таблетки Золопент® мають нейтральний смак, невеликого розміру і не викликають труднощів при прийомі. Наявний спектр дозувань (20 і 40 мг) дозволяє індивідуально підбирати ефективну дозу ІПП для пацієнтів із різними клінічними формами захворювань, зокрема для терапії підтримки та терапії на вимогу. Пацієнти,

що потребують тривалого прийому ІПП, особливо цінують Золопент®. Позитивним моментом, що вигідно відрізняє його від інших препаратів пантопразолу, є оптимальне співвідношення ціни та якості, що робить його доступним для пацієнтів [20].

Препарат Золопент® пройшов низку досліджень в українських клініках. Висновки, що були зроблені на підставі отриманих результатів, підтвердили високу ефективність та безпеку препарату, позитивну динаміку клінічних симптомів, ендоскопічної картини та лабораторних показників при моніторингу перебігу кислотозалежних захворювань у пацієнтів, зокрема, ендоскопічно позитивної GERX [21, 22], GERX у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння [23], виразкової хвороби [24]. Золопент® проявив себе як високоефективний антисекреторний препарат, що добре переноситься також дітьми при лікуванні хронічного гастроуденіту, виразкової хвороби та GERX [25]. Ефективність медикаментозної терапії з використанням препарату Золопент® дозволяє підвищити прихильність пацієнтів до лікування, а отже, забезпечити позитивний результат терапії захворювань, профілактику рецидивів і ускладнень [20].

**Таким чином, за необхідності використання ІПП рекомендується надавати перевагу пантопразолу. Висока ефективність, добра переносимість та високий профіль безпеки цієї молекули ІПП підтверджені результатами 15-річної безперервної терапії пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями.**

### Література

1. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Yu-Xiao. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. Vol. 152, Issue 4, March 2017: 706-715.
2. Li B., Zhang B., Ma J.W. et al. High prevalence of reflux esophagitis among upper endoscopies in Chinese patients with chronic liver diseases. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 54-62.
3. Passaretti S., Mazzotti G., de Franchis R. et al. Esophageal motility in cirrhotics with and without esophageal varices. *Scand. J. Gastroenterol*. 1989; 24: 334-338.
4. Reilly J.J.Jr, Schade R.R., Van Thiel D.S. Esophageal function after injection sclerotherapy: pathogenesis of esophageal stricture. *Am. J. Surg*. 1984; 147: 85-88.
5. Ahmed A.M., Karawi M.A., Shariq S., Mohamed A.E. Frequency of gastroesophageal reflux in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1993; 40: 478-480.
6. Zhang J., Cui P.L., Lv D. et al. Gastroesophageal reflux in cirrhotic patients without esophageal varices. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17: 1753-1758.
7. Garcia-Saenz-de-Sicilia M., Sanchez-Avila F., Chavez-Tapia N-C. et al. PPIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2010; 16: 5869-5873.
8. Lo E.A., Wilby K.J., Ensom M.H. Use of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal varices: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2015; 49: 207-219.
9. Tamasa J., Borbely T., Briggitt T. et al. Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis. *European J. of Gastroenterology & Hepatology*: February 2020. Volume 32: 257-264.
10. Kuan Y.-C., Huang K.-W., Lin C.-L. et al. Short-Term Proton Pump Inhibitor Use and Hepatic Encephalopathy Risk in Patients with Decompensated Cirrhosis. *J. Clin. Med*. 2019; 8: 1108-1116.
11. Laoveeravut P., Thavaraputta S., Vutthikraivit W. et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International J. of Medicine*, Vol. 113, Issue 2, February 2020: 100-107.
12. Ma T., Wu M., Jia S. et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 35, 2020: 2157-2169.
13. Spugnini E.P., Fais S. Drug repurposing for anticancer therapies. A lesson from proton pump inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. Vol. 30, 2020: 15-25.
14. Shin J. M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10: 528-534.
15. Miura K.I., Tanaka A., Yamamoto T. et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Intern Med*. 2014; 53 (10): 1037-1042.
16. Akter S., Hassan Md. R., Shahriar M. et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015; 7: 79-86.
17. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180 (7): 713-718.
18. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011; Jan; 89 (1): 65-74.
19. O'Connor H., Sebastian S. The burden of Helicobacter pylori infection in Europe. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2003. Vol. 18, suppl. 3: 38-44.
20. Щербиніна М.Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 1 (93): 59-68.
21. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Корупа І.А., Тризок О.П. Досвід застосування препарату «Золопент» у лікуванні хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 1 (57): 93-97.
22. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Ксенчін О.О. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83): 23-31.
23. Журалёва Л.В., Лахно О.В., Цивенко О.И. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. 3 (77): 42-45.
24. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Корупа І.А., Джанелидзе Д.Т. Оценка эффективности препарата «Золопент» в схеме антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью гастроуденальной локализации. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. №5 (61): 73-75.
25. Шадрин О.Г., Ермолаев М.Н., Левченко Ю.А. Эффективности применения пантопразола при кислотозависимых заболеваниях у детей. *Клінічна педіатрія*. 2016. № 3 (71): 57-59.

Галицькі Експозиції® 2021

# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

**12-14 травня**  
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

**26**  
МЕДИЧНА ВИСТАВКА

## «ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та епітика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- Ві спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **A S PHILIPS**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **PHARMEXPO**

ЗА ПІДТРИМКИ: **Департамент охорони здоров'я ЛЬВІВ**

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:  
**ГАЛ-ЕКСПО®**  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

ТЕЛ.: (032) 2949112, 2949113  
www.galexpo.com.ua/galmed  
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/



# ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

**Медична газета «Здоров'я України».**  
**Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»**

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати:

- на 1 номер – 105 грн;
- на 6 місяців – 210 грн;
- на 12 місяців – 420 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р UA 06351005000002600964353520 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28 (29)

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

## АНОНС

III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС  
З ПИТАНЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ  
20 лютого 2021

# PRO/PRE BIOTIC

СЕРТИФІКАТ 35 балів

**Iva Hojsak**  
Assistant Professor, MD, PhD

**Goran Hauser**  
Professor, dr. sc.

**Анфілова М.Р.**  
д.мед.наук

**Шадрін О.Г.**  
д.мед.наук, професор

**Уманець Т.Р.**  
д.мед.наук, професор

**Дорофєєв А.Е.**  
д.мед.наук, професор



У лютому 2021 року вже втретє відбудеться захід, який щороку збирає декілька тисяч відвідувачів (як онлайн, так і офлайн), найвідоміших зарубіжних та українських доповідачів та отримує безліч позитивних відгуків.

Наступного року конгрес PRO/PRE BIOTIC обіцяє бути ще більш насиченим, цікавим та незабутнім! Ми готуємо для вас такі тематичні потоки: «Гастроентерологія», «Гінекологія», «Педіатрія», «Алергологія», «Імунологія». Доповіді спікерів виключно доказові, можливість отримати відеозапис і доступ до перегляду усіх потоків заходу протягом 5 днів після його завершення.

Докладніше дізнатися про захід та зареєструватися можна тут:  
<https://proprebiotic.com.ua/>  
<https://bit.ly/3gBGYeU>

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання» Код ЄДРПОУ 41031234   Пр UA 06351005000002600964353520 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»   МФО: 351005 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу	Період	Сума	Підпис платника	Дата «___» ___ 20__ р.
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» (передплатний індекс – 37635)	12 місяців (2021 р.)	420,00	Касир	_____	_____
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання» Код ЄДРПОУ 41031234   Пр UA 06351005000002600964353520 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»   МФО: 351005 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу	Період	Сума	Підпис платника	Дата «___» ___ 20__ р.
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» (передплатний індекс – 37635)	12 місяців (2021 р.)	420,00	Касир	_____	_____



# УРСОСАН®

урсодезоксихолієва кислота

PRO.MED.CS  
Praha a.s.



## УРСОСАН® – РОЗЧИНЯЄ КАМЕНІ<sup>1</sup> ЧЕСЬКА ЯКІСТЬ ЗА ОПТИМАЛЬНОЮ ЦІНОЮ

**Фармакологічна група:** засоби, що застосовуються при біліарній патології



Холелітолітик



### Властивості препарату Урсосан®:

- усуває біліарний сладж<sup>3</sup>
- має протизапальну дію<sup>2</sup>
- відновлює функції м'язового апарату ЖМ\*<sup>2</sup>
- відновлює товщину стінки ЖМ\*<sup>3</sup>
- розчиняє камені<sup>1</sup>

**Спосіб застосування та дози:** 3 капсули 1 раз на добу увечері перед сном<sup>#</sup>

1. Інструкція для медичного застосування препарату Урсосан® від 17.09.2020 РП №UA/3636/01/01

2. РМЖ «Медицинское обозрение» №2 от 06.12.2017 Авторы: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта»

3. Сибирский медицинский журнал, №8,2010 «НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА» Я.Л. Тюрюмин, Н.М. Козлова

# для пацієнта вагою 61-80 кг

\* ЖМ - жовчний міхур

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39 office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



# Особливості лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу в період пандемії

**Пандемія SARS-CoV-2 стала безпрецедентним випробуванням для світової системи охорони здоров'я. Швидкий темп поширення вірусу спричинив високий рівень захворюваності та смертності від COVID-19, що змусило медичну спільноту перерозподілити пріоритети та ресурси, а медичних працівників – адаптуватися до нових умов роботи. З метою запобігання поширенню інфекції світова медицина змінила формат. Збільшилася роль телемедицини, яка дозволяє суттєво обмежити соціальні контакти людей, велика увага приділяється оптимізації маршруту пацієнта. Та найважливіше те, що у процесі визначення терапевтичної тактики лікар повинен оцінити користь лікування основного захворювання, порівняти його з можливим ризиком інфікування SARS-CoV-2 і лише після цього прийняти остаточне рішення. Усі ці фактори відсунули планове хірургічне лікування та інші нетермінові процедури на другий план, і це має свої негативні наслідки.**

У боротьбі з наслідками пандемії COVID-19 суттєво зменшилися можливості для забезпечення ретельного медичного догляду за пацієнтами з іншими загальними захворюваннями, про що свідчать результати досліджень іноземних лікарів. Зокрема, значно зменшилася частота виконання оперативних втручань, у тому числі з приводу гострого холециститу та жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ).

ЖКХ є однією з найпоширеніших медичних проблем у розвинених країнах, від якої страждає приблизно 20% населення, у третини хворих перебіг захворювання симптоматичний. В Європі ЖКХ є найрозповсюдженішою патологією травної системи, пацієнт із якою потребує госпіталізації (S. Tazuma et al., 2017). Важливим напрямком лікування ЖКХ є лапароскопічна холецистектомія.

Сьогодні у багатьох країнах відбувається перерозподіл медичних ресурсів. Це робиться для того, щоб медична система могла витримати великий наплив хворих на COVID-19. Як результат, виконання планових операцій обмежене або взагалі призупинене, а холецистектомія фактично проводиться лише пацієнтам із гострими станами, пов'язаними з ускладненим перебігом ЖКХ (гострим холециститом, холангітом, гострим панкреатитом). Проте хоча планова операція в даний час не є терміновою, але аж ніяк не є непотрібною. Більше того, часто захворювання, які потребують проведення планової операції, прогресують і призводять до розвитку загрозливих для життя станів.

Уже доступні перші дані про вплив умов пандемії SARS-CoV-2 на виконання планових операцій з приводу ЖКХ. У дослідженні Т.М. Manzia та співавт. (2020) 36 фахівців з хірургії гепато-панкреато-біліарної зони з 14 країн відповіли на 17 запитань. Результати показали значний спад хірургічної активності: за час пандемії 19 хірургів (52,7%) не оперували жодного

хворого із ЖКХ, 7 лікарів (19,4%) зменшили свою хірургічну активність на 50-75%, 10 (27,8%) – на 25-50% і лише 1 учасник опитування підтримував регулярну хірургічну активність.

В Іспанії було проведено національне дослідження, метою якого було оцінити вплив пандемії SARS-CoV-2 на загальну картину лікування хворих на холецистит та ЖКХ. Після аналізу даних 153 лікарень з'ясувалося, що у 96,7% центрів призупинили виконання холецистектомії. Що стосується лікування пацієнтів із гострим холециститом, то в 90% випадків застосовувалася консервативна терапія (раніше цей показник становив 18%). Серед тих, хто підлягав хірургічному лікуванню, 95% проводили лапароскопічну операцію (B. Ielpo et al., 2020).

Отже, згідно з клінічними настановами міжнародних хірургічних товариств, рекомендовано уникати проведення планових хірургічних операцій з метою оптимізованого використання медичних ресурсів (ліжко-місць у палатах інтенсивної терапії, апаратів штучної вентиляції легень, засобів індивідуального захисту) та медичних працівників для боротьби із наслідками пандемії COVID-19. Однак ці рекомендації не стосуються екстрених та онкологічних операцій. Незважаючи на це, неможливо заперечити вплив пандемії і на сферу екстреної хірургії.

Нещодавно були опубліковані результати багатонаціонального дослідження за участю 31 країни, ініційованого Всесвітнім товариством екстреної хірургії (World Society of Emergency Surgery), які насторожили світову медичну спільноту. Так, більшість респондентів (65,3%) оцінили вплив пандемії SARS-CoV-2 на сферу екстреної хірургії як сильний та дуже сильний. 87,8% опитаних відзначили значне зниження кількості хворих, котрі перенесли екстрене хірургічне втручання. Значна частина опитаних (25%) повідомила

про затримку встановлення діагнозу більш як на 2 години та початку хірургічного втручання ще на 2 години. Однією з найвагоміших причин затримки є проблеми із внутрішньолікарняною логістикою через роботу в умовах пандемії. 56,1% учасників відзначили приріст тяжких септичних захворювань черевної порожнини, особливо збільшилася кількість випадків перфоративного гострого апендициту та тяжкого септичного холециститу. Збільшення кількості тяжких хворих медики пов'язують зі страхом людей перед COVID-19 (через що пацієнти не одразу звертаються за медичною допомогою) і відтермінуванням госпіталізації та проведення необхідних втручань (M. Reichert et al., 2020).

Результати досліджень свідчать про глобальне зниження хірургічної активності в усьому світі. Достеменно невідомо, наскільки серйозними будуть наслідки тривалої паузи у плановій хірургії, але перші дані вже невтішні. У цьому аспекті важливо спрямувати зусилля на консервативне ведення пацієнтів із ЖКХ, що дозволить мінімізувати ризики виникнення ускладнень. Одним із напрямків консервативного лікування хворих на ЖКХ є застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

У більшості випадків (за деякими даними, до 95%) при ЖКХ утворюються холестеринові конкременти, які є результатом порушення рівноваги між холестерином та жовчними кислотами. Цьому сприяє ряд чинників, пов'язаних із життям середньостатистичного жителя міста: неправильне харчування, малорухливий спосіб життя, ожиріння, метаболічний синдром. Факторами ризику розвитку ЖКХ також є жіноча стать (хвороба у 2-3 рази частіше розвивається у жінок), застосування деяких медикаментів, різка зміна маси тіла, тривале голодування. Тому у клінічних настановах Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2016 р. першим пунктом первинної профілактики ЖКХ є здоровий спосіб життя, регулярна фізична активність та підтримка оптимальної маси тіла. Особам з групи високого ризику, зокрема з ожирінням та наступною швидкою втратою масою тіла (внаслідок баріатричної операції, дуже низькокалорійної дієти) можна рекомендувати застосування УДХК у дозі 500 мг/добу для первинної профілактики ЖКХ.

Крім профілактики, УДХК може застосовуватися для консервативного лікування ЖКХ, що має особливе значення у період пандемії SARS-CoV-2. Завдяки зниженню синтезу холестерину та його всмоктуванню в кишечнику, УДХК знижує літогенність жовчі, холато-холестериновий індекс, сприяє розчиненню холестеринових каменів у жовчному міхурі та запобігає утворенню нових конкрементів. Літолітична терапія за допомогою УДХК

проводиться у випадку неускладненого перебігу хвороби, контрастування жовчного міхура при холецистографії, при нормальній збереженій скоротливій функції жовчного міхура, наявності рентгенопрозорих холестеринових каменів до 15 мм у діаметрі, якщо це поодинокі конкременти або  $\leq 5$  мм, якщо це множинні дрібні камені, а також при високій літогенності жовчі, резидуальному холелітазі у хворих із високим оперативним ризиком або у разі категоричної відмови пацієнта від операції. При вимушеному відтермінуванні планового оперативного втручання через пандемію можна розглянути можливість тривалої терапії УДХК у пацієнтів із ЖКХ.

Тривалість літолітичної терапії коливається від кількох місяців до кількох років (під контролем ультразвукового дослідження кожні 3-6 місяців). Сьогодні на вітчизняному ринку представлений широкий вибір препаратів УДХК. Важливим критерієм при виборі лікарського засобу для українського лікаря та пацієнта є співвідношення якості та ціни. Препарат Урсосан® (ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с., Чеська Республіка) – це УДХК європейської якості за оптимальною ціною, яка нижча за інші ціни на засоби європейського виробництва, але не набагато вища за ціни на вітчизняні лікарські засоби.

У науковій літературі з'явилися цікаві дані, які вказують на потенційний позитивний ефект УДХК на перебіг COVID-19. У деяких пацієнтів хвороба супроводжується розвитком так званої цитокинової бурі, яка спричинює тяжке пошкодження з розвитком поліорганної недостатності та смерті. У цьому контексті важливо контролювати запрограмовану загибель клітин (апоптоз) та гіперімунну запальну реакцію. Деякі автори повідомляють про антиапоптичні, цитопротективні, імунорегулюючі, протизапальні властивості УДХК. Протягом року на експериментальних моделях COVID-19 було випробувано багато ліків, але не УДХК. Тому ця сторона дії УДХК є цікавим напрямком подальших досліджень.

**Таким чином, в умовах нинішньої пандемії у лікуванні пацієнтів із різними соматичними захворюваннями перевага повинна надаватися консервативним методам, якщо це можливо, що обґрунтовує доцільність тривалого застосування УДХК у деяких пацієнтів із неускладненою ЖКХ.**

## Література

1. Reichert M., Sartell M. et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on emergency surgery services—a multinational survey among WSES members, World J Emerg Surg. 2020 Dec 9; 15 (1): 64.
2. Ielpo B., Prieto M. et al. Encuesta nacional sobre el tratamiento de la coleditirosis en Espana durante la fase inicial de la pandemia por COVID-19. Cir Esp. 2020.
3. Manzia T.M., Angelico R. et al. Global management of a common, underrated surgical task during the COVID-19 pandemic: Gallstone disease – An international survey. Annals of Medicine and Surgery. 57 (2020), 95-102.
4. EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. European association for the study of the liver (EASL) J. Hepatol., 65 (1) (2016), pp. 146-181, 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
5. Subramanian S. et al. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. Vaccines 2020, 8, 320; doi:10.3390/vaccines8020320.

Підготувала Ілона Цюпа

## Віг редакції 3У

Середньозважені ціни\* на імпортовані та вітчизняні препарати УДХК станом на жовтень 2020 р.

Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсосан®, Alprel Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 427,08
<b>Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 100</b>	<b>1 096,56</b>
Укрлів®, «Кусум Фарм» (Україна), таблетки 250 мг № 100	1 074,39
Урсосан®, Alprel Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	760,52
<b>Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50</b>	<b>524,89</b>
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	482,28

\*Дані <http://proximaresearch.ua/>

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, І.М. Галабіцька, к. мед. н., Г.О. Хомин, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

# Складне питання клінічної панкреатології – діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи

На клінічному прикладі

Протягом останніх років спостерігається збільшення захворюваності на рак підшлункової залози (ПЗ) у багатьох країнах, особливо Західної Європи та Північної Америки. У 2018 р. захворюваність (стандартизований показник, світовий стандарт, ASR) у країнах, де поширений рак ПЗ, становила: в Ізраїлі – 22 на 100 тис. населення, у Фінляндії – 7,9; Японії – 9,7; Данії – 7,8; Бельгії – 8,7; Франції – 8,9; США – 7,7; Великобританії – 7,1; Угорщині – 10,8. У США щороку реєструють близько 50 тис. хворих на рак ПЗ, а 26 тис. осіб помирають від цього захворювання [1-4]. В Україні наприкінці 2018 р. серед усіх злоякісних захворювань рак ПЗ посідав 8-ме місце у чоловіків і 9-те – у жінок. Захворюваність становить 7,3 на 100 тис. населення [5]. Менше поширений рак ПЗ у країнах Азії й Африки (ASR в Індії – 0,85; Таїланді – 2,0; Ірані – 3,1; Китаї – 5,2 на 100 тис. населення). Середній вік хворих дорівнює 60-65 років. Чоловіки хворіють дещо частіше за жінок [1-4].

Діагностика раннього раку ПЗ майже неможлива. За даними японських авторів, пухлини діаметром до 2 см діагностують випадково, при цьому всі сучасні методи діагностики таких пухлин недостатньо інформативні. Так, за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) пухлини ПЗ виявляють, за даними різних авторів, у 30-50% випадків і навіть шляхом комп'ютерної томографії – тільки в 40-70% випадків. Діагноз рак ПЗ встановлюють в основному через 6 міс після появи перших симптомів, тому на момент діагностування 80% хворих мають метастази [1-4].

Значна поширеність та утруднена діагностика раку ПЗ є проблемою сучасної медицини, особливо на етапі первинної медичної допомоги.

Мета – на клінічному прикладі проаналізувати можливості та складні аспекти діагностики і ведення раку ПЗ, перспективи лікування та прогнозу.

## Клінічний випадок

Пацієнт В., 57 років, звернувся до гастроентеролога зі скаргами на ниючий біль у правому підребер'ї, дискомфорт і важкість в епігастральній ділянці, відчуття гіркоти в роті, пожовтіння шкірних покривів, потемніння сечі, біль у грудному відділі хребта, швидку втомлюваність, загальну слабкість.

**Актуальні аспекти анамнезу життя та хвороби.** *Anamnesis vitae:* гіпертонічна хвороба II стадії 3 ступеня протягом багатьох років, варикозне розширення вен нижніх кінцівок. 9 міс тому переніс гострий інфаркт міокарда, було проведено коронарографію. Постійно приймає антикоагулянти, статини, гіпотензивні засоби. Близько 6 років тому прооперований з приводу пахвинної та пупкової грижі.

*Anamnesis morbi:* вважає себе хворим протягом 1 міс, з моменту появи першої кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу. Пожовтіння шкірних покривів відмічає протягом 1 тижня. Госпіталізований з приводу кровотечі.

**Status praesens objectivus (на момент госпіталізації).** Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Тілобудова пропорційна, індекс маси тіла – 25,3. Шкірні покриви чисті, жовтяничні. Склери жовті. Язик вологий, обкладений білим нальотом біля кореня. Щитоподібна залоза та периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Частота дихальних рухів – 19/хв. Перкуторно – над легеньми ясный легеневиий звук. Аускультативно над легеньми вислуховується везикулярне дихання, дещо ослаблене в нижніх відділах. Серцева діяльність ритмічна, тони ослаблені. Артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст. Пульс – 71 уд./хв, ритмічний, задовільних властивостей. Живіт візуально симетричний, бере участь в акті дихання. На передній черевній стінці відмічається пупкове випинання. При пальпації живіт м'який, чутливий у правому підребер'ї. Печінка збільшена, +7 см з-під краю ребрової дуги, значно ущільнена. Селезінка пальпується, збільшена в розмірах.

Відрізки товстої кишки без особливостей. Симптоми подразнення очеревини негативні. Перистальтика задовільна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Наявні варикозно розширені вени правої нижньої кінцівки, відмічається пастозність нижніх кінцівок. Діурез: сеча темного кольору, сечовипускання – 5-6 разів на добу. Дефекація не порушена, 1-2 рази на добу, кал оформлений, без патологічних домішок.

**Дані лабораторного дослідження.** За результатами загального аналізу крові у пацієнта виявлена анемія середнього ступеня тяжкості, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів до 31 мм/год. У біохімічному аналізі крові – гіпоальбумінемія (рівень альбуміну знижений на 25,6%), відмічаються підвищення рівнів аспартатамінотрансферази на 63,9%, загальноно білірубину – у 10 разів, прямого білірубину – у 45 разів, гамма-глутамілтрансферази – у 3 рази, лужної фосфатази – на 5,6%, С-реактивного протеїну – на 5,0%, зниження рівнів ліпопротеїдів високої щільності на 81,2%, холестерину – на 46,8%. Також у пацієнта спостерігалось різке підвищення рівня альфа-фетопропротеїну у 174 рази.

**Вірус гепатиту С.** Позитивний результат дослідження на РНК вірусу гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції.

**УЗД органів черевної порожнини.** Печінка збільшена: права частка – 160 мм, ліва – 98 мм, ехогенність середня, ехоструктура – неоднорідна, грубозерниста; портална вена – 14 мм, судинний малюнок дещо розширений, внутрішньопечінкові жовчні протоки – дещо розширені. У правій частці – поодинокі утворення підвищеної однорідної ехоструктури, максимальний розмір – 37x26 мм. Жовчний міхур – деформований, диференціюється нечітко, розмір – 39x20 мм, стінка – 6 мм, потовщена, вміст – із конкрементом розміром 14 мм.

Холедох – норма. ПЗ візуалізується нечітко, збільшена, розміром 32x20x30, ехогенність підвищена, ехоструктура неоднорідна, контури нерівні, розміті, вірсунгова протока не розширена. Чепцева сумка вільна. Нирки – без особливостей. Селезінка збільшена, 155x71 мм, ехогенність – середня, ехоструктура – однорідна. Селезінкова вена – 6 мм. Вільна рідина у малому тазі об'ємом 187 см<sup>3</sup>, у підпечінковій ділянці – 750 см<sup>3</sup>.

**Еластографія печінки.** Ознаки дифузного критичного фіброзу печінки в межах F4 (за Metavir).

**Магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів черевної порожнини і заочеревинного простору.** МР-картина об'ємного утворення перипортальної зони із залученням у процес головки ПЗ, міхурової протоки, жовчного міхура, паренхіми перипортальних відділів S4b, S5, S6 печінки, з обструкцією позапечінкових і дилатацією внутрішньопечінкових жовчних шляхів, яку слід диференціювати від аденокарциноми головки ПЗ або жовчного міхура, не виключено синхронний процес. Тромбоз порталної вени із залученням її внутрішньопечінкових гілок, селезінкових і верхньої брижової вен. Перипортальна, портокавальна, аортокавальна лімфаденопатія вторинного характеру. Карциноматоз очеревини. Виразений асцит. Спленомегалія.

МР-недиференційована нефрома правої нирки, кістозні нефроми правої та лівої нирок, достовірно не виключено tuberculis renal cell sarcinomas (рис. 1, 2).

**Рентенограма грудного відділу хребта.** Деформівний спондиліоз, спондилоартроз грудного відділу хребта.

**Електрокардіограма.** Ритм синусовий, нерегулярний, частота серцевих скорочень – 67 уд./хв, вольтаж збережений, електрична вісь серця горизонтальна. Суправентрикулярна



Л.С. Бабінець



І.М. Галабіцька



Г.О. Хомин

екстрасистоля. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Дифузні дисметаболичні зміни міокарда.

**Ехокардіоскопія.** Діастолічна дисфункція лівого шлуночка за релаксаційним типом.

**Езофагогастроудоденоскопія.** Хронічний гастродуоденіт II стадії. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ступінь А. Дуоденогастральний рефлюкс. Гастродуоденостаз.

**Консультація кардіолога.** Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження, III функціональний клас (ФК). Постінфарктний (без Q-інфаркт міокарда) кардіосклероз. Стенозивний коронаросклероз, коронарографія, ангіопластика, коронарне стентування (один стент). Багатосудинне ураження. Суправентрикулярна екстрасистоля. Гіпертонічна хвороба III стадії 2 ступеня. Серцева недостатність I стадії, II ФК за NYHA. Дуже високий кардіоваскулярний ризик.

**Консультація невролога.** Гостра торакалія вертеброгенного генезу, недиференційована форма, з больовим, м'язово-тонічним синдромом.

**Консультація онколога.** Рак головки ПЗ, T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>, IV стадія, IV клінічна група (цироз печінки, асоційований з гепатитом С, В-С за Чайлдом – П'ю; печінково-клітинна недостатність 2-3 ступеня; карциноматоз очеревини; асцит; больовий синдром). Рекомендовано: нагляд дільничного онколога, симптоматична терапія за місцем проживання, вирішення питання про призначення наркотичних анагетиків – за необхідності за місцем проживання.

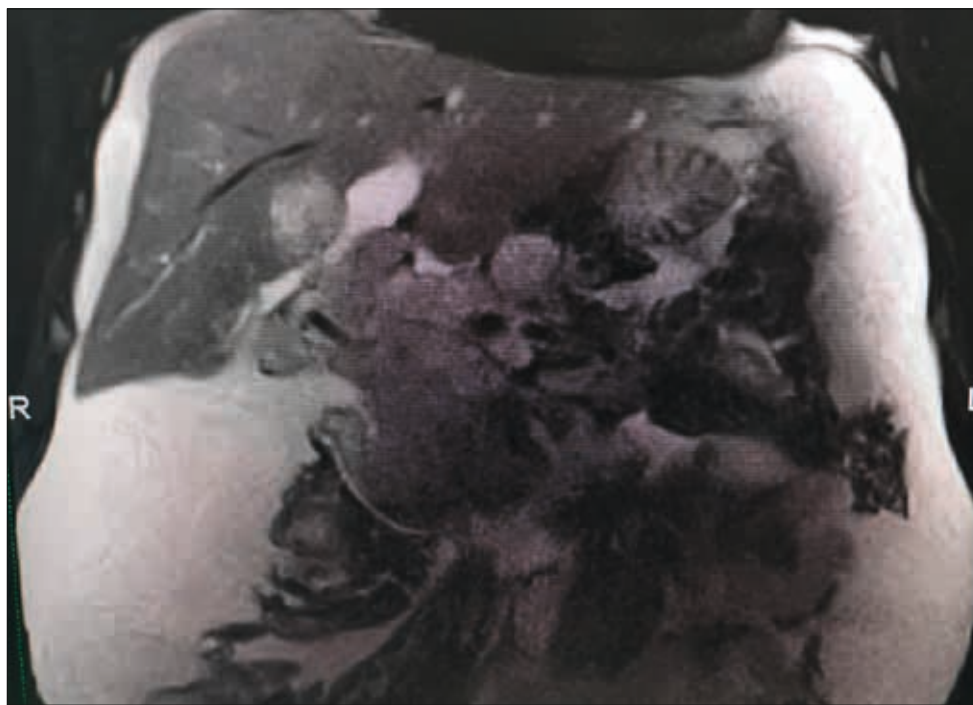


Рис. 1. МРТ органів черевної порожнини і заочеревинного простору пацієнта В., корональна площина

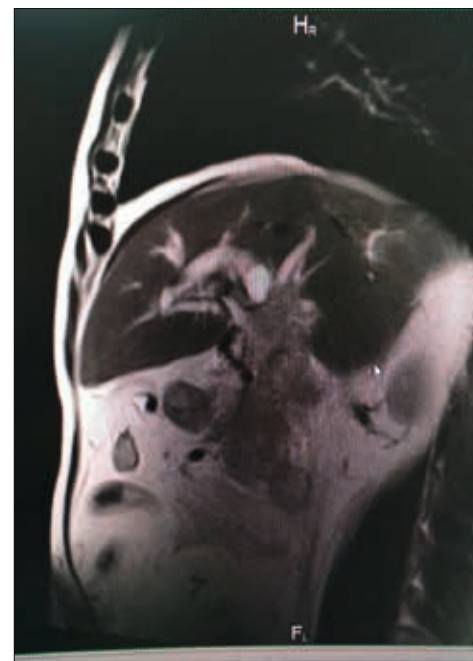


Рис. 2. МРТ органів черевної порожнини і заочеревинного простору пацієнта В., сагітальна площина

## Обговорення

На жаль, у такому стані спеціальне лікування (хіміотерапія) не проводиться. Пацієнту показана симптоматична терапія в умовах хоспісу/відділення паліативної допомоги або ведення сімейним лікарем за консультативної підтримки онколога за місцем проживання.

Безумовно, це класичний приклад пізнього діагностування раку ПЗ. У разі виявлення цієї патології на більш ранньому етапі у вигляді ущільнення чи об'ємного утворення у ПЗ лікареві слід якомога швидше з'ясувати: це пухлинний процес чи ні (виконати дослідження на базові пухлинні маркери, при підозрі на пухлину – біопсію, а якщо маркери вкрай високі, то можна обійтися і без неї в операбельному випадку). Чи випадок операбельний, безумовно, визначає спеціаліст-онколог.

Якщо встановлено діагноз злоякісної пухлини, проводиться стадіювання (уточнення поширення процесу) раку ПЗ і вирішується питання про операбельність. Якщо пухлина умовно-операбельна, призначають передопераційну хіміопроменевою терапію, а після цього оцінюють можливість операції. Єдиним куративним методом лікування (тобто здатнимвилікувати пацієнта) у разі раку головки ПЗ є оперативне втручання (панкреатодуоденальна резекція).

Для терапевта і гастроентеролога важливо враховувати доказові фактори ризику раку ПЗ, наявність яких дає змогу запідозрити у пацієнтів можливість виникнення цієї грізної патології. Так, у 30% випадків карцинома ПЗ пов'язана з курінням. Доведено, що куріння в 2 рази підвищує ризик розвитку раку ПЗ. Зловживання алкоголем, недостатня кількість у раціоні свіжих фруктів і овочів також є істотними факторами ризику – 20% випадків. У 2 рази підвищується ризик раку ПЗ у хворих на цукровий

діабет. Спадковість має значення у 5-10% усіх випадків цієї патології. Хвороба частіше пов'язана з такими спадковими станами, як аденоматозний поліпоз, неполіпозний колоректальний рак, синдроми Гіппеля – Ліндау і Гарднера. Дуже важливо пам'ятати, що до раку ПЗ у 5% випадків призводить хронічний панкреатит, тому вести таких пацієнтів потрібно надзвичайно уважно.

Лікарям і медичним працівникам слід враховувати, що на ранньому етапі рак ПЗ проявляється симптомами, схожими з такими інших захворювань. Серед них – запор (у 13% випадків), слабкість (у 23%), загальне нездужання і здуття живота (у 31%). Розвиток цукрового діабету часто маскує цю хворобу. Іноді у людини підозрюють пептичну виразку шлунка або захворювання жовчного міхура. Більш специфічні симптоми раку ПЗ розрізняють залежно від розташування пухлини у залозі. Основні симптоми раку ПЗ – біль і жовтяниця. Їх відзначають 90% пацієнтів. Жовтяниця – це дуже важлива і часта ознака ураження ПЗ злоякісною пухлиною. Як правило, жовтяницю супроводжують світлий кал, темна сеча, свербіж. Біль може локалізуватися в спині або верхній частині лівого квадранта живота. Третій симптом раку ПЗ – втрата маси тіла при нормальному апетиті. Це пов'язано із порушенням зовнішньосекреторної функції ПЗ, яке проявляється стеатореєю: з калом виділяється підвищена кількість жирних кислот і нейтрального жиру. Це свідчить про важливість виявлення цього синдрому у пацієнтів із хронічним панкреатитом або іншими нозологіями, які є «ризиковими» за раком ПЗ. Нудота, блювання та відсутність апетиту спостерігаються майже в половині випадків раку ПЗ і зумовлені стисканням шлунка і дванадцятипалої кишки.

Серед лабораторних параметрів при підозрі на рак ПЗ важливими є показники

біохімічного аналізу крові і онкомаркери. Найбільш значущим з онкомаркерів є СА-19-9, що є пунктом усіх протоколів ведення раку ПЗ і хронічного панкреатиту.

Для точної верифікації раку ПЗ використовують також сучасні інструментальні методи. На жаль, тільки у 20% випадків карциному ПЗ діагностують, коли пухлина обмежена самою ПЗ. Одним з першочергових обстежень є спіральна комп'ютерна томографія (КТ) із подвійним контрастуванням. Для підтвердження і/або уточнення діагнозу проводять пункційну біопсію під контролем КТ або УЗД. Сучасний метод дослідження позитронно-емісійну томографію (ПЕТ-КТ) застосовують для визначення стадії захворювання у пацієнтів з потенційно операбельним раком ПЗ. Крім того, ПЕТ-КТ призначають для виявлення можливого рецидиву хвороби. Також для діагностики використовують трансабдомінальну ультрасонографію, ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, ендоскопічне УЗД з аспіраційною біопсією.

Як вже відзначалося, хірургічне втручання – основний метод лікування раку ПЗ, який достовірно підвищує виживаність. Після резекції ПЗ з пухлиною (панкреатодуоденальна резекція) призначають хіміотерапію. Інші лікувальні підходи полягають у зменшенні вираженості окремих симптомів. При больовому синдромі застосовують знеболювальні препарати, радіо- і хіміотерапію. У разі жовтяниці виконують ендоскопічне стентування – оперативне втручання, що полягає в накладенні обхідного анастомозу. При обструкції дванадцятипалої кишки (приблизно у 5% пацієнтів) проводять оперативне лікування (накладення анастомозу між шлунком і порожньою кишкою або ендоскопічне стентування). Хіміотерапія при раку ПЗ лише сприяє істотному зменшенню больових відчуттів.

Таким чином, потрібна настороженість сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів та інших спеціалістів щодо можливого раку ПЗ при появі у пацієнтів усіх вищенаведених симптомів. Слід також знати можливості лабораторної та інструментальної верифікації діагнозу і вчасно направляти хворих для консультативної та діагностично-лікувальної допомоги.

## Висновки

Рання діагностика раку ПЗ в Україні та світі залишається недостатньою. Наведений приклад наочно демонструє необхідність своєчасної оцінки факторів ризику розвитку цієї патології, що могла б дозволити раніше її виявити, а також забезпечити більш ефективну і раціональну тактику лікування. Тільки онкологічна настороженість, професійна грамотність і готовність до командної роботи заради блага пацієнта з патологією ПЗ, а особливо з раком органа, можуть вирішити проблему збільшення виживаності таких пацієнтів, подовження і покращення якості їхнього життя.

## Література

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68 (6): 394-424.
- Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluy O., (...) Buchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2017; 389 (10073): 1011-1024.
- Neoptolemos J.P., Kleeff J., Michl P., Costello E., Greenhalf W., Palmer D.H. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2018; 15 (6): 333-348.
- Cros J., Raffenne J., Couvelard A., Pote N. Tumor Heterogeneity in Pancreatic Adenocarcinoma. Pathobiology. 2018; 85 (1-2): 64-71.
- Білинський Б.Т. Медичні помилки в онкології. Львів: Афіша, 2013. – 324 с.



# Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.**

**Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»**

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

роб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис .....

## Здоров'я України

### Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер

«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....

2. ....

3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

# БАРОЛ

Рабепразол натрію (капсули кишковорозчинні) 10 мг та 20 мг №30

**Потужна та швидка кислотосупресивна дія вже з перших хвилин**

**Стабільний контроль оптимального рівня рН протягом 24 годин**



**ШВИДКІСТЬ  
ВИРІШУЄ ВСЕ!**



**ЗНОВУ  
в  
УКРАЇНІ!**



Мега Лайфсайтез  
Паблік Компані ЛТД



РП МОЗ України № UA4467/01/01 від 01.03.2011 р.  
РП МОЗ України № UA/4467/01/02 від 01.03.2011 р.

Інформація призначена для лікарів  
для використання у професійній діяльності

**Є.С. Сірчак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
**М.П. Стан**, асистент кафедри, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

# Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — актуальна проблема цивілізації XXI століття

**Епідеміологічні дослідження останніх років показали, що за поширеністю гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) займає провідну позицію серед інших кислотозалежних гастроентерологічних захворювань. Печія — провідний симптом ГЕРХ — спостерігається у 20-40% дорослого населення розвинених країн [1]. При цьому печія турбує 4-10% дорослого населення щодня, 14-30% людей відчують її принаймні раз на тиждень, а у 40-50% дорослих цей симптом виникає раз на місяць [2]. Разом із цим більше половини обстежуваних із клінічними проявами ГЕРХ мають ендоскопічно незмінену або тільки гіперемовану слизову оболонку стравоходу (СОС) [3]. У загальній популяції поширеність езофагіту визначається у 5-6%, при цьому у 65-90% виявляється незначний і помірний езофагіт, у 10-35% — важкий езофагіт. Частота виникнення важкого езофагіту в загальній популяції становить 5 випадків на 100 тис. населення на рік [1].**

Вперше езофагіт як захворювання стравоходу, обумовлене рефлюксом кислого вмісту шлунка, був описаний Н.І. Quinke у 1879 році, однак деякі характерні симптоми, такі як печія, кисла відрижка, згадувалися і в більш ранніх роботах, у тому числі у Авіцені [3]. Перша згадка про тяжкий езофагіт належить R. Hunter (1786), який описав виявлені під час розтину запальні зміни СОС. У 1839 р. пептичний езофагіт описав Albert, а в 1846 р. Elsaesser припустив, що описані R. Hunter зміни у стравоході пов'язані із впливом шлункового соку [4, 5].

За даними статистичних досліджень, ГЕРХ найбільш поширена серед мешканців західних країн. Зустрічається з однаковою частотою як серед чоловіків, так і жінок, найчастіше від 25 до 44 років. Її поширеність становить до 10-30%, залежно від досліджуваної популяції (європейської, американської чи азійської) [3, 6]. За даними J. Li, X. Chen та співавт. (2016), ГЕРХ виявлено у 18,1-27,8% населення США, є тенденція до зростання захворюваності, особливо у порівнянні з 90-ми роками XX століття. ГЕРХ також все частіше виявляється у мешканців Азії, поширеність становить біля 8% [7].

Актуальність проблеми попередження розвитку та лікування ГЕРХ зумовлюється також тим, що вона значно знижує якість життя, особливо при вираженій нічній симптоматиці, появі позастравохідних симптомів (біль у грудній клітці, гавкливий кашель тощо) [1, 8]. До того ж у ряді випадків захворювання ускладнюється розвитком виразок стравоходу, стриктур, кровотечей, створює передумови для формування передракового стану — стравоходу Барретта [3].

Поширеність стравоходу Барретта серед осіб з езофагітом наближається до 8% із коливаннями в діапазоні від 5 до 30% [1]. Кровотечі спостерігаються у 2% пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу, пептичні стриктури формуються у 2-20% хворих на ГЕРХ при відсутності своєчасної та адекватної терапії. Частота виникнення аденокарциноми стравоходу за останні 20 років збільшилася в 3-3,5 рази. Як правило, ускладнення ГЕРХ виявляються у 10-15% осіб, яким проведено ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту [3].

Отже, ГЕРХ відноситься до найбільш поширених гастроентерологічних захворювань із тенденцією до зростання. Однак наведені результати не повністю відображають реальну розповсюдженість захворювання, тому що тільки до 25% хворих із цієї патологією звертаються до лікаря. Визначення поширеності ГЕРХ, як правило, базується на основних симптомах (наявність печії, регургітації). Справжня поширеність істотно вище відомих показників, якщо враховувати можливість наявності ГЕРХ із атипичними симптомами [9, 10], а також дані, відповідно до яких ерозивна форма ГЕРХ може виявлятися навіть при відсутності клінічної симптоматики, особливо на тлі коморбідної патології.

Широка поширеність і тривале зростання захворюваності зумовлюють інтерес до вивчення патогенетичних механізмів поєднання ГЕРХ та інших соматичних захворювань [11, 12]. Публікації останніх років свідчать про те, що ГЕРХ часто має характер поєднаної патології, у т. ч. асоціюється з метаболічно зумовленими захворюваннями, такими, як цукровий діабет 2 типу та ожиріння, метаболічний синдром.

## Основні механізми, що лежать в основі формування ГЕРХ

Сьогодні з патофізіологічної точки зору ГЕРХ розглядається як поліетіологічне захворювання, в основі розвитку якого лежить переважання факторів агресії над факторами захисту СОС [13]. Відомо, що в основі етіопатогенезу ГЕРХ лежить патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), який виникає внаслідок недостатності

замикального апарату кардії, тобто порушення бар'єрної функції нижнього стравохідного сфінктера (НСС). Це може бути пов'язано з наявністю кили стравохідного отвору діафрагми, зі збільшенням частоти спонтанних розслаблень, а також зі зниженням тиску в НСС [14].

У нормі мінущі розслаблення НСС сприяють звільненню шлунка від надлишку проковтнутого під час їжі повітря. У пацієнтів із ГЕРХ на тлі епізодів мінущих розслаблень НСС із певним відставанням реєструється шлунково-стравохідний рефлюкс [3]. Під час мінущих розслаблень НСС антирефлюксний бар'єр між шлунком і стравоходом зазвичай зникає за 10-15 секунд. Мінущі розслаблення НСС виникають незалежно від акту ковтання. У пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою, а також помірним ерозивним езофагітом, які складають переважну більшість хворих на ГЕРХ, мінущі розслаблення НСС можуть бути причиною епізодів рефлюксу майже у 85% випадків [15, 16]. Підвищення внутрішньочеревного тиску, викликане звичайною руховою активністю людини протягом дня, при збігу в часі з тимчасовим розслабленням НСС істотно збільшує ймовірність виникнення кислого рефлюксу [17, 18, 19, 20].

У фізіологічних умовах вміст стравоходу має рівень рН, близький до нейтрального. У дистальному відділі стравоходу при розвитку ГЕРХ рівень рН значно знижується через потрапляння кислого вмісту шлунка. Пошкоджувальні властивості рефлюксанта, які визначаються його складом (соляна кислота, пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин, панкреатичні ферменти тощо), можуть сприяти появі симптомів та розвитку як катаральних змін, так і ерозивно-виразкових дефектів СОС [21].

Важливим фактором патогенезу ГЕРХ вважається зниження кліренсу стравоходу, що складається з хімічного компонента (зниження вмісту гідрокарбонатів у слині і вироблення слини) і об'ємного пригнічення вторинної перистальтики і зниження тону стінки грудного відділу стравоходу. Встановлено, що час кислотного очищення у пацієнтів із ГЕРХ у 2-3 рази довше, ніж у здорових людей. Уповільнення спорожнення шлунка призводить до його розтягнення, що також сприяє закидуванню його вмісту у стравохід [22, 23].

Важливу роль у патогенезі ГЕРХ грає і порушення захисної системи СОС, що є складовою частиною антирефлюксного бар'єру. Ця система складається з трьох основних компонентів:

1) передепітеліального захисту, що включає муцин, немуцинові протеїни, бікарбонати, простагландин E<sub>2</sub>, фактор епідермального росту;

2) епітеліального захисту, що забезпечує нормальну регенерацію СОС;

3) постепітеліального захисту, що забезпечує адекватний кровотік і нормальний тканинний кислотно-лужний баланс [24, 25, 26].

Дія агресивних факторів на СОС під час ГЕР у нормі врівноважується адекватною мобілізацією захисних механізмів антирефлюксного бар'єру, чого не відбувається при ГЕРХ [3].

Типові симптоми рефлюксу — печія, відрижка, зригування, болі в епігастрії та утруднене проходження їжі — значно погіршують якість життя пацієнтів, негативно впливають на їх працездатність. Особливо виражене зниження якості життя у хворих на ГЕРХ, у яких клінічні симптоми захворювання спостерігаються в нічний час [27].

Печія є найбільш характерним симптомом ГЕРХ, зустрічається більш ніж у 80% хворих і виникає внаслідок тривалого контакту кислого (рН<4) шлункового вмісту із СОС. Типовим є посилення печії через погіршеність у дієті, вживання алкоголю, газованих напоїв, фізичне навантаження, при нахилах і у горизонтальному положенні. Інтенсивність і частота печії (як денної, так і нічної) прямо залежить



Є.С. Сірчак

від показників індексу маси тіла, що відповідає схильності людей із надлишковою масою тіла до ГЕР [28, 29].

Дисфагія і одиофагія спостерігаються у 19% пацієнтів із ГЕРХ. В основі їх виникнення лежить гіпермоторна дискінезія стравоходу, що порушує його перистальтичну функцію. Крім цього, причиною одиофагії можуть бути ерозивно-виразкові ураження СОС. Поява більш стійкої дисфагії і одночасне зменшення печії можуть свідчити про формування стриктури стравоходу [30].

Позастравохідні прояви захворювання включають бронхолегеневий, оториноларингологічний, стоматологічний, кардіальний та анемічний синдроми. Різноманіття симптомів і синдромів призводить на практиці до чисельних помилок у діагностиці, коли ГЕРХ вважають за стенокардію, пневмонію, анемію. Клінічна картина цього хронічного захворювання поліморфна, із безліччю «масок» інших захворювань [1, 31].

Серед позастравохідних проявів ГЕРХ найбільш часто зустрічаються прояви бронхопультмонального й отоларингологічного синдромів (близько 85-90% усіх позастравохідних проявів ГЕРХ). До бронхолегеневих проявів відносять кашель, часті бронхіти, пневмонії, бронхіальну астму, легеневої фіброз. Першіння в горлі, охриплість або навіть втрата голосу, грубий гавкливий кашель можуть бути результатом закидання шлункового вмісту в гортань, і у хворих розвивається так звана отоларингологічна маска ГЕРХ. Описано формування виразок, гранульом голосових зв'язок, стенозування відділів, розташованих дистальніше голосової щілини. Часто зустрічається ларингіт (78% пацієнтів із хронічною охриплістю мають симптоми ГЕРХ). Причиною хронічного риніту, рецидивуючих отитів, оталгії може бути патологічний ГЕР [31, 32].

Стоматологічний синдром проявляється ураженнями зубів внаслідок пошкодження зубної емалі агресивним шлунковим вмістом. У хворих на ГЕРХ іноді розвивається карієс, халітоз, дентальні ерозії. У рідких випадках розвивається афтозний стоматит [31].

Біль за грудиною, по ходу стравоходу, може нагадувати коронарний біль, так званий симптом non-cardiac chest pain. Цей біль зумовлений спазмом стравоходу, але, на відміну від стенокардії, не пов'язаний із фізичним навантаженням, ходьбою. У результаті езофагокардіального рефлюксу може виникати аритмія [33, 34, 35].

Анемічний синдром виникає внаслідок хронічної кровотечі з ерозій або виразок стравоходу. Найчастіше зустрічається гіпохромна залізодефіцитна анемія.

Диференційний діагноз при позастравохідних проявах ГЕРХ будується на комплексній клініко-інструментальній оцінці. Необхідно ретельно проаналізувати час і причини появи клінічних симптомів. За наявності ГЕРХ вони виникають при нахилах, у горизонтальному положенні, поєднуються з печією, відрижкою, припиняються при прийомі антацидів, ковтка води. Найбільш точно можна верифікувати зв'язок позастравохідних симптомів ГЕРХ із епізодами патологічного рефлюксу при проведенні добового внутрішньо-стравохідного рН-моніторингу [36, 37].

Для дослідження стану СОС використовується ендоскопічне дослідження, що також дає змогу виявити ускладнення ГЕРХ, а саме — стриктури стравоходу, виразки (кровотечі з виразок), стравохід Барретта, аденокарциному стравоходу [1, 38]. При лужному (жовчному) рефлюксі запально-деструктивні зміни стравоходу більш виражені, ніж при ізольованій агресії [39]. Крім того, наявність дуоденального вмісту в рефлюктаті підвищує ризик розвитку метоплазії Барретта і малігнізації у стравоході [40].

Серед багаточисельних факторів розвитку ГЕРХ найчастіше виділяють: ожиріння, вагітність, стрес, куріння, діафрагмальну грижу. Сприяють розвитку ГЕРХ також характер харчування (часте вживання жирної, смаженої їди, шоколаду, кави, алкоголю, спецій, фруктових соків тощо), лікарські препарати (доксидиклін, тетрациклін, аскорбінова кислота,

Продовження на стор. 22.

Є.С. Сірчак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
М.П. Стан, асистент кафедри, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

# Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — актуальна проблема цивілізації XXI століття

Продовження. Початок на стор. 21.

хінідин, сульфат заліза, атропін, блокатори кальцієвого каналу, психотропні засоби, антидепресанти, антигістамінні препарати та ін.) [1, 41]. Окрім того, адренергічні, антихолінергічні, допамінергічні засоби гальмують спазм НСС. Багато гормонів (наприклад, естроген, прогестерон, простагландини  $E_1$  і  $E_2$ , соматостатин і холецистокінін) впливають на напруження НСС. Тому на напруження НСС впливають страви, багаті білками, ліки, що нейтралізують кислоти, холінергічні й адренергічні засоби [42, 43].

## Шляхи корекції GERX

Проведений метааналіз щодо ролі зміни способу життя хворих на GERX показав, що зниження маси тіла та відмова від куріння значно зменшили шкідливий вплив соляної кислоти на СОС при GERX. Уникнення пізнього вечірнього прийому їди та підняття верхньої частини ліжка також знижують вираженість проявів GERX [7].

Отже, зміну способу життя слід вважати обов'язковою передумовою ефективного антирефлюксного лікування пацієнтів із GERX. У першу чергу пацієнту необхідно знизити масу тіла, якщо у нього є надлишкова маса або ожиріння, і припинити курити. Потрібно уникати вживання томатів у будь-якому вигляді, кислих фруктових соків, продуктів, що підсилюють газоутворення, а також жирів, шоколаду, кави, часнику, цибулі, перцю. Необхідно виключити вживання алкоголю, дуже гострої, гарячої чи холодної їжі і газованих напоїв. Пацієнтам слід уникати переїдання; припинити прийом їди за 2 години до сну. Також слід уникати станів, при яких підвищується внутрішньочеревний тиск (не носити корсети, бандажі і тугі пояси; не піднімати важкі предмети — дозволяється не більше 8-10 кг, розподілені рівномірно на обидві руки; уникати робіт, пов'язаних із нахилом тулуба вперед, фізичних вправ, пов'язаних із перенапруженням м'язів черевного преса) [1, 44].

Серед медикаментозних засобів для лікування GERX сьогодні активно використовуються інгібітори протонної помпи (ІПП) — як базисні засоби для лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ) органів травлення [45, 46]. Сучасні препарати мають високу специфічність і максимальний рівень пригнічення базальної кислотопродукції. Разом з тим, при GERX спостерігається тенденція протилежної спрямованості, яка виявляється у перманентному зростанні захворюваності на популяційному рівні, що зумовлює необхідність вдосконалення підходів до її лікування [45].

Певні труднощі виникають при лікуванні хворих на GERX. Якщо середні терміни загоєння виразок дванадцятипалої кишки складають 3-4 тижні, виразок шлунка — 4-6 тижнів, то терміни загоєння ерозій стравоходу в багатьох хворих можуть сягати 8-12 тижнів. При цьому у частини пацієнтів спостерігається рефрактерність до прийому антисекреторних засобів [46]. Припинення прийому лікарських препаратів у 60-70% пацієнтів супроводжується швидким (протягом перших 3 місяців) рецидивом захворювання. Дослідження, проведені у багатьох країнах світу, показали, що більш ніж у 80% пацієнтів рецидив розвивається протягом найближчих 26 тижнів, ймовірність рецидиву становить 90-98% [1]. Рецидив ерозивного езофагіту — головний фактор ризику розвитку стравоходу Барретта, тому надзвичайно важливим є виявлення факторів ризику рецидивування [47, 48].

Причиною неефективності інгібіторів секреції соляної кислоти може бути наявність слабкого рефлюксу, а також переважаючого рефлюкату вмісту дванадцятипалої кишки із переважно лужним середовищем, коли печія й інші симптоми GERX виникають у результаті дії на СОС компонентів жовчі й панкреатичних ферментів. Рефлюкат має переважно кислотний характер у 50% хворих на GERX, кислотний характер із жовчним компонентом має місце у 39,7% випадків, 5-20% хворих мають жовчний рефлюкс [48, 50].

Компоненти дуоденального вмісту, які пошкоджують СОС, представлені жовчною кислотою (ЖК), лізолецитином і трипсином. Із них найбільш добре вивчена дія ЖК, якій, очевидно, належить основна роль у патогенезі ушкодження стравоходу при дуоденогastroєзофагеальному рефлюксі (ДДGERX). При змішаному рефлюксі (кислотному з жовчним компонентом) ІПП надають клінічний ефект не тільки внаслідок пригнічення власної кислотопродукції, а й за рахунок зменшення загального об'єму шлункового секрету, що веде до зменшення об'єму рефлюкату. Однак підвищення доз ІПП з метою зменшення симптоматики у такому випадку не показано [51].

При виявленні ДДGERX можуть бути призначені у різних комбінаціях (у т.ч. і в комбінації з ІПП) такі препарати, як адсорбенти, антациди, прокінетики, урсодезоксихолева кислота (УДХК), алгінова кислота. При наявності біліарного рефлюксу метою призначення адсорбентів і антацидів є не тільки нейтралізація соляної кислоти, але й адсорбція ЖК і лізолецитину, а також підвищення стійкості СОС до дії пошкоджувальних агресивних чинників [1].

Засобами «швидкої допомоги» при печії є альгірати, які швидко утворюють альгіратний гелевий бар'єр на поверхні вмісту шлунка, що фізично перешкоджає виникненню GER. Альгірати застосовуються як монотерапія клінічних проявів, а також у схемах комплексної терапії GERX [52, 53, 54].

Прокінетики регулюють скоротливу активність стравоходу, гастродуоденальної зони і нормалізують тонус НСС. Вони призводять до прискореної евакуації шлункового вмісту і підвищення тонуусу НСС, зменшення кількості GER і часу контакту шлункового вмісту із СОС, покращення езофагеального очищення і усунення сповільненої шлункової евакуації, тим самим ефективно впливаючи на патогенетичні механізми GERX. Останнім часом все більшого поширення набуває застосування ітоприду гідрохлориду, який відноситься до засобів патогенетичного лікування GERX, оскільки нормалізує функцію саме верхніх відділів ШКТ [55]. Також вивчається прокінетичний потенціал ряду інших препаратів, зокрема тегасероду — агоніста 5-HT<sub>4</sub>-серотонінових рецепторів, — і баклофену — агоніста γ-оксимасляної кислоти, які зменшують число епізодів спонтанних релаксацій НСС [3, 56].

При рефлюкс-езофагіті, який викликаний закидуванням у стравохід дуоденального вмісту, успішно використовують УДХК. Критеріями ефективності терапії вважається досягнення клініко-ендоскопічної ремісії. У зв'язку з можливістю зміни складу ЖК у шлунковому соку на тлі прийому препаратів УДХК також обговорюється можливість їх застосування для лікування GERX і стравоходу Барретта [57].

Отже, дані, отримані за останні кілька років, а також поява нових діагностично-лікувальних методів дозволили істотно поглибити уявлення про патогенез і особливості перебігу і лікування GERX. Велика соціальна значимість КЗЗ, особливо GERX, окрім їх високої поширеності, зумовлена також ускладненнями, які при відсутності адекватного лікування можуть призводити до серйозних наслідків. Окрім цього, слід зазначити значне погіршення показників якості життя при GERX, що особливо актуально, тому що цей патологічний стан найчастіше спостерігається в осіб активної працездатного віку.

ІПП становлять основу кислотосупресивної терапії при кислотозалежних захворюваннях, у тому числі при GERX. Державний орган Управління з продовольства та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалив наступні 6 ІПП (вказані роки схвалення і торгові найменування ліків під час першої реєстрації): омепразол (1989, Losec), лансопрозол (1995, Prevacid), рабепразол (1999, AcipHex), пантопрозол (2000, Protonix), езомепразол (2001, Nexium) і декслансопрозол (2009, Kapidex) [58].

Сучасні ІПП розрізняються хімічними радикалами, розташованими у бензімідазольному і піридиновому циклах. Ці сполуки називають заміщеними бензімідазолами. Хімічні радикали надають ІПП індивідуальні властивості, що стосуються тривалості латентного періоду, часу дії препарату, особливостей рН-селективності, взаємодії з іншими одночасно прийнятими препаратами тощо. Шлях ІПП від просвіту травного тракту до незворотної блокади протонної помпи включає наступні етапи:

- адсорбцію з кишечника із проникненням у системний кровотік;
- концентрування у секреторних каналцях парієтальних клітин;
- зв'язування протона у кислому середовищі каналців;
- перетворення з проліків у ліки (активація ІПП під дією кислоти);
- ковалентне зв'язування з SH-групами протонного насоса і його інгібування [58].

Стандартна доза ІПП у Європі ліцензована для лікування виразкового езофагіту протягом 4-8 тижнів, а подвійна доза — для лікування рефрактерних пацієнтів, які вже були раніше проліковані стандартними дозами, що призначаються на термін до 8 тижнів. Стандартна доза призначається одноразово на день, подвійна — 2 рази на добу.

В останні роки триває активна дискусія щодо поняття «рефрактерна GERX», якому дається ряд пояснень, тісно взаємопов'язаних із особливостями патогенезу GERX, а також із ефективністю кислотосупресії. Проблема рефрактерності актуальна в першу чергу для пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою (HERX).

Тільки у 50% хворих HERX спостерігається відповідь на терапію стандартними дозами ІПП. Ефективність лікування HERX за допомогою ІПП у перший тиждень терапії може бути розцінена як предиктор стійкої відповіді на антисекреторну терапію. Не позбавлена проблем і фармакотерапія рефлюкс-езофагіту. Якщо частота адекватної реакції на стандартну дозу ІПП у пацієнтів з I стадією рефлюкс-езофагіту сягає 90-95%, то у хворих із III стадією кислотосупресивна терапія ефективна тільки у 80-85% випадків [59].

Безпосереднє відношення до проблеми рефрактерності має феномен нічного кислотного прориву, який визначається як патологічний стан, що виникає у хворих, які лікуються ІПП, і характеризується «провалом» рН < 4 на період як мінімум 1 год протягом ночі.

У лікуванні GERX, у тому числі й її неерозивної форми, а також при наявності у пацієнтів нічного кислотного прориву добре зарекомендував себе рабепразол — ІПП, який володіє найбільш швидкою антисекреторною дією і підвищує рівень рН у шлунку і стравоході на період тривалістю до доби при невеликій, порівняно з усіма іншими ІПП, дозі.

Метааналіз контрольованих досліджень з оцінки порівняльної ефективності одноразового прийому омепразолу 20 мг і рабепразолу 20 мг протягом періоду до 8 тижнів у пацієнтів з ерозивною формою GERX на основі аналізу баз даних досліджень MEDLINE, EMBASE і центрального Кокранівського реєстру по грудень 2012 року включав 605 посилань і 6 рандомізованих клінічних досліджень із загальною кількістю пацієнтів 1895. Було продемонстровано перевагу рабепразолу в купірованні симптомів GERX, перш за все — печії.

Про зменшення частоти епізодів нічного кислотного прориву повідомлялося ще у 2003 р. Це зазначалося навіть при використанні низьких доз рабепразолу (10 мг) у порівнянні зі стандартною дозою омепразолу (20 мг) або пантопрозолу (40 мг). У незалежному метааналізі 57 досліджень (клас доказовості A) у порівнянні потенціалу кислотосупресії різних ІПП було виявлено перевагу рабепразолу (потенціал кислотосупресії 1,8) порівняно з езомепразолом, омепразолом, лансопрозолом і пантопрозолом (потенціали кислотосупресії 1,6; 1,0; 0,9 і 0,23 відповідно).

Вплив рабепразолу на якість життя хворих на GERX при безперервному його прийомі протягом 52 тижнів вивчався у багатоцентровому відкритому рандомізованому клінічному дослідженні, що включало 67 хворих на еозінофілний езофагіт і 31 хворого на HERX. Період спостереження усіх пацієнтів після завершення лікування склав від 2 до 3 років. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 (Short Form-36) і шкали GERD-HRQL (Gastroesophageal Reflux Disease — HealthRelated Quality of Life, GERX — якість життя, пов'язана зі здоров'ям). У результаті було встановлено, що тривале лікування низькими дозами ІПП не тільки дозволяє позбутися симптомів рефлюксу, але й покращує якість життя пацієнтів із GERX.

Гастропротективний ефект рабепразолу на слизову оболонку шлунка був продемонстрований на здорових добровольцях, які приймали 20 мг рабепразолу 1 раз на добу або плацебо, а також аспірин по 650 мг 1 раз на добу. За результатами обстеження, ерозії антрального відділу шлунка в групі рабепразолу зустрічалися значно рідше, що свідчить про гастропротективний ефект рабепразолу при прийомі ацетилсаліцилової кислоти [59].

На вітчизняному фармакологічному ринку добре зарекомендував себе препарат Барол (MEGA) — перший рабепразол у капсулах зі шлунковорозчинними мінімікросферами. Переваги препарату Барол у порівнянні з іншими ІПП наступні:

- швидкий початок кислотосупресивного ефекту (висока швидкість активації рабепразолу — від 1,2-7,1 хв.);
- потужне пригнічення кислотопродукції вже у перший день лікування (утворює міцний ковалентний зв'язок із протонною помпою, яка виявляється «виключеною з роботи»);
- активність у найбільшому діапазоні рН (навіть при рН 4,9-5,1);
- тривалість терапевтичного ефекту протягом 24 годин (підтримує необхідний рівень рН упродовж 4-18 годин);
- відсутність нічних проривів;
- володіє антихелікобактерною дією;
- низький рівень міжлікарської взаємодії (метаболізується, в основному, не ферментним шляхом);
- не потребує корекції дози для особливих пацієнтів.

Ці властивості препарату, а також можливість його ефективного застосування при будь-яких формах рефлюксної хвороби роблять препарат Барол золотим стандартом у лікуванні GERX.

# Obesity Week 2020: що нового в боротьбі з ожирінням?



**«У кожній товстій людині сидить ув'язнена худа та дико голосить, щоб її випустили» – цьому афоризму британського літературного критика Сіріла Коннолли вже близько півстоліття, але він із неймовірною точністю передає весь відчай, пов'язаний із проблемою ожиріння. Усі ми знаємо, якої величезної шкоди здоров'ю людини завдає надмірна вага, але й досі ніхто не запропонував універсального рішення. Втішає одне – науковий пошук триває. Із найцікавішими дослідженнями, презентованими на віртуальній міжнародній науковій зустрічі Obesity Week 2020, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.**

## Ожиріння – потужний фактор ризику розвитку тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19

Чимало захворювань так чи інакше пов'язані з ожирінням; не є винятком і коронавірусна хвороба (COVID-19). Із весни, за результатами значної кількості досліджень, було відомо, що люди з ожирінням мають більшу ймовірність госпіталізації, інвазивної вентиляції легень і смерті в разі розвитку COVID-19. Але донедавна не було ясно, чи є індекс маси тіла (ІМТ) незалежним фактором ризику несприятливих наслідків COVID-19.

На Obesity Week 2020 було представлено результати масштабного міжнародного когортного дослідження M. Chetboun і співавт., під час якого вивчали фактори ризику розвитку тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19. Автори проаналізували медичні картки 1461 пацієнта, котрі були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) із підтвердженим діагнозом COVID-19 (позитивний ПЛР-тест мазка з носа чи глотки). Участь у випробуванні взяли медичні центри Франції, Італії, США, Ізраїлю, Бельгії та Іспанії. Первинною кінцевою точкою була частота тяжкої пневмонії COVID-19, що визначається потребою в інвазивній механічній вентиляції легень, вторинною – 28-денна смертність від усіх причин.

Близько 3/4 учасників дослідження – чоловіки (73%), що відповідало результатам інших досліджень. Середній вік становив 64 роки, середній ІМТ – 28,1 кг/м<sup>2</sup>. Половина хворих мала артеріальну гіпертензію (52%), 29% – цукровий діабет, 29% – гіперліпідемію, 6,5% – курці. Майже 3/4 пацієнтів (74%) потребували інвазивної механічної вентиляції легень, а 36% померли протягом 28 днів після госпіталізації до ВІТ.

З'ясувалося, що найбільш значущими незалежними предикторами тяжкої пневмонії були вік, чоловіча стать й ожиріння. Що більший ІМТ, то вищим був ризик пневмонії. Така лінійна кореляція спостерігалася після поправки на інші можливі фактори ризику, як-от вік, стать, діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та куріння. Найвираженіший негативний вплив ожиріння був у жінок віком <50 років. Кожне збільшення ІМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> асоціювалося з підвищенням ризику інвазивної механічної вентиляції легень на 27% у загальній когорті та на 65% серед жінок віком <50 років.

У цьому випробуванні було отримано й дещо несподівані результати. Зокрема, автори підтвердили т. зв. парадокс ожиріння, про котрий багато говорять останніми роками; він полягає в тому, що смертність є найнижчою в осіб із надмірною масою тіла та помірним ожирінням порівняно з нормальною масою тіла й морбідним ожирінням. Зокрема, в цьому спостережному дослідженні ризик смерті протягом 28 днів після надходження до ВІТ із приводу COVID-19 був найменшим за ІМТ 25-35 кг/м<sup>2</sup>. Але в осіб із морбідним ожирінням ризик смерті все-таки був значно вищим. Так, після поправки на інші можливі фактори ризику ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> асоціювався зі збільшенням смертності на 68% порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла.

Ще однією несподіванкою дослідження стала відсутність достовірного зв'язку між ризиком тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19, і такими патологічними станами, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія та куріння.

Отже, надмірна маса тіла є чітко встановленим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, а морбідне ожиріння – предиктором летального наслідку. Як наголошують автори дослідження, саме тому такі пацієнти мають особливо ретельно дотримуватися соціальної дистанції для мінімізації ризиків зараження. Постає питання щодо того, чи зможе зниження маси тіла в осіб з ожирінням

зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 у майбутньому. Наразі відповіді немає.

## Пандемія COVID-19 поглиблює проблему ожиріння

J. Almandoz і співавт. вивчають вплив пандемії COVID-19 на поведінку та психічне здоров'я людей, у т. ч. осіб з ожирінням. У цьому дослідженні взяли участь 123 пацієнти, котрі спостерігаються в клініці лікування ожиріння та бариатричної хірургії (87% жінок, середній вік – 51,2 року, середній ІМТ – 40,2 кг/м<sup>2</sup>). Третина учасників раніше перенесла бариатричне втручання, решта брали участь в інших програмах лікування ожиріння чи ще готувалися до операції.

Проведене онлайн-опитування показало, що через карантин близько половини пацієнтів зменшили тривалість та інтенсивність фізичних вправ, почали робити запаси їжі й більше їсти внаслідок стресу. Приблизно 3/4 респондентів спостерігали збільшення депресії та тривожності після початку пандемії COVID-19. Усе це суттєво заважає контролювати вагу (на думку більшості з опитаних пацієнтів).

## Модифікація способу життя часто не може протидіяти обезоженному ефекту деяких лікарських засобів

Низка препаратів має такий побічний ефект, як збільшення маси тіла. Найвідомішими обезоженними лікарськими засобами є антидепресанти, похідні сульфонілсечовини й інсулін.

На Obesity Week 2020 було презентовано результати нового post-hoc-аналізу дослідження Look AHEAD, під час якого вивчали ефективність інтенсивної модифікації способу життя щодо зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу, котрі приймають обезоженні препарати.

Автори встановили, що такі люди мали на 32% менший шанс знизити масу тіла на  $\geq 5\%$  порівняно з тими, хто не приймав обезоженні препарати (відношення шансів (ВШ) 0,68; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58-0,80). У тих, хто застосовував  $\geq 2$  обезоженні препарати, шанс був ще меншим (ВШ 0,58; 95% ДІ 0,47-0,71).

Аналіз за окремими препаратами продемонстрував такі показники ВШ зниження маси тіла на  $\geq 5\%$ : похідні сульфонілсечовини – 0,77 (95% ДІ 0,66-0,89), препарати інсуліну – 0,69 (95% ДІ 0,57-0,85), антидепресанти – 0,82 (95% ДІ 0,68-0,98). Антидепресанти дуже суттєво скорочували шанси щодо зниження маси тіла на  $\geq 10\%$  від початкової маси тіла (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,48-0,74). Антидепресанти були об'єднані в одну загальну категорію; дані про окремі препарати цієї групи не аналізувалися.

Отже, в разі призначення лікування пацієнтам із надмірною масою тіла й ожирінням дуже важливо враховувати обезоженні ефекти препаратів, оскільки навіть з інтенсивною модифікацією способу життя таким хворим буде значно складніше зменшувати масу тіла.

## Додавання семаглутиду допомагає значно краще знижувати масу тіла пацієнтам з ожирінням без діабету

Значну увагу учасників Obesity Week 2020 привернуло дослідження STEP 3, що було присвячене вивченню ефективності додавання агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) семаглутиду до інтенсивної поведінкової терапії (ІПТ). Участь у ньому взяли 611 дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням, яких рандомізували для отримання 2,4 мг семаглутиду 1 р/тиж підшкірно чи плацебо (в поєднанні з ІПТ). Початкова середня маса тіла учасників становила 106 кг, ІМТ – 38 кг/м<sup>2</sup>, більшість – жінки. Для включення

до випробування пацієнти повинні були мати надмірну масу тіла (ІМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>), а також хоча б одну супутню патологію чи ожиріння (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). У всіх учасників не було діабету на початку дослідження (рівень HbA<sub>1c</sub> <6,5%), але в частини з них діагностували предіабет. Варто зазначити, що доза семаглутиду (2,4 мг), використана в цьому дослідженні, була значно вищою за дозу, затверджену для лікування цукрового діабету 2 типу (1,0 мг). Учасники обох груп пройшли 30 сеансів ІПТ, спрямованих на посилення фізичної активності та зменшення споживання калорій. Через 68 тиж лікування пацієнти групи семаглутиду значно зменшили масу тіла порівняно з особами, котрі отримували лише поведінкову терапію (16 vs 5,7%; різниця -10,3%, 95% ДІ від -12,0 до -8,6; p<0,0001). Слід зауважити, що в групі семаглутиду 75% пацієнтів утратили принаймні 10% від початкової маси тіла, 55% –  $\geq 15\%$ , а 36% –  $\geq 20\%$ . Як підкреслюють експерти, це дуже суттєве зниження маси тіла, котрим більшість пацієнтів будуть реально задоволені. За більшого зниження маси тіла в групі семаглутиду очікувано спостерігалася суттєвіше зниження інших факторів ризику серцево-судинних захворювань порівняно з групою лише ІПТ, у т. ч. окружності талії, рівнів артеріального тиску, ліпідів, HbA<sub>1c</sub>, С-реактивного білка. Наприкінці дослідження частка учасників із предіабетом зменшилася із 48 до 7% у групі семаглутиду та з 53 до 26% у групі плацебо. Як очікувалося, в групі семаглутиду спостерігалася вища частота побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту – здебільшого нудота, блювання, діарея та запори (83 vs 63%). Але цими побічними ефектами можна керувати, дуже повільно збільшуючи дозу. Був вищим і рівень серйозних побічних явищ у групі семаглутиду (9 vs 3%) – переважно розвиток жовчнокам'яної хвороби з необхідністю холецистектомії. Також у групі семаглутиду спостерігалася певне збільшення частоти серцевих скорочень (особливо протягом перших 16 тиж лікування). Проте різниця повільно зменшувалася впродовж дослідження й наприкінці 68-го тижня вже не була суттєвою.

Семаглутид – це не перший засіб у класі агоністів ГПП-1, який демонструє ефект зниження маси тіла. Попереднє дослідження тих самих авторів виявило, що 3,0 мг ліраглутиду, доданого до ІПТ, забезпечило значніше зменшення маси тіла, ніж лише ІПТ. Але ефект семаглутиду виявився ще більш вражаючим. Навіть якщо від отриманого в групі семаглутиду показника відняти ефект ІПТ, то все одно зменшення маси тіла більш ніж на 10% буде на сьогодні найкращим результатом серед усіх сучасних поведінкових і фармакологічних підходів до лікування ожиріння (налтрексон/бупропіон, фентермін/топірамат тощо). Саме тому семаглутид можна вважати реальним проривом у боротьбі з ожирінням.

Компанія Novo Nordisk уже завершила 4 випробування ІІІ фази в рамках глобальної програми STEP і планує найближчим часом подати заявки до Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) на реєстрацію семаглутиду для підшкірного введення як препарату для зниження маси тіла.

## Новий препарат для лікування рідкісних спадкових форм ожиріння

На засіданні Obesity Week також обговорювали результати застосування інноваційного препарату сетмеланотиду, що був розроблений для лікування двох рідкісних генетичних захворювань, які супроводжуються ненаситним голодом (гіперфагією). Йдеться про дефіцит проопіомеланокортину та рецепторів лептину, за яких розвивається стійке тяжке ожиріння згодом після народження.

За даними D.H. Ryan і співавт., сетмеланотид продемонстрував дуже обнадійливі результати в разі дефіциту проопіомеланокортину, а також непогані результати за дефіциту рецепторів лептину. Наразі компанія очікує рішення FDA про схвалення сетмеланотиду за цим «нішевим» показанням, а експерти наголошують на необхідності генетичного скринінгу при ранніх тяжких формах ожиріння.

Підготувала **Наталія Александрук**

# Роль кишкової мікробіоти в життєдіяльності людини та деякі особливості клінічної картини при хронічному панкреатиті

**З 1681 року, коли голандський дослідник Антоні Ван Левенгук виявив у людських фекаліях мікроорганізми, почалася історія вивчення складу мікрофлори людини. Тоді Левенгук висунув гіпотезу про співіснування різних видів бактерій у травному тракті. В останні роки особливу увагу привертає визначення ролі порушення мікробіоти у патогенезі хронічного панкреатиту (ХП), раку підшлункової залози, печінки, значення окремих мікроорганізмів у патогенезі харчової алергії, синдрому роздратованого кишечника та інших захворювань внутрішніх органів. Дисбіоз у поєднанні з недостатністю зовнішньосекреторної функції залози при ХП сприяє розвитку імунних і метаболічних порушень, пов'язаних із обміном холестерину, гомоцистеїну, сечової кислоти, утворенням вітамінів, незамінних та ароматичних амінокислот із розгалуженим ланцюгом.**

Вважається, що загальна популяція бактерій у кишечнику людини складає 100 трлн мікроорганізмів, які об'єднані у 500-1000 видів бактерій. У фекальних масах вони становлять 60%. Отже, у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини у нормі знаходиться 300-500 і більше видів бактерій, причому мікробний пейзаж значно відрізняється у проксимальних та дистальних відділах тонкої кишки. У проксимальних превалюють грампозитивні аеробні бактерії, а грамнегативні частіше локалізуються у дистальних відділах. У 30% здорових людей мікробний вміст порожньої кишки (jejunum) незначний. Заселення мікроорганізмами збільшується при наближенні до ободової кишки і тільки у дистальному відділі поздовжньої кишки виявляється мікрофлора фекального типу: ентеробактерії, стрептококи, анаероби роду бактероїдів [1]. У кожної людини нараховується як мінімум 160 видів бактерій і склад мікробіоти не є тільки прокаріотичним. У дорослих людей у фекаліях виявляють гриби (*Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Але до складу мікробіоти входять і ті бактерії, які не культивуються. Оновлення епітеліального покриву з відторгненням ентероцитів разом із колоніями пристінкових бактерій відбувається кожні 3-4 доби. Тому при визначенні бактеріологічного складу калу досліджується як порожниста, так і пристінкова мікрофлора. Калові маси формуються впродовж усієї товстої кишки, тому дослідження калу на дисбактеріоз є інтегральним показником усієї товстої кишки.

Відомі 3 основні бактеріальні ентеротипи: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*. Так, ентеротип *Prevotella*, наприклад, вказує на вживання здоровою людиною продуктів, у яких превалюють вуглеводи та харчові волокна.

Своя «спеціалізація», яка відображається у відповідних локусах геномів, так званих PULs (локуси утилізації полісахаридів), є у кожного виду мікробів. Встановлено вплив дієти (у тому числі суворої при ХП) на склад кишкової мікрофлори; при цьому значення також мають генетичні особливості різних видів *Bacteroides*. Відома здатність бактерій роду *Lactobacillus* поліпшувати функцію кишкового бар'єру, інгібувати патогени, регулювати масу тіла та стимулювати імунну систему. Ці властивості забезпечують достатність колонізаційних особливостей лактобацил разом із біфідобактеріями. Але трапляються випадки бактеріємії, яку викликає *Lactobacillus* у пацієнтів із імуносупресією (в тому числі при СНІД). У перспективі планується проведення дослідження по вивченню взаємозв'язку бактерій роду *Bacillus* із ентероцитами з акцентом на дії малих пептидів, які продукуються зростаючими бактеріями, у тому числі й при ХП.

Загалом мікробний пейзаж кишечника є відносно постійним. Вважається, що мікробіота регулює місцевий імунітет слизової кишечника і бере участь у травленні. Саме стабільність визначається формуванням кишкової імунної системи. При цьому генотип хазяїна важливіший за дієту, вік, спосіб життя, особливо відносно інсулінорезистентності, і може передаватися за відповідним типом спадковості [2]. Імунomodулювальний захист, який є функцією мікробіоти, полягає у стимуляції лімфатичного апарату, асоційованого з кишечником (gut-associated lymphoid tissue – GALT), у діяльності пейєрових пляшок, солітарних фолікулів, у забезпеченні синтезу секреторного імуноглобуліну А, цитокінів, інтерферонів, активації фагоцитозу, що регулюється впливом мікробіоти на диференціювання Т-супресорів у пейєрових пляшках і залежить від ангіопрезентативної системи HLA (human leukocyte antigen – лейкоцитарний ген людини) [3].

Мікробіота кишечника виконує достатньо важливі функції. Так, за рахунок феномену мікробного антагонізму вона захищає від негативного впливу умовно-патогенних бактерій, у тому числі завдяки антибактеріальній активності, утворюючи бактеріоцини, лізоцим (протеолітичний фермент мірамідазу). Крім того, велике значення мають коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які утворюються сахаролітичною мікробіотою. До них відносять оцтову, масляну, валеріанову, пропіонову кислоти, вони є енергетичним ресурсом епітеліоцитів, забезпечуючи оптимальний вплив

на проліферацію та трофіку слизової оболонки, стимулюючи фізіологічну активність кишечника (завдяки синтезу оксиду азота з аргініну). КЛЖК діють як адсорбент за рахунок адсорбції з наступним виведенням токсичних продуктів, беруть участь у літогенезі, глікогенезі, синтезі амінокислот, вітамінів групи В, К, фолієвої кислоти. Поліпшують всмоктування води, вітаміну D і солей кальцію, забезпечують кінцевий ферментативний гідроліз таких продуктів, як целюлоза, харчові волокна, оліго- та полісахариди, білкові субстанції. Вони беруть участь у трансмембранному обміні іонів натрію на іони водню, а іонів хлору на гідрокарбонатний іон вугільної кислоти.

Роль КЛЖК не є однозначною. Бутират, пропіонат і ацетат складають 95% біологічно значимих КЛЖК. Клітини кишечника використовують бутират як первинне джерело енергії. Зауважимо, що КЛЖК допомагають регулювати масу тіла (завдяки активації сигнальних шляхів, які впливають на синтез гастроінтестинальних гормонів, таких як панкреатичний поліпептид, глюкагоноподобний пептид), беруть участь у профілактиці виникнення колоректального раку. Сигнальні шляхи через активацію рецепторів симпатичної ланки вегетативної нервової системи регулюють запасання жирової тканини і впливають на засвоєння глюкози м'язовою тканиною та печінкою.

У практично здорових осіб мікрофлора кишечника підтримується не тільки рівнем рН хлористоводневої кислоти у шлунку, активністю секреторної функції підшлункової залози (ПЗ), жовчного міхура, моторикою тонкої та товстої кишки, а й відповідною будовою слизового шару. Епітеліальний шар кишкової стінки є герметичним бар'єром (у фізичному та хімічному розумінні), який не дозволяє мікробам і токсинам проникати у кров та лімфу. Важливо, що функцію бар'єру виконують і слизова оболонка кишки, і шар пристінкових ендосимбіотичних бактерій. Пристінкові бактерії утворюють мікроколонії, які фіксуються (адгезуються) на зовнішній мембрані епітеліоцитів завдяки лектинам (особливим білковим з'єднанням, до складу яких входять глікопротеїни). Ці колонії захищені біоплівкою від негативних впливів. Біоплівка складається з муцину (секрету келихоподібних клітин і екзополісахаридів мікробного походження), забезпечуючи обмін речовин між вмістом кишечника та пристінковими мікроколоніями бактерій. Кількість мікрофлори, яка знаходиться у порожнині кишки, у 6 разів менша порівняно з пристінковою.

При зниженні бар'єрної функції слизової оболонки ШКТ (що виникає за наявності запальних, деструктивних змін та дисбіотичних процесів) можлива транслокація бактерій, їх антигенів у біотопи, де у здорової людини бактерії відсутні. Транслокація бактерій викликає зниження колонізаційної резистентності як окремих біотопів, так і всієї мікроекологічної системи. З одного боку, порушення якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти пов'язане з підвищенням ризику розвитку патології внутрішніх органів, що сприяє хронізації патологічних процесів у органах травлення, оскільки змінюється структура слизової оболонки кишки, знижується місцевий імунітет та ініціюється розвиток хронічного системного запалення. З іншого боку, наявність хронічних захворювань органів травлення (виразкової хвороби, хронічного панкреатиту) сприяє виникненню та прогресуванню дисбіозу кишечника через ендотоксемію, порушення адаптаційних та імунологічних механізмів захисту, які призводять до розвитку вторинного імунодефіциту. Імунодефіцит супроводжується пригніченням облигатної та прогресивним ростом умовно-патогенної флори, розвитком дисбіозу не тільки шлунка і кишечника, а й усього травного тракту.

Дані, зафіксовані у літературі, вказують на значення вісі «кишечник – головний мозок» у виникненні дисбіозу, на зв'язок цих змін із концентрацією гастроінтестинальних гормонів, оскільки вони впливають і на зміну харчової поведінки (залежить від діяльності вищих нервових центрів і ендокринних залоз). Подальші дослідження можуть визначити вплив мікробіоти на місцеві та центральні сигнальні



Т.М. Христинч

механізми у регулюванні енергетичного обміну через вісь «кишечник – головний мозок». Це припущення ґрунтується на тому, що патогенні бактерії, кількість яких збільшується під час стресу, через ліпополісахариди грамнегативної флори кишечника активують каскад толл-рецепторів на аферентних волокнах блукаючого нерву. При цьому гіпоталамус та інші центри головного мозку надсилають сигнали, які впливають на поведінку та психологічний стан пацієнтів. Через сигнальні молекули, які виконують роль нейротрансмітерів, розвиваються депресивні, іпохондричні стани, хронічний стрес. Представниками сигнальних молекул вважають КЛЖК, гістамін, пугресцин, кадаверин, серотонін. Понад 95% серотоніну секретуються ентерохромафініми клітинами кишечника і там депонуються, впливаючи на моторику верхніх і нижніх відділів ШКТ. Він також виробляється у головному мозку і бере участь у нейрокринній, паракринній та ендокринній регуляції, виконуючи в тому числі функцію тканинного локального (місцевого) гормону в периферичній судинній системі кишечника. Вважається, що серотонін може діяти як фактор росту для нейронів та фібрил кишечника, впливати на його пропульсивну функцію.

Порушення таких механізмів при ХП, як рівень рН хлористоводневої кислоти у шлунку, активність секреторної функції ПЗ, жовчного міхура й моторики тонкої та товстої кишки, можуть формувати розвиток синдрому надлишкового росту бактерій (СНРБ) у тонкій кишці. У результаті змінюється спектр мікроорганізмів у бік грамнегативних бактерій та анаеробів. Саме цей процес є одним із патогенетичних механізмів формування хронічної гастродуоденальної патології (у тому числі ХП).

При цьому велике значення має стан бар'єрної функції кишечника [4]. На початку, поряд зі зміною структури епітеліоцитів, пригнічується індигенний анаеробний мікробний компонент, який при еубіозі стримує розмір популяції потенційно патогенних мікроорганізмів і знаходиться в режимі ауторегуляції. Саме стан бар'єрної функції кишечника відіграє велику роль у такому захисті через багатofункціональну систему. Вона відповідає за стан здоров'я людини [4].

При порушенні бар'єрної функції при ХП формується дисбіоз тонкої кишки через підвищення кишкової проникності, а також активації ендотоксемічних процесів і відповідних механізмів хронічного системного низькоінтенсивного запалення (завдяки недостатності елімінаційної функції імунної системи). Важливими складовими, які сприяють формуванню дисбіозу при ХП, є не тільки кишкова мікрофлора, слизова оболонка гастроінтестинального тракту, мікроциркуляція, імунна та нейроендокринна система на рівні осі «кишечник – головний мозок». Дисбіоз включається у реакцію імунної системи та ініціює розвиток або прогресування панкреатиту. Таке може відбуватися завдяки підвищенню проникності слизової оболонки кишечника, розвитку метаболічних порушень на рівні ентероцитів (значення при цьому має порушення метаболізму амінокислоти аргініна, підвищення активності ферментів, відповідальних за метаболізм аргініну). Усе це призводить до активації системного запалення на місцевому рівні і недостатності бар'єрної функції тонкої кишки [5].

Мікрофлора ротової порожнини та інфікування *H. pylori* є також факторами ризику розвитку ХП (у тому числі аутоімунного) та раку ПЗ, оскільки бактерія експресує ацинарні клітини ПЗ. Встановлено зв'язок пародонтозу (запалення ясен, викликаного інфекцією ротової порожнини)



з розвитком раку ПЗ (особливо у курців). Важливо, що мікробіом слини може слугувати діагностичним методом раку ПЗ, оскільки у ній виявлено підвищення 31 виду бактерій кластерів (тоді як у нормі вміст 25 видів бактерій/кластерів знижений).

Відомо, що мукозна мікрофлора шлунка (М-мікрофлора), формуючи його мікробіоценоз, може брати участь у розвитку ХП та інших гастроуденальних захворювань (хронічного гастриту, гастроуденіту, виразкової хвороби), які відіграють певну роль у розвитку або прогресуванні ХП. Я.С. Циммерман та співавт. (2016) показали, що у 69,4% пацієнтів перебіг виразкової хвороби характеризується ростом мікрофлори у вигляді асоціацій. Встановлено, що поряд із *H. pilori* у достатній кількості знаходилися лакто- та біфідобактерії; *Peptostreptococcus* spp. і *Enterobacteriaceae* spp. виявлено у 9,5%, *Corynebacterium* spp. і *Neisseria* spp. – у 7,1%; достовірно часто зустрічалися асоціації *H. pilori* з іншою М-мікрофлорою – 38,1%. При рецидиві пептичної виразки у периульцерозній зоні формувалася М-мікрофлора з високою ферментативною активністю (у тому числі уреазною) і цитотоксичною з переважанням стрептококів (67,7%), стафілококів (62,5%), ентеробактерій (46,9%), бактероїдів (43,7%), грибів роду *Candida* (40,6%), що є ризиком загострень ХП [6].

Встановлено, що разом із *H. pilori* багаточисельна М-мікрофлора, яка має ферментативні та цитотоксичні властивості, колонізує при хронічному гастриті антральний відділ шлунка та при пептичній виразці – периульцерозну зону. Це може змінювати мікробний пейзаж тонкої кишки (у тому числі при коморбідності з ХП). Підтвердженням може слугувати робота Л.А. Ярошенко (2015), яка показала, що мікробна флора у тонкій кишці при ХП за коморбідності з хронічним бронхітом, хронічним обструктивним захворюванням легень статистично значуще збільшується, причому найчастіше виявляла кишкову паличку (39,4%). При водневому дихальному тесті СНБР було діагностовано в 80% випадків біліарного ХП та у 92,5% випадків алкогольного ХП [7].

Розвиток СНБР у тонкій кишці є негативним фактором, який впливає на процеси травлення та підсилює біліарну і ферментативну недостатність ПЗ. Це відбувається внаслідок кількох причин [8]: за наявності неперетравлених харчових інгредієнтів у порожнині кишки, що є поживним середовищем для мікробної флори; при дефіциті жовчних кислот, які володіють антимікробною дією; при зниженні пулу вільних жирних кислот, які утворюються при гідролізі ліпідів і виконують бактерицидну функцію [9].

Вважається, що зовнішньосекреторна недостатність ПЗ при ХП є однією з причин виникнення СНБР, порушення порожнинного травлення і всмоктування (мальдігестії та мальабсорбції). Крім того, значення мають жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит, дуоденостаз, хронічні запори (у тому числі при супутньому цукровому діабеті), довготривале схуднення, антибіотикотерапія тощо [10, 11].

У свою чергу СНБР підсилює порушення процесів порожнинного травлення завдяки руйнуванню панкреатичних ферментів під дією бактеріальних токсинів у кишці, а також панкреатичну недостатність у пристінковому слизу. Крім того, токсини знижують активність мембранних ферментів, у результаті чого страждає і мембранне травлення. Мікробна колонізація дванадцятипалої та інших відділів тонкої кишки може супроводжуватися ранньою декон'югацією жовчних кислот і дуоденальною гіпертензією, яка порушує нормальний відтік жовчі та панкреатичного секрету з підвищенням ризику їх інфікування (це підсилює порушений процес емульгації жирів та стеаторею при ХП).

Встановлено, що клінічними проявами тонкокишкового дисбіозу (у тому числі при ХП) є осмотична та екскреторна діарея, синдром мальдігестії та мальабсорбції різного ступеня вираженості, порушення гідролізу і всмоктування. Це викликає бродіння та гнильне розкладання, погіршення всмоктування води, з'являються ознаки інтоксикації. Відповідно разом із осмотичним та руховим компонентом та завдяки секреторній дії бактеріальних токсинів порушуються і процеси травлення, що супроводжується метеоризмом, діареєю, інтоксикаційним синдромом [12, 13].

У розвитку СНБР у тонкій кишці при біліарному та інших варіантах ХП має значення порушення місцевого імунітету [14]. Місцевий імунітет при ХП вивчений недостатньо. Це пов'язане зі складнощами біопсії органу та протеолізом імуноглобулінів у панкреатичному секреті. Результати визначення концентрації імуноглобулінів у панкреатичному секреті неоднозначні, як і при їх визначенні в крові. З одного боку, є дані про практично повну відсутність у панкреатичному секреті секреторного IgA, з іншого – пропонується використовувати цей показник як діагностичний критерій, враховуючи істотне підвищення його при загостренні ХП [15].

Доведено, що ХП прогресує швидше за наявності СНБР у тонкій кишці і дисбіозі товстої кишки. Активізація та домінування умовно-патогенних мікроорганізмів і їх асоціацій (стафілококи, протей, ешерихії, клебсієлли, синьогнійна паличка та гриби) погіршують функціональний стан жовчовивідних шляхів, печінки. Зростає кількість анаеробних

бактерій, наприклад, *Clostridium*, бактерій типу *Firmicutes* і *Ruminococcaceae* [16].

При цьому існує підвищений ризик різних проявів трофологічної недостатності з проявами мальабсорбції та мальдігестії. У цьому випадку відбувається транслокація умовно-патогенної мікрофлори із товстої кишки у проксимальні відділи тонкої в кількості, яка перевищує  $10^4$  колонієутворюючих одиниць в 1 мл аспірата [17].

За виразністю клінічної картини та кількісних і якісних змін фекальної мікрофлори тонкої кишки СНБР буває декількох ступенів. Для діагностики I ступеня достатньо збільшення аеробної нормальної кишкової мікрофлори ( $10^5$ - $10^6$  КОЕ/г); II ступінь характеризується появою анаеробних бактерій разом із підвищенням аеробної флори ( $10^6$ - $10^7$  КОЕ/г); при III ступені превалює анаеробна флора (заселення складає  $10^9$  КОЕ/г і більше). У таких випадках ранньою ознакою стає діарея з поліфекалією та метеоризмом. Формується синдром мальдігестії, а згодом і мальабсорбції з зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, гіпопротеїнемією з периферичними набряками, порушенням перетравлювання жирів, вітамінною недостатністю (А, Е, К,  $B_{12}$ ), зниженням маси тіла, «курчаючою сліпотою», що знижує працездатність та якість життя пацієнтів.

У подальшому з'являються периферичні набряки, які частіше за все свідчать про білкову недостатність. У клінічному перебігу увагу привертають симптоми хронічного ендотоксикозу, які спочатку проявляються астеноїзцією, зниженням імунітету, а потім прогресують із розвитком гемолітичного, уремічного, нейротоксичного синдромів та синдрому поліорганної недостатності, призводячи до смерті пацієнта [18].

Пояснити таке можна порушенням нормального біоценозу, накопиченням ендотоксинів грамнегативних бактерій у просвіті кишечника з наступним їх всмоктуванням, проникненням у системний кровообіг і розвитком синдрому ендотоксикозу. Ендотоксини (ліпополісахариди грамнегативних бактерій) є токсичними і відіграють важливу роль у реакції та підтримці цитокінової ланки імунного запалення (імунна відповідь може бути побудована за принципом цитокінової бурі). У мінімальній концентрації в сироватці ендотоксин виконує адаптивну функцію. При потрапленні у кровообіг у великій кількості він індукує виникнення каскаду реакцій і різних тяжких патологічних синдромів, які можуть призвести до розвитку поліорганної недостатності й смерті.

Неправильне співвідношення кишкової мікробіоти запускає каскад імунної ланки хронічного локального запалення, змінюючи моторику товстої кишки [19]. Це посилює дисбіоз, у тому числі за рахунок метаболізму і синтезу КЛЖК, які володіють біологічними ефектами блокування адгезії патогенів, антибактеріальною дією, активацією імунної місцевої відповіді, регуляцією диференціювання епітелію та моторики по усій довжині травної трубки [20].

Описаний процес може бути одним із механізмів розвитку товстокишкового дисбіозу при ХП. При високих ступенях він також сприяє ендотоксемії через порушення проникності кишкової стінки вірулентною мікрофлорою. Критеріями вірулентності є патогенність (здатність викликати розвиток хворобливого стану), інфективність (здатність колонізувати та проникати у тканину ураженого органу), токсичність (здатність виробляти токсичні речовини).

Дисбактеріоз товстої кишки реєструється у 90-100% випадків у хворих на атеросклероз, артеріальну гіпертензію, злоскісні пухлини, артрит, сечокам'яну хворобу, подагру, бронхіальну астму, які можуть супроводжувати перебіг ХП.

Вважається, що мікробіоценоз товстої кишки виникає під впливом стресу, за відсутності правильної імунної відповіді (внаслідок різних причин), при незбалансованому за складом нутрієнтів харчуванні, дефіциті харчових волокон, різкій зміні раціону та режиму харчування, після хіміотерапії, лікування гормонами, цитостатиками, антибіотиками, а також внаслідок порушень біоритмів.

Існує декілька класифікацій дисбіозу товстої кишки: за етіологією, видом мікроорганізмів (стафілококовий, протейний, дріжджовий, змішаний), за ступенем компенсації (компенсований, субкомпенсований, декомпенсований). Розрізняють латентну форму (без чітких клінічних проявів), локальну (з появою місцевих запальних вогнищ), генералізовану (з бактеріємією або сепсисом). Найбільш розповсюдженою є класифікація, заснована на клінічних та мікробіологічних дослідженнях із виділенням 4 ступенів дисбіозу товстої кишки.

**I ступінь** характеризується зниженням апетиту, метеоризмом, нестійкістю дефекації, нерівномірним забарвленням калових мас. За даними мікробіологічного дослідження відзначається зниження біфідо-, лактофлори та бактероїдів до  $10^8$ - $10^7$  КОЕ/г; знижується кількість кишкової палички з нормальною ферментативною активністю до  $10^6$  КОЕ/г; характерний рівень умовно-патогенних ентеробактерій, золотистого стафілококу, грибів роду *Candida* до  $10^3$  КОЕ/г.

Симптоматика **II ступеня** проявляється болем у животі, відрижкою, печією, почуттям розпирання шлунка після прийому їди, метеоризмом, помірною діареєю, гіповітамінозом та шкірними алергічними реакціями. При проведенні

мікробіологічного дослідження знижується загальна кількість головних представників кишкової мікрофлори до  $10^5$  КОЕ/г; збільшується кількість лактозонегативної кишкової палички до  $10^4$ - $10^5$  КОЕ/г на тлі зменшення нормобіоти; підвищується кількість умовно-патогенних ентеробактерій, золотистого стафілококу, грибів роду *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г.

Для **III ступеня** характерним є посилення симптомів шлунково-кишкової диспепсії, поява трофічних розладів, зниження загальної кількості головних представників кишкової мікрофлори до  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/г, підвищення рівня умовно-патогенних ентеробактерій, золотистого стафілококу, грибів роду *Candida* до  $10^5$ - $10^8$  КОЕ/г.

**IV ступінь** характеризується порушеннями загального стану, вираженими симптомами інтоксикації, генералізацією процесу, схудненням до кахексії, патологічними домішками в калі. Мікробіологічні дослідження засвідчують відсутність анаеробної мікрофлори, ешерихій з нормальною ферментативною активністю, відзначається значне переважання умовно-патогенних ентеробактерій, золотистого стафілококу, грибів роду *Candida* більше за  $10^8$  КОЕ/г.

Вказані зміни мікробіоценозу тонкої та товстої кишки при ХП викликають метаболічні, імунні, морфологічні зміни, у тому числі слизової оболонки ШКТ та психологічні розлади, що може визначитися дією нейротрансмітерів бактеріального походження. При цьому бактерії набувають складної плазмідної резистентності, що призводить до тяжкої ендотоксемії, прогресування трофологічного синдрому із вираженим зниженням вмісту кальцію, фосфору, магнію, калію, міді, цинку, заліза в сироватці крові до рівня нижньої межі норми [21].

При декомпенсованому дисбіозі з'являються абдомінальний біль, відрижка, печія, діарея, шкірні прояви алергії, симптоми загальної інтоксикації, можлива бактеріємія (а при тяжкому ускладненому перебігу – септицемія з летальністю). Такий процес потребує застосування не тільки медикаментозної, але й немедикаментозної корекції (корекції психологічного стану пацієнта).

Таким чином, при ХП ми можемо зустрітися з тонкокишечним і товстокишечним дисбіозом вторинного походження через основне захворювання і, навпаки, дисбіоз може сприяти формуванню і прогресуванню ХП. СНБР є негативним фактором перебігу ХП, оскільки може значно обтяжувати його через участь у формуванні та прогресуванні трофологічного синдрому за рахунок інтестинального дисбіозу, який може бути дефектним і характеризуватися зниженням загальної кількості корисних бактеріальних видів/штамів (однією з причин може бути дефіцит травних ферментів при ХП). Ферментний дисбіоз асоціюється із СНБР у тонкій кишці [22].

Частіше за все ферментний, гнильний та грибовий дисбіоз і дисбіоз, асоційований із порушенням або втратою толерантності імунної системи до інтестинальної мікробіоти, характеризується порушенням екосистеми кишки, зменшенням кількості пробіотичних бактерій, збільшенням кількості потенційних патогенів і запаленням стінки кишки, погіршуючи клініку ХП і його перебіг. Крім того, гнильний дисбіоз перебігає з утворенням аміаку, амінів і фенолів, а вони можуть стати причиною появи позакишкових симптомів інтоксикаційного походження та вплинути на стан усього організму завдяки проявам інтоксикаційного синдрому. Грибовий дисбіоз характеризується надмірним розвитком грибів роду *Candida* та інших у кишковому вмісті, алергічними реакціями. Лікувальний процес при цьому ускладнюється завдяки поліпрагмазії, можливості розвитку медикаментозної алергії через використання протигрибкових препаратів, що у свою чергу ускладнює перебіг і прогноз основного захворювання, яким є ХП.

Важливими складовими, які сприяють формуванню дисбіозу при ХП, є не тільки кишкова мікрофлора, але й слизова оболонка гастроінтестинального тракту, її бар'єрна захисна система, мікроциркуляторні порушення, імунна та нейроендокринна система на місцевому рівні, що можуть включатися у реакцію на хронічне запалення, ініційоване панкреатитом, і підвищувати проникність кишечника.

Нервова система безумовно має вплив на формування порушень імунної та бактеріальної функції кишечника як безпосередньо, так і опосередковано. Непрямі ефекти реалізуються завдяки стрес-індукованим порушенням у мікробному середовищі, включаючи гастроінтестинальну активність, зміни кишкової секреції. Прямі ефекти здійснюються завдяки різним сигнальним молекулам, які потрапляють у порожнину кишечника з епітеліальних клітин, що має значення у функціонуванні вісі «кишечник – головний мозок» та у розвитку гастроінтестинальних розладів при захворюваннях ПЗ.

Усе викладене вказує на те, що дисбіоз при ХП є синдромом, який при III та IV ступенях значно обтяжує перебіг основного захворювання, тому виникає необхідність у підтримці рівноваги у співвідношеннях мікробіоти на еубіотичному рівні у таких пацієнтів.

# Актуальні питання сучасної гастроентерології

**Наприкінці вересня в місті Дніпро відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень». Інститут гастроентерології організував конференцію в режимі онлайн, що дає змогу в цей непростий період не втратити якості знань і підготовки лікарів. Відбулося цікаве спілкування та була проведена плідна робота з дотриманням усіх протиепідемічних заходів.**



Розпочалася конференція з доповіді директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктора медичних наук, професора Юрія Мироновича Степанова «Шлунково-кишкові гепатобілярні та панкреатичні прояви COVID-19». Рецептором вірусу SARS-CoV-2 є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2), який, окрім епітеліоцитів дихальних шляхів, високо експресується в епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що пояснює зв'язок ШКТ і SARS-CoV-2. Ступінь впливу SARS-CoV-2 наразі активно вивчається. Зареєстровано безліч шлунково-кишкових проявів COVID-19: діарея, нудота, блювання, біль у животі. Дослідження китайських учених доводять, що РНК SARS-CoV-2 знаходять у калі 83,3% пацієнтів із легкою інфекцією. Ці дані мають значення в дослідженні фекально-орального шляху передачі. Абдомінальні прояви з'являються саме за рахунок наявності у ШКТ рецепторів АПФ-2, що створює потенціал для реплікації вірусу, а також завдяки прямому ушкодженню внаслідок запальних реакцій. Інфікування ентероцитів спричиняє мальабсорбцію, посилення кишкової секреції та діареї (Н. Zhang et al., 2020). У деяких випадках абдомінальна симптоматика при COVID-19 може бути навіть за відсутності респіраторних проявів. Ураження печінки прямопропорційно корелює з тяжкістю перебігу захворювання. Перед початком лікування абдомінальних проявів потрібно виключити іншу інфекційну етіологію, наприклад, аналіз на токсин *Clostridium difficile* та панель шлунково-кишкових патогенів.

Наступна тема, з якою виступив професор, стосувалася подолання больового синдрому при функціональній диспепсії. Передусім причини функціональної диспепсії гетерогенні: психоемоційні чинники, спадкові фактори, інфекція *Helicobacter pylori*, спосіб життя та характер харчування. На сьогодні в чинних Римських критеріях IV (2016) функціональну диспепсію розподілено на такі форми, як постпрандіальний дистрес-синдром та епігастральний больовий синдром. Залежно від форми в лікуванні застосовують прокінетичні чи спазмолітичні препарати, іноді варто додавати інгібітори протонної помпи (ІПП). Ідеальний спазмолітик для лікування спазмів ШКТ має діяти в зоні проблеми, ефективно знімати спазм, не спричиняти атонії кишечника, не повинен мати системної дії, а також має бути безпечним. У клінічних дослідженнях доведено, що застосування мебеверину зберігає нормальну перистальтику кишечника при усуненні гіпермоторики, одночасно зумовлюючи розслаблення спазмованої кишки та запобігаючи розвитку гіпотензії, особливо в пацієнтів із запорами.



Доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач (м. Київ) розповів про ефективність рифаксиміну в лікуванні абдомінального болю при синдромі подразненого кишечника (СПК). Серед дорослої популяції на СПК страждає 10-15% населення; захворювання найчастіше набуває хронічного перебігу серед гастропатологій.

На жаль, етіологія СПК й досі невідома, тому лікування здійснюється залежно від домінуючого симптому. При вздутті живота застосовують дієту з обмеженням ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів (FODMAP), пробіотики та рифаксимін. Якщо переважають абдомінальний біль і дискомфорт, перевагу віддають спазмолітикам, рифаксиміну, трициклічним

антидепресантам (ТЦА), елюксадоліну, алосетрону, кишковим секретогенам; при порушенні випорожнень у бік діареї – спазмолітикам, лопераміді, ТЦА, рифаксиміну, елюксадоліну, алосетрону; в бік запорів – псиліуму, осмотичним проносним, кишковим секретогенам. Майже при всіх формах застосовується рифаксимін, який є селективним кишечним антибіотиком із еубіотичними властивостями; механізм його впливу на зменшення абдомінального болю у хворих на СПК без запору може бути пов'язаний із модифікувальним впливом на кишкову мікробіоту.



Професор Андрій Едуардович Дорофєєв (кафедра терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ) презентував доповідь «Неспецифічний виразковий коліт (НВК) і дивертикулярна хвороба: схожість патогенезу й особливості терапії». Варто зазначити, що у світі спостерігається

зростання частоти захворювань кишечника. Пацієнти не завжди швидко мають остаточний діагноз, часто потребують постійного прийому препаратів, іноді спостерігаються ускладнення. Зміни зовнішнього середовища є ключовим фактором патогенезу та можуть впливати на імунну відповідь, запальні процеси, зміну геному й мікробіоту. Останнім часом (завдяки проведеним дослідженням) покращилося розуміння патогенезу гастропатологій. Фактори ризику реалізуються через порушення слизового бар'єра (мультифункціональної системи, що складається з кишкової мікробіоти, її метаболітів, сигнальних молекул, рецепторного апарату клітин кишкового епітелію), а також структури й активності місцевого імунітету, стінки кишечника із синтезом слизу й інших компонентів. У багатьох пацієнтів розвивається декілька патологій ШКТ одночасно. Що стосується НВК і дивертикулярної хвороби, то в обох випадках спостерігається зміна кишкової мікробіоти, що поєднує ці дві нозологічні одиниці. При НВК відбуваються зміна кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори, синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР), зміни метаболічної активності кишкової мікрофлори. Цілі лікування НВК полягають в індукції ремісії, підтриманні ремісії без глюкокортикоїдів (ГК), профілактиці ускладнень і раку кишечника, запобіганні операціям, покращенні якості життя.

Згідно із сучасними рекомендаціями, біологічна терапія вже може використовуватись як протизапальний агент при середньотяжких формах НВК (рис. 1); це відображено в сучасних українських протоколах, які були переглянуті 2019 року (в нас є сучасні імунобіологічні препарати: адалімумаб, інфліксімаб, ведолізумаб). Рекомендується призначення інгібіторів фактора некрозу пухлини чи ведолізумабу пацієнтам, рефрактерним до системних ГК та/або імуносупресорів. Для лікування дисбіозу застосовують антибіотики, пробіотики, пребіотики, фекальну трансплантацію. Серед антибіотиків віддають перевагу топічним, як-от рифаксимін. Щодо дивертикулярної хвороби, то епідеміологічні дослідження показали зворотну залежність між кількістю дивертикулярних захворювань і вмістом клітковини в раціоні харчування. Лікують цю патологію зазвичай терапевти, гастроентерологи та сімейні лікарі, адже в 65-90% випадків вона має безсимптомний характер (рис. 2).

Цілі лікування дивертикулярної хвороби полягають у усуненні симптомів (абдомінальні болі, метеоризм, порушення ритму дефекації) та запобіганні

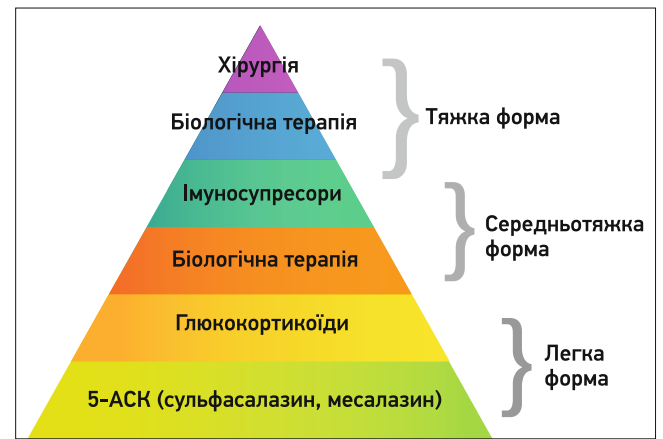


Рис. 1. Базове лікування НВК

Примітка: 5-АСК – 5-аміносаліцилова кислота.

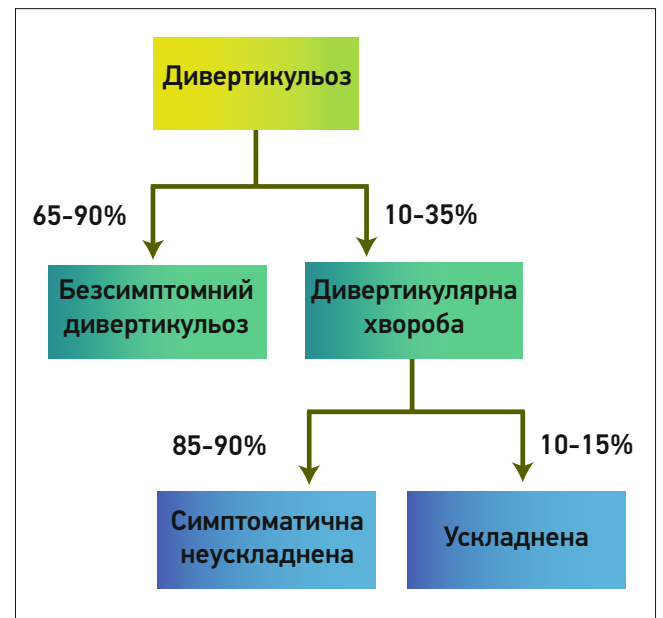


Рис. 2. Перебіг дивертикулярної хвороби

розвитку ускладнень. Рекомендовано збільшити кількість клітковини в раціоні. За допомогою досліджень підтверджено, що ефективність лікування підвищується при додаванні рифаксиміну. Топічний антибіотик доцільно використовувати завдяки відсутності резистентності при повторних курсах і тривалому застосуванні, що важливо для профілактики й лікування дивертикуліту. Отже, НВК і дивертикулярна хвороба мають схожі механізми патогенезу. Сучасні схеми лікування таких хворих включають протизапальну терапію та препарати для корекції дисбіозу.

Проведення конференції в режимі онлайн дає змогу також запрошувати іноземних спеціалістів на українські конгреси. Атсумаса Коморі (м. Нагасаки, Японія) доповів про чинні рекомендації щодо холестатичних захворювань печінки. Первинний біліарний холангіт (ПБХ) розвивається внаслідок звуження чи розширення протоків, утворення гранульом або розвитку деструктивного холангіту. Захворювання поширеніше серед жінок середнього віку. Тяжчий перебіг у молодих пацієнтів до 35 років – виживаність без трансплантації печінки значно менша. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) – ексклюзивна терапія першої лінії незалежно від тяжкості захворювання. Препаратами другої лінії є обетихолева кислота, фібрати тощо. Під час терапії ПБХ варто робити оцінку клінічної відповіді на лікування через 12 міс. Оцінюються лабораторні показники: білірубін, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза чи аспартатамінотрансфераза (АСТ). Якщо через рік немає відповіді на лікування, тоді додаються препарати другої лінії. Відповідь на лікування УДХК є прямим прогностичним фактором для перебігу хвороби. Що менша відповідь, то менша ймовірність виживаності без трансплантації. Що стосується первинного склерозувального холангіту (ПСХ), то спільним із ПБХ є термінальна стадія захворювання – холестатичний цироз. Відмінним між цими двома захворюваннями є ураження жовчних протоків різного калібру (малих для ПБХ і великих для ПСХ).

Також відмінністю є те, що УДХК у низьких дозуваннях є незамінною для всіх пацієнтів із ПБХ, але ефективна лише для деяких пацієнтів із ПСХ, які дають відповідь.

**Професор О.О. Бондаренко** розкрила тему «Синдром надлишкового бактеріального росту в умовах панкреатичної недостатності». Первинна екзокринна панкреатична недостатність (ЕПН) розвивається при гострому/хронічному панкреатиті (ХП), муковісцидозі, раку підшлункової залози (ПЗ), цукровому діабеті, панкреатектомії / резекції ПЗ; вторинний прояв ЕПН – при гастроектомії, целиації, запальних захворюваннях кишечника, зрідка – при синдромі Золлінгера – Еллісона, СНБР, цукровому діабеті. У нормі при надходженні жирів у дванадцятипалу кишку (ДПК) вони розщеплюються панкреатичною ліпазою. Продукти розпаду жирів повністю всмоктуються в тонкій кишці. В умовах панкреатичної недостатності частка жирів не розщеплюється й у незмінному вигляді проходить у товсту кишку, що спричиняє надлишковий бактеріальний ріст, тобто при порушенні травлення жирів і білків у тонкій кишці вони потрапляють у товсту, розмножується умовно-патогенна й патогенна флора, що зумовлює неспроможність ілеоцекального клапана, закид у тонку кишку товстокишкової мікрофлори, розмноження коїтрої в тонкій кишці й називають СНБР. Клінічно проявляється метеоризмом, нестійкими випороженнями зі схильністю до діареї, ліентореєю, стеатореєю, болями в животі, а також загальними симптомами: ознаки дефіциту жиророзчинних вітамінів, ціанкобаламіну, фолевої кислоти, заліза, також можуть бути присутні невротики розлади (слабкість, тривожність, запаморочення). Абдомінальні симптоми СНБР дуже схожі на такі при ХП. Постає запитання: що ж є першою причиною ЕПН? Патологічне хибне коло СНБР полягає в тому, що дефіцит панкреатичних ферментів спричиняє СНБР, унаслідок чого відбувається інактивація ліпази. Основні терапевтичні підходи: антибактеріальна терапія (рифаксимін), адекватна ферментна терапія (панкреатин), усунення дуоденальної гіпертензії (меберверину гідрохлорид).

Ще одна доповідь, з якою виступив **професор С.М. Ткач**, стосувалася сучасних підходів до ведення хворих на диспепсію в Україні. Диспепсію слід трактувати і як синдром (вторинна диспепсія), і як самостійну нозологічну одиницю (функціональна диспепсія). Як попередній діагноз у необстеженого первинного пацієнта варто використовувати термін «необстежена диспепсія», а після дообстеження встановлюється вторинна диспепсія (30-40%) або функціональна (60-70%). Вторинна диспепсія діагностується в пацієнтів з органічними, системними чи метаболічними порушеннями, що можуть бути ідентифіковані при проведенні езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС) та ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини, а також шляхом лабораторної діагностики. *Helicobacter pylori*-асоційована диспепсія, згідно з Кіотським глобальним консенсусом, розглядається як підгрупа вторинної диспепсії, симптоми котрої протягом 6-12 міс зникають або значно поліпшуються після ерадикаційної терапії. Функціональна диспепсія, що є самостійною нозологічною формою, діагностується в пацієнтів із наявністю одного чи більше симптомів, як-от відчуття переповнення шлунка після прийому їжі, швидка насичуваність, епігастральний біль або печіння, котрі неможливо пояснити стандартними клінічними обстеженнями. У хворих на диспепсію віком понад 50 років або за наявності тривожних симптомів (т. зв. червоних прапорців) для виключення неоплазії верхніх відділів ШКТ та іншої органічної патології рекомендоване проведення ЕФГДС (умовна рекомендація, докази помірної якості). У хворих на диспепсію віком до 50 років і відсутністю симптомів тривоги рекомендується проведення неінвазивного тесту на *Helicobacter pylori* (<sup>13</sup>C-сечовий дихальний тест або визначення фекального антигена *Helicobacter pylori*) й ерадикаційної терапії в разі позитивних результатів (сильна рекомендація, докази високої якості). *Helicobacter pylori*-негативним хворим на диспепсію віком до 50 років за відсутності симптомів тривоги рекомендується емпірична терапія ІПП або призначення комбінації ІПП і прокінетика (сильна рекомендація, докази високої якості).



**Доктор медичних наук, професор Володимир Микитович Клименко (м. Запоріжжя)** виступив із доповіддю «Хронічний панкреатит: збалансованість етапного терапевтичного та хірургічного лікування на основі нової клінічної класифікації». Сучасне визначення ХП: доброякісне запальне захворювання ПЗ, прогресивні фіброзно-дегенеративні зміни в ПЗ незворотного характеру, тяжкі порушення екзо- й ендокринної функції ПЗ, виражені клініко-анатомічні зміни ПЗ. Серед оперованих 153 хворих (82,4% – чоловіки) переважає алкогольний ХП (77,1%), біліарний генез (7,2%). У патогенезі алкогольного та біліарного ХП провідну роль відіграє панкреатична протокова гіпертензія з розширенням вірсунгової протоки.

Своєчасне усунення панкреатичної протокової гіпертензії вирішує основні проблеми ХП. У лікуванні ХП важливо враховувати функціональну складову ПЗ при плануванні консервативного та хірургічного лікування. Лікар має створити умови для збереження власної продуктивної секреції ПЗ та розуміти небезпеку появи панкреатичної протокової гіпертензії задля уникнення розвитку ускладнень перебігу ХП і декомпенсованого стану хворого (тяжкий больовий синдром, екзокринна недостатність, панкреатогенний діабет). Найчастіше саме таких хворих скеровують на хірургічне лікування. У всіх пацієнтів, які потребують хірургічного лікування, відзначається тяжкий ступінь панкреатичної протокової гіпертензії. Об'єктивно спостерігаються розширення вірсунгової протоки в 3-5 разів (до 10-15 мм), стенози, стриктури, конкременти вірсунгової протоки – кальциноз паренхіми ПЗ, утворення ретенціальних і псевдокіст, «псевдотумор» головки ПЗ. Фактори, що зумовлюють таку клінічну картину: тяжкий больовий синдром (нерідко вкрай тяжкий), обструктивний стеноз ДПК, механічна жовтяниця, портальна гіпертензія, панкреатичні свищі (внутрішні, зовнішні), екзокринна недостатність тяжкого ступеня (80-100%), панкреатогенний діабет (40-50%). Саме тому варто вчасно помічати початкові прояви ускладненого перебігу ХП, коли хірургічне лікування буде найефективнішим. Доповідач запропонував схему паренхімозберігальної операції у хворих на ХП: повздовжня тотальна панкреатівірсунгодуоденопапілотомія з ізольованим панкреатикоєнодуоденоанастомозом. У всіх оперованих із субкомпенсованим типом ХП спостерігався хороший результат: якість життя відповідала якості життя здорових людей. Представлена органозберігальна операція залишає незмінним функціональний резерв ПЗ, створює умови для фізіологічного направлення соку ПЗ і жовчі в ДПК, сприяє нормалізації травлення та має домінувати у хворих на ХП із панкреатичною протоковою гіпертензією.

**Гастроентеролог Дорота Васильовна Чопник (м. Вроцлав, Польща)** розповіла про використання прокінетиків при функціональних розладах ШКТ. Для початку розглянемо таку патологію, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Етіологічні фактори: порушений кліренс стравоходу (розлади моторики стравоходу, порушення моторики тіла шлунка), слабка нейтралізаційна здатність слини (низька концентрація бікарбонатів, знижена секреція залоз стравоходу), ураження слизової стравоходу, порушення роботи кардіального відділу шлунка (зниження тонуусу нижнього сфінктера стравоходу, порушення його релаксації, зниження тиску однієї з ніжок діафрагми, грижа стравохідного отвору діафрагми). Також із боку шлунка розвиток ГЕРХ можуть спричинити такі фактори, як надмірна секреція, інфікування *Helicobacter pylori*, наявність пепсину, порушення випороження шлунка, дуоденогастральний рефлюкс. Якщо проаналізувати всі етіологічні чинники, можна побачити, що домінують функціональні розлади стравоходу, шлунка та ДПК, меншою мірою – надмірна секреція шлункового соку. Функціональна складова розвитку є спільною для ГЕРХ, СПК і функціональної диспепсії. Ідеальна схема лікування – покращення моторики стравоходу, шлунка, ДПК (прокінетики), зменшення виділення кислоти (ІПП, Н<sub>2</sub>-блокатори), захисна дія (для стравоходу – гіалуронова кислота з хондроїтинсульфатом; альгінати, алкіни). Прокінетики відомі вже давно, але часто мають побічні дії. Домперидон не зареєстрований у Польщі, оскільки має аритмогенну дію. Метоклопрамід у різних

вікових групах може провокувати неврологічні розлади та гормональні порушення, тому потрібно бути обережним із його застосуванням (тільки за нудоти та блювання тривалістю до 5 днів). Цизаприд також має аритмогенну дію, тому застосовується лише після повного обстеження в кардіолога. Натомість ліки нового покоління стають надією на майбутнє лікування ГЕРХ. Наразі таким препаратом є ітоприд, який має подвійний механізм дії: блокує вивільнення дофаміну, інгібує секрецію холінестерази, завдяки чому сприяє підтриманню оптимального рівня ацетилхоліну та функціонуванню непом'ягчених м'язів ШКТ. Для досягнення терапевтичного ефекту при ГЕРХ застосовують ІПП у комплексі з прокінетиками.



**Доктор медичних наук, професор Володимир Володимирович Чернявський (кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця)** розкрив тему «Тривала терапія ІПП чи фундоплікація: що обрати при ГЕРХ?». Це питання залишається відкритим, адже після 4-12 тиж медикamentозного лікування ГЕРХ симптоми часто рецидивують одразу після закінчення курсу, при цьому майже у 80% пацієнтів через 6-12 міс виявляється езофагіт. Підтримувальне протирецидивне лікування необхідне завжди при ерозивній ГЕРХ і в більшості випадків – при неерозивній.

При неерозивній формі ГЕРХ можливе використання препаратів на вимогу, що не дуже обтяжує пацієнта. При ерозивному рефлюкс-езофагіті в рекомендаціях із 2003 по 2017 рік зазначається, що потрібне постійне тривале застосування ІПП з титруванням дози до найменшої, котра забезпечує контроль симптомів. З огляду на те що антирефлюксна операція й терапія ІПП мають приблизно однакову ефективність у пацієнтів з езофагеальним синдромом ГЕРХ, терапія ІПП рекомендується як початкове лікування через більшу безпеку (рівень доказовості А). Коли пацієнт з езофагеальним синдромом ГЕРХ відповідає на кислотознижувальне лікування, але не переносить його, антирефлюксну операцію варто рекомендувати як альтернативне лікування. Отже, хірургічне лікування не буде ефективним, якщо не допомагають ІПП при рефрактерній ГЕРХ. Якщо ефективність майже однакова, то потрібна визначеність, кому з пацієнтів рекомендувати терапію, а кому – хірургію. Аналізуючи кожен випадок, ми маємо над тими мішенями, на які можна вплинути. Терапевтичні мішені – функціональні порушення: секреція соляної кислоти шлунком, тонуус нижнього стравохідного сфінктера, уповільнена евакуація зі шлунка. Хірургічні мішені – анатомічні порушення: кила стравохідного отвору діафрагми, вкорочений стравохід. Відносними показаннями до хірургічного лікування є побічні ефекти медикamentозної терапії, труднощі дотримання режиму прийому препаратів, незацікавленість пацієнта в консервативному лікуванні, бажання припинити постійний прийом ліків. Абсолютними показаннями до оперативного втручання є симптоматика, асоційована з великою діафрагмальною килою, регургітація, ларингофарингеальний рефлюкс, патологічний кислий рефлюкс на максимальній дозі ІПП, кореляція симптомів із некіслотним рефлюксом на максимальній дозі ІПП. Операція є доволі складною й залежить від досвіду хірурга, адже шлунково-стравохідне з'єднання – комплексне та динамічне утворення; важливо врахувати всі його особливості. Отже, рішення щодо виду лікування приймається індивідуально. Хірургію завжди слід розглядати як альтернативу позитивному прийому ІПП, у разі анатомічних аномалій хірургічне втручання є етіотропним при ГЕРХ. Ключ до припинення прийому ІПП полягає в модифікації способу життя та харчування.

На завершення Олександра Валерійовича Зелениука нагородили за найкращу доповідь на постерній сесії на тему «Діагностика та хірургічна корекція позапечінокового холестаза при холелітазі». Друге й третє місце присуджені лікарю Василю Івановичу Гризі з міста Ужгород і співробітниці Інституту гастроентерології Ларисі Вікторівні Демешкіній.



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



НОЛЬПАЗА®

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

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

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

Регистрационные свидетельства:

Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018,

40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 28.09.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.

2. Инструкция по применению препарата.

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

За подробной информацией обращайтесь:

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



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

**О.А. Бондаренко** д. мед. н., профессор, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого;  
**А.Н. Агибалов**, к. мед. н., врач-гастроэнтеролог, многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье; **Е.А. Дядык**, **А.А. Стещенко**

# Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией: от понимания механизмов развития к стратегии профилактики и лечения

## Риски кратковременного применения нестероидных противовоспалительных препаратов

**Сегодня нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) активно используются в клинической практике и повседневной жизни для лечения множества заболеваний. Ежедневно в мире около 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В последнее время отмечается тенденция к увеличению потребления НПВП в 2-3 раза каждые 10 лет. Более 300 млн человек в год принимают НПВП, при этом лишь треть из них делают это по назначению врача [3, 16].**

Спектр фармакологических эффектов этих лекарств достаточно широкий: блокада циклооксигеназы (ЦОГ)-2, снижение синтеза важнейшего медиатора воспаления простагландина E2, опосредованное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, нейромедиаторов, подавление активации металлопротеиназ, NO-синтазы, дифференциации и активации остеокластов, что позволяет рассматривать НПВП как универсальное патогенетическое обезболивающее и противовоспалительное средство [3].

Однако применение НПВП с анальгетической, противовоспалительной, антипиретической целями нередко может сопровождаться развитием неблагоприятных явлений. Наиболее известным из них является НПВП-гастропатия, которая объединяет комплекс желудочных проявлений (диспепсия, эрозии, язвы, осложнения), возникающих под воздействием НПВП и имеющих определенную клинико-эндоскопическую характеристику — повреждение слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), с развитием эрозий и язв. Важно также отметить, что частота развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не зависит от способа введения НПВП (парентеральный, пероральный, ректальный или накожный), поскольку действие лекарственного препарата в организме носит системный характер [14, 16].

Кроме того, НПВП-гастропатия представляет реальную опасность, поскольку может осложниться угрожающими жизни состояниями, такими как кровотечение или перфорация [8, 15, 28].

Вероятность подобных нежелательных явлений у пациентов, регулярно принимающих НПВП, более чем в 4 раза выше, чем в популяции, — 0,5-1 случай на 100 больных в течение года. Пациенты, получающие НПВП, умирают из-за осложнений со стороны ЖКТ в 2-3 раза чаще по сравнению с людьми, не принимающими препараты этой группы [9, 32].

Сегодня в развитых странах в связи со снижением частоты ассоциированных с *Helicobacter pylori* язв именно НПВП рассматриваются как основная причина развития желудочно-кишечных кровотечений [18, 30].

### Клинические варианты НПВП-гастропатий

НПВП-индуцированная гастропатия может протекать в нескольких клинических формах: в виде субъективных симптомов со стороны ЖКТ (желудочной диспепсии), гастрита, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и ДПК, в том числе острых язв, кровотечений из эрозий и язв желудка и ДПК, реже — перфорации. Среди больных, регулярно принимающих НПВП, диспепсия возникает у 20-40%,

при этом около 10% больных прерывают прием НПВП из-за развития неприятных симптомов со стороны ЖКТ [4].

Патогенез диспепсии в большей степени связан с контактным воздействием НПВП на мембраны эпителиоцитов, приводящим к обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку, с последующим снижением pH в подслизистом слое и стимуляцией болевых рецепторов, а также способностью НПВП ускорять или замедлять моторику ЖКТ. Диспепсию способны вызывать все НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Однако при приеме селективных НПВП она возникает реже, чем при приеме неселективных, и чаще отмечается у пациентов с наличием язвы в анамнезе или принимающих высокие дозы НПВП [6]. Практически в 100% случаев прием НПВП приводит к развитию эндоскопических признаков острого гастрита в течение 1 недели после начала лечения [2].

Между тем очень часто при НПВП-гастропатиях отсутствует субъективная симптоматика, приблизительно в 70% случаев возможно развитие так называемых немых язв, которые могут манифестировать перфорацией или тяжелым гастродуоденальным кровотечением. Отсутствие симптомов у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ обусловлено, с одной стороны, торможением биосинтеза простагландинов — медиаторов боли и воспаления, с другой — сугубо субъективными факторами, состоящими не в истинном отсутствии жалоб, а в том, что они беспокоят пациента больше, нежели возникшие проявления со стороны ЖКТ [5].

Поэтому эндоскопическое исследование является единственным своевременным и точным методом диагностики НПВП-гастропатии. Выявление эрозий и язв слизистой оболочки желудка и/или ДПК, в том числе бессимптомных, имеет важное клиническое значение. Ведь источником большей части опасных желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) становятся именно язвы и множественные эрозии. Кроме того, механизмы развития НПВП-индуцированных эрозий, язв и ЖКК, по сути, едины. Это позволяет рассматривать изменения ЖКТ, выявленные во время эндоскопии, как определенный маркер более опасной патологии [22].

Так, из 6431 обследованных пациентов язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 383 (5,9%), в том числе язвы желудка — у 262 (4,0%), язвы ДПК — у 84 (1,3%), сочетание язв желудка и ДПК — у 34 (0,5%), язвы гастроэнтероанастомоза — у 3 (0,04%). Множественные эрозии определялись у 266 (4,1%) пациентов, единичные — у 1042 (16,2%) [20].

Кроме того, в отличие от классической язвенной болезни, к характерным особенностям НПВП-гастропатии относят

рецидивирующий характер течения; дебют клинической (или часто только эндоскопической картины), в основном, в первые 1-3 мес. от начала приема НПВП; внезапное развитие поражения ЖКТ, которое может быть спрогнозировано только по совокупности факторов риска.

Механизмы возникновения таких побочных эффектов общеизвестны и обусловлены ulcerогенным действием НПВП на слизистую оболочку ЖКТ. При этом независимо от локализации эрозивно-язвенного поражения возможны два варианта влияния препарата. Первый — непосредственное повреждение слизистой оболочки во время всасывания НПВП (что справедливо и в отношении АСК и ее производных). Второй — повреждение, связанное с ингибированием циклооксигеназы — ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов. Кроме того, возможно повторное попадание активных метаболитов НПВП с желчью в результате печеночной экскреции в ДПК и желудок при дуоденогастральном рефлюксе.

Именно ингибирование ЦОГ-2-индуктивной изоформы (которая в норме в большинстве тканей отсутствует) рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активности. Это связано с тем, что ее экспрессия и активность проявляются локально под действием воспалительных стимулов (митогены, цитокины, фактор роста), приводя к повышению уровня провоспалительных веществ как в месте воспаления, так и системно после контакта с инфекцией. Ингибирование конститутивной изоформы ЦОГ 1 создает дефицит простаглицлина I2, ухудшая кровоток в стенке желудка, а снижение синтеза простагландина E2 ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии и способствует ulcerогенезу [5].

Закономерность развития неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приема НПВП, отмечается во всех отделах ЖКТ, но чаще всего выражена в участках гастродуоденальной зоны и прежде всего в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагландинов. Известно, что побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов, принимающих эти лекарственные средства. Объяснение данного феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ, ведущими из которых являются:

- 1) возраст старше 65 лет;
- 2) язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе;
- 3) высокие дозы НПВП;



О.А. Бондаренко



А.Н. Агибалов

4) одновременный прием нескольких НПВП или комбинации НПВП с АСК или другим антиагрегантом;

5) сопутствующая терапия глюкокортикоидными гормонами;

6) продолжительность терапии;

7) заболевание, требующее длительного приема НПВП;

8) наличие *H. pylori*;

9) женский пол [17].

При этом при стратификации факторов риска пациентов можно разделить на 3 группы:

1) пациенты с высокой степенью риска — имеющие осложнения язвенной болезни в анамнезе, особенно недавние, а также 3 и более факторов риска;

2) пациенты со средней/умеренной степенью риска — 1-2 фактора риска;

3) пациенты с низкой степенью риска — отсутствие факторов риска [11].

Американская коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) к факторам риска дополнительно относит: начальный период приема НПВП (первые 1-2 недели), прием препаратов натошак (до еды), употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [23].

Длительное время в развитии НПВП-гастропатии неоднозначно трактовалась возможная роль инфекции *H. pylori*. Согласно данным метаанализа рандомизированных исследований [13], положениям Маастрихтских консенсусов, в том числе и Маастрихтского соглашения V, инфекция *H. pylori* и прием НПВП признаны независимыми факторами риска развития гастродуоденальных язв и язвенных кровотечений [25]. При этом риск развития гастродуоденальной язвы при сочетании влияния НПВП и *H. pylori* возрастает в 6,1 раза, а риск развития язвенных кровотечений — в 6,13 раза по сравнению с изолированным влиянием (4,85 и 1,79 раза соответственно) [34]. Сегодня в отношении инфекции *H. pylori* и приема НПВП необходимо руководствоваться приведенными ниже международными утверждениями и рекомендациями [24, 25].

Продолжение на стр. 30.

О.А. Бондаренко д. мед. н., профессор, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого;  
А.Н. Агибалов, к. мед. н., врач-гастроэнтеролог, многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье; Е.А. Дядык, А.А. Стещенко

# Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией: от понимания механизмов развития к стратегии профилактики и лечения

Продолжение. Начало на стр. 29.

1. Инфекция *H. Pylori* ассоциирована с увеличением риска неосложненных или осложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

2. Эрадикация снижает риск развития осложненных или неосложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

3. Эрадикация *H. pylori* оказывает благоприятное воздействие перед началом приема НПВП и абсолютно показана пациентам с язвенной болезнью в анамнезе.

4. Эрадикация *H. pylori* не снижает частоту возникновения язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП в течение длительного времени. В этом случае, помимо эрадикации, показан длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП).

5. Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, принимающим АСК, показано проведение тестов на *H. pylori*. По результатам долгосрочного наблюдения, после эрадикации частота язвенных кровотечений у таких пациентов низкая даже при отсутствии гастропротективного лечения [21].

В 2009 г. было опубликовано Канадское национальное руководство по профилактике НПВП-гастропатии, включившее достижения в этой области и положения международных согласительных документов [31]. Ряд положений и алгоритм профилактики гастропатии, предложенный в этом консенсусе, представлены ниже.

- Традиционные НПВП и АСК увеличивают частоту кровотечений и других осложнений со стороны ЖКТ.

- Увеличение частоты осложнений наблюдается при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, но реже, чем при приеме традиционных. Риск ЖКК возрастает, если пациенту, получающему лечение традиционным НПВП или селективным ингибитором ЦОГ-2, назначить АСК.

- При дополнительном назначении к АСК клопидогрела риск ЖКК возрастает; в случае использования НПВП и/или АСК риск ЖКК возрастает.

- При наличии у пациентов инфекции *H. pylori* НПВП и АСК повышают частоту клинических жалоб, характерных для патологии верхних отделов ЖКТ.

- Назначение пациентам с предшествующим язвенным кровотечением селективных ингибиторов ЦОГ-2 или добавление ИПП к традиционному НПВП не исключают возможности повторного кровотечения. Однако риск кровотечения при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 вместе с ИПП значительно ниже, чем при применении одного с ЦОГ-2.

- ИПП уменьшают клинические проявления НПВП-гастропатий.

- Эрадикация *H. pylori* уменьшает риск верхних ЖК осложнений у больных, уже принимающих АСК.

Вместе с тем при наличии ЖК риска для профилактики НПВП-гастропатии только лишь эрадикации *H. pylori* недостаточно, необходимо использовать еще и ИПП. Сегодня безопасность применения НПВП является одной из актуальных проблем клинической медицины. Предлагаем клиническое наблюдение НПВП-гастропатии

у пациента, получавшего НПВП, в течение короткого периода времени (до 7 дней), и обсуждение возможных мер профилактики и лечения.

## Клинический случай

Мужчина, 42 г., острая травма коленного сустава, выраженный болевой синдром, отек. По назначению травматолога в течение 5 дней получал в/м инъекцию 3 мл диклофенака, мелоксикам по 7,5 мг 2 раза в сутки. На 5-е сутки приема препаратов пациент, ранее считавший себя абсолютно здоровым, обратился к семейному врачу с жалобами на жгучие боли в эпигастриальной области. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в антральном отделе желудка по большой кривизне определяется множество плоских полигональных дефектов (эрозий) слизистой оболочки (рис. 1).

В луковице ДПК на задней стенке имеется полигональный язвенный дефект (рис. 2).

Выполненный быстрый уреазный тест оказался положительным.

При патоморфологическом исследовании 3 биоптатов из антрального отдела желудка пациента отмечался отек, участки эрозирования разных размеров, на поверхности слизи, слущенные клетки, признаки субатрофии и атрофии желез, очагово в железах признаки кишечной метаплазии, слабо выраженная преимущественно лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, очагово в поверхностных отделах небольших размеров кровоизлияния (рис. 3), в зоне собственной пластинки незначительно выраженный склероз.

Функциональное состояние слизистой оболочки в участках эрозирования и атрофии изменено – снижена секреция слизи, вне этих участков – секреция слизи, распределение бокаловидных клеток сохранены (рис. 4).

**Комментарии.** Причиной осложнения у пациента является прием НПВП на фоне хронической гастродуоденальной патологии (хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита), протекавшей бессимптомно. Таким образом, приведенный пример подтверждает тезис, что инфекция *H. pylori* ассоциирована с увеличением риска неосложненных или осложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

При выборе тактики лечения для пациента мы руководствовались персонализированным подходом с учетом клинкоморфологических проявлений (наличие *H. pylori*-ассоциированного гастрита, эрозий в антральном отделе желудка и язвенного дефекта в луковице ДПК), данных анамнеза (больной в течение предшествующих 6 месяцев принимал по поводу бронхолегочной инфекции антибиотик из группы макролидов, а по поводу урогенитальной инфекции – препарат нитроимидазол), а также региональной чувствительности к схемам эрадикационной терапии [1].

Пациенту для достижения оптимального результата эрадикации на 14 дней назначили квадротерапию с использованием 1/4 дозы пантопразола (Нольпаза®, KRKA), стандартных доз препаратов висмута субцитрата (Улькавис®, KRKA), амоксицилина и кларитромицина. Затем в течение месяца (с учетом множественных

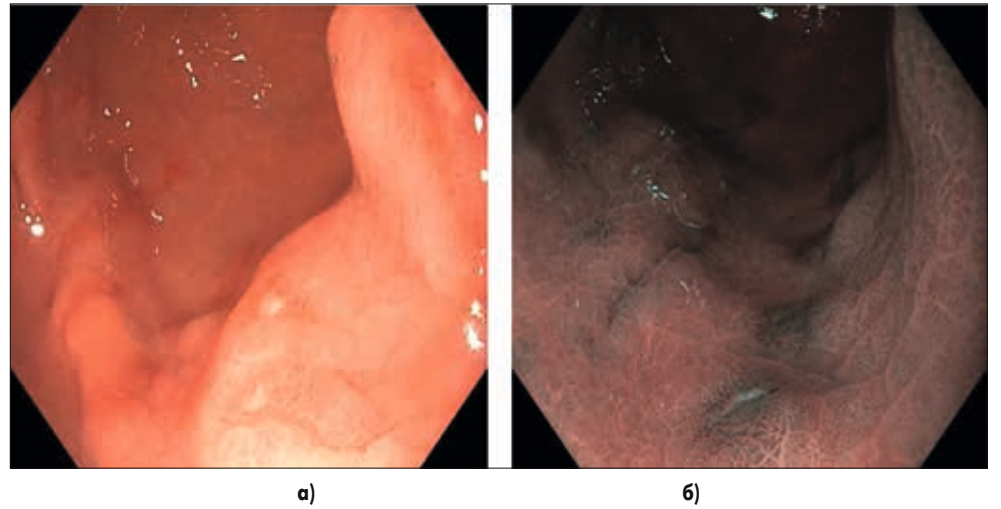


Рис. 1. Эндоскопическое фото (система EvisExeraIII, GifH180): а) исследование в белом свете, антральный отдел желудка, по большой кривизне определяется множество плоских полигональных дефектов слизистой, в центре которых имеется отложение фибрина; б) тот же отдел, исследование в режиме NBI (Narrowbandimaging), перифокально вокруг дефектов слизистой антрального отдела явления застойной гастропатии с полнокровными сосудами подслизистой, ямочный рисунок регулярный, в центре эрозий отложение фибрина

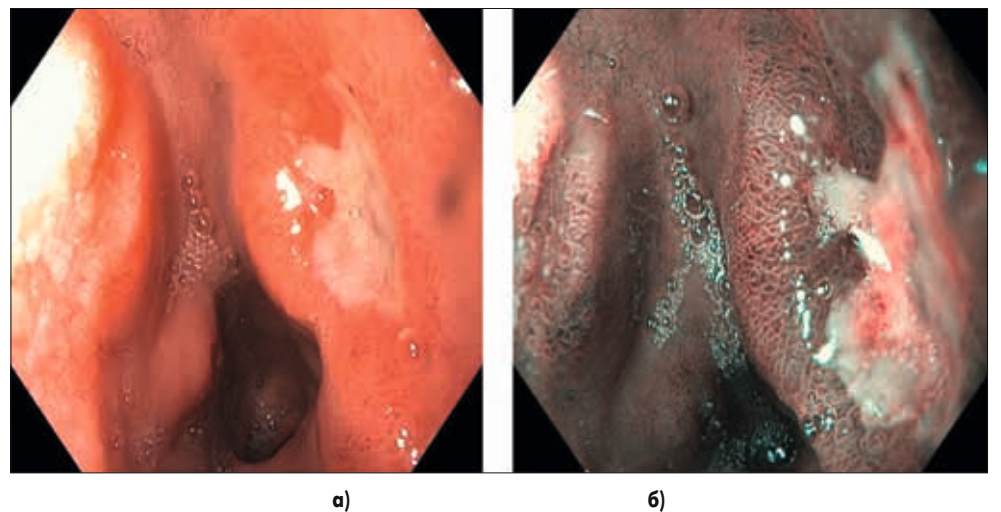


Рис. 2. Эндоскопическое фото (система EvisExeraIII, GifH180): а) исследование в белом свете, луковица ДПК, на задней стенке имеется полигональный язвенный дефект с перифокальным воспалительным валом, размером 1,0×0,7 см, дно покрыто фибрином; б) тот же отдел, исследование в режиме NBI (Narrowbandimaging), перифокально ямочный рисунок структурно сохранен, регулярный, сосуды подслизистой полнокровные, без явной деформации

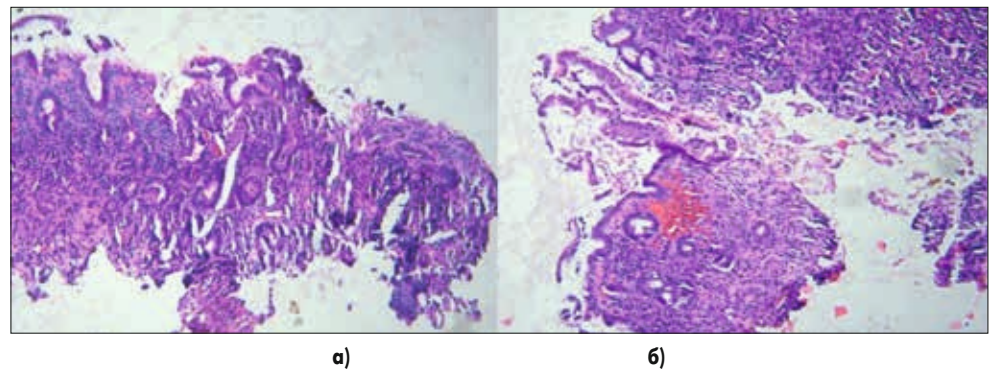


Рис. 3. а) Участки эрозирования слизистой оболочки, на поверхности слущенные клетки эпителия, признаки атрофии, слабо выраженная клеточная инфильтрация; б) кровоизлияние в поверхностном отделе слизистой оболочки, признаки атрофии, железы с признаками кишечной метаплазии, слабо выраженная клеточная инфильтрация  
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:100.

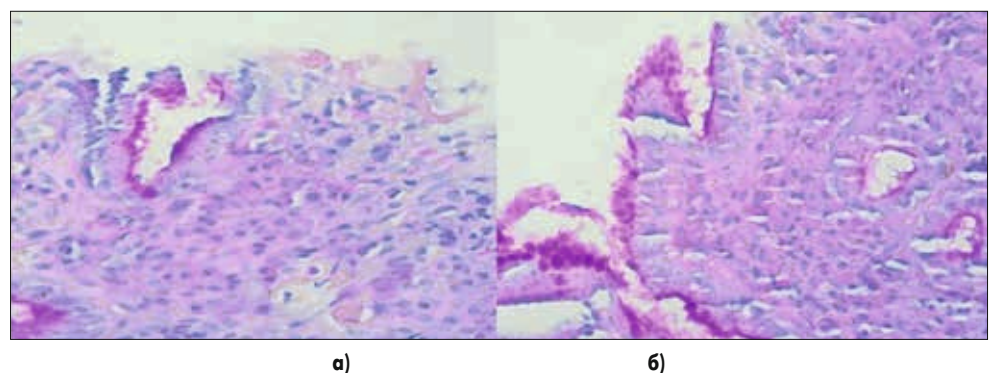


Рис. 4. а) Отсутствие и резкое снижение секреции слизи в зонах эрозирования, незначительное сохранение секреции в части клеток желез; б) сохранение секреции слизи в железах вне эрозирования, снижение интенсивности в части желез с признаками атрофии  
PAS-реакция, увеличение 1:400.

эрозий в антральном отделе желудка и язвы в луковице ДПК) рекомендовано продолжить прием препаратов Нольпаза® и Улькавис® в стандартных дозах. Контроль эффективности эрадикации *H. pylori*, проведенный через 4 недели после окончания курса с помощью 13С-мочевинного дыхательного теста, подтвердил отсутствие инфекции, а выполненная через 2 месяца эндоскопия показала эпителизацию эрозий в антральном отделе желудка и заживление язвы в луковице ДПК (рис. 5).

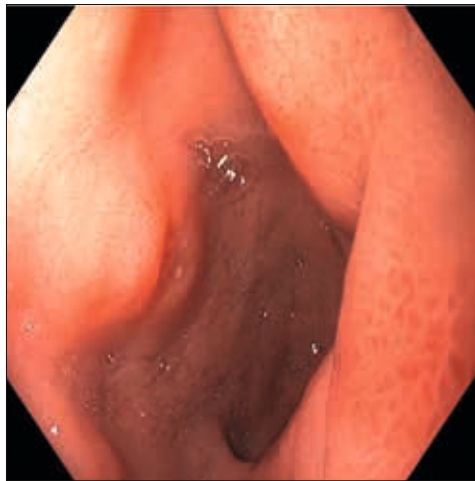


Рис. 5. Эндоскопическое фото через 2 месяца лечения (система EvisExeraIII, GIFN180). Исследование в белом свете, луковица ДПК, эпителизация язвы на задней стенке и эрозия по передней

Высокая эффективность выбранной схемы эрадикационной терапии связана с применением высоких доз пантопразола (Нольпаза®) – 40 мг 4 раза в сутки, что обеспечивало постоянную нейтрально-щелочную реакцию желудочного содержимого (уровень pH 6–8). При таких значениях pH бактерии *H. pylori* находятся в фазе репликации и наиболее уязвимы к действию антибактериальных препаратов [27]. Двухнедельная продолжительность эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями последних консенсусов обеспечивает преодоление резистентности к макролидам, фторхинолонам и нитроимидазолам в большинстве случаев [26, 33].

В ряде исследований, проведенных в последние годы и, в частности, в Украине продемонстрировано увеличение эффективности терапии 1-й линии при добавлении коллоидного субцитрата висмута [7]. Полученные данные подтверждают рациональность такого варианта квадротерапии для достижения оптимального результата эрадикации *H. pylori*.

В рассмотренном клиническом примере формальные показания к профилактическому приему ИПП, как и к выполнению ЭГДС, отсутствовали. И в таких острых ситуациях (травма и острая боль) провести ЭГДС перед назначением НПВП не представляется возможным. Однако возникшие у «практически здорового» пациента в данном случае желудочные осложнения демонстрируют риск при краткосрочном приеме НПВП у молодых лиц и нерешенность проблемы профилактики НПВП-гастропатии у этой категории пациентов.

Принимая во внимание рассмотренный клинический пример, в качестве вариантов профилактики НПВП-гастропатий считаем возможным предложить следующие:

- 1) необходимо тщательно оценивать обоснованность назначения НПВП и уточнять анамнез желудочных заболеваний и жалоб;
- 2) информировать пациента о риске приема НПВП и акцентировать внимание на клинических проявлениях возможных осложнений;
- 3) не практиковать рутинное назначение НПВП с целью обезболивания

для курсового регулярного приема препаратов, так как пациентам в нетяжелых случаях (например, легкая травма) может быть вполне достаточно однократного или двукратного приема лекарства.

#### Выбор препаратов для профилактики и лечения НПВП-гастропатий

Клинические особенности НПВП-гастропатий, указанные выше, частое наличие сочетанной медикаментозной нагрузки, связанной с лечением основного заболевания (НПВП в комбинации с препаратами других групп), заставляют врача более тщательно выбирать как профилактические, так и лечебные средства при возникновении диспепсии или эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. С учетом существующих рекомендаций, наиболее оптимальными для решения этих задач признаны ИПП.

При выборе ИПП у пациента с коморбидной патологией большую роль играют особенности межлекарственного взаимодействия антисекреторных препаратов с другими средствами, которые вынуждены принимать эти больные (часто на постоянной основе). Важное значение придается их взаимодействию с печеночной системой цитохрома P450 и, в частности, с изоферментом CYP2C19, участвующим в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. Так, показано, что омепразол и частично лансопризол замедляют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепам, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофилина, R-варфарина, клопидогрела. Среди ИПП самую низкую аффинность к системе цитохрома P450 имеет пантопризол, поскольку после инициального метаболизма в ней дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфотрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола по сравнению с другими ИПП. Исследования показали, что пантопризол за счет слабого влияния на систему цитохрома P450 обладает меньшим негативным фармакологическим взаимодействием со многими другими лекарствами, в частности, с клопидогрелом [35]. Это подтверждается рядом лабораторных и клинических исследований. В исследовании SPICE, проведенном под руководством A. Narvey (2016), с участием пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, показано, что применение омепразола/эзомепразола в комбинации с клопидогрелом приводит к снижению ферментативной активности CYP2C19, сохранению высокой остаточной реактивности тромбоцитов, что может ассоциироваться с большим риском тромботических событий в послеоперационном периоде. И наоборот, использование пантопразола продемонстрировало отсутствие неблагоприятного межлекарственного взаимодействия и развития симптомов передозировки или уменьшения лечебных эффектов антитромбоцитарных препаратов. Поэтому при необходимости назначения ИПП пациентам, перенесшим стентирование коронарных артерий и получающим клопидогрел, препаратом выбора можно считать пантопризол. Использование пантопразола в комбинации с аспирином и клопидогрелом не сопровождается увеличением частоты возникновения значимых нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и уменьшает риск гастроинтестинальных кровотечений; поэтому следует поощрять клиническое применение пантопразола, особенно у больных с высоким риском, утверждают P. Wei и соавт. (2016).

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, принимавших клопидогрел или новые блокаторы аденозиновых рецепторов, T. Volek и соавт. (2017) не зафиксировали значимых лекарственных взаимодействий при приеме пантопразола и перечисленных препаратов, а также не обнаружили достоверных изменений индекса реактивации тромбоцитов при использовании этого ИПП. Он предпочтительнее для длительной профилактики НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста, многие из которых имеют коморбидные заболевания и нередко одновременно получают несколько препаратов различных фармакологических групп [19]. Кроме того, важна pH-селективность ИПП, низкое значение которой обсуждается в качестве патогенетического механизма потенциальных побочных эффектов при длительной терапии ИПП, так как протонные помпы (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- или H<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>-АТФазы), помимо париетальных клеток, выявлены в клетках других органов и тканей: в эпителии кишечника и желчного пузыря, почечных канальцах, эпителии роговицы, мышцах, клетках иммунной системы (нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах), остеокластах и др. [12]. Следовательно, при условии активации ИПП за пределами секреторных канальцев париетальной клетки, существует теоретическая возможность их воздействия на все эти структуры. Из известных ИПП пантопризол является наиболее pH-селективным [29].

Блокада протонных помп, расположенных вне обкладочных клеток главных желудочных желез, может вызывать серьезные осложнения при длительном приеме препарата, например: торможение активности нейтрофилов может приводить к увеличению заболеваемости пневмонией, а нарушение созревания остеокластов – к высокому риску перелома шейки бедра, что особенно важно для полиморбидных пациентов пожилого возраста, долговременно принимающих менее селективные ИПП. Пантопризол выгодно отличается от других ИПП отсутствием зависимости между сывороточной концентрацией препарата и принятой дозой лекарства, быстрой (4–6 мин) активацией в кислой среде из пролекарства с ее резким замедлением при повышении уровня pH (5,1), высокой биодоступностью (77%), что обеспечивает высокую селективность и безопасность препарата. Существенным отличием пантопразола от других ИПП является более длительное связывание с протонной помпой за счет образования прочной ковалентной связи с дополнительным остатком цистеина в положении 822, локализованным значительно глубже в клеточной мембране по сравнению с таковым в положении 813, с которым соединяются другие ИПП. Он единственный из всех ИПП вызывает необратимую блокаду протонной помпы, а не временное прерывание химической связи. При этом продукция хлористоводородной кислоты восстанавливается за счет синтеза новых протонных помп. Время для возобновления исходной кислотопродукции составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола – около 30 ч, для пантопразола – примерно 46 ч, то есть последний имеет дополнительное преимущество в виде наиболее продолжительного кислотоснижающего эффекта [21].

С учетом возможности более длительно ингибировать желудочную секрецию именно пантопризол является наиболее предпочтительным ИПП в случае необходимости длительного лечения кислотозависимых заболеваний у пожилых лиц и принимающих большое количество сопутствующих медикаментов (в том числе

НПВП). Возникает вопрос: не опасно ли применять ИПП длительно или постоянно и какому конкретному ИПП в этом случае следует отдать предпочтение? Длительный опыт применения ИПП показал, что они являются одними из наиболее безопасных препаратов. В исследовании G. Vglinger и соавт. приведены данные о максимально длительном применении (15 лет) пантопразола с постоянным мониторингом лабораторных, эндоскопических и морфологических изменений [10].

На основании результатов исследования сделано несколько важных заключений. Так, длительное применение пантопразола обеспечило высокую клиническую эффективность у больных с пептической язвой и рефлюкс-эзофагитом. У более чем 90% больных отсутствовали симптомы кислотозависимых заболеваний в течение всего времени наблюдения. Установлена благоприятная тенденция гистологической картины на фоне длительного лечения пантопризолом. Терапия приводила к уменьшению воспалительной лимфоплазмозитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка, отсутствию признаков усугубления метаплазии. Умеренное повышение степени атрофии в теле желудка в первое время лечения наблюдали только у *H. pylori*+ больных, оно было успешно устранено после эрадикации бактерий. Включение пантопразола в схемы антихеликобактерной терапии позволяет добиться хороших результатов. В одном из опубликованных исследований, в котором больных, инфицированных *H. pylori*, рандомизировали для проведения 10- или 14-дневной антихеликобактерной терапии (n=341), подтверждена высокая эффективность пантопразола (S. Park et al., 2017). Согласно данным анализа *per protocol* (пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом), результативность эрадикации в этих подгруппах оценена в 91,4 и 95,6% соответственно. Следует отметить, что пантопризол относится к B-категории риска (FDA) применения лекарств во время беременности благодаря наименее потенциальной фетотоксичности. Это позволяет использовать препарат для профилактики неблагоприятных желудочно-кишечных явлений у беременных, вынужденных принимать НПВП по тем или иным клиническим причинам. Важным свойством также является отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста и у больных с почечной и печеночной недостаточностью.

Представителем генерического пантопразола в Украине является препарат Нольпаза® (KRKA). Он соответствует всем требованиям надлежащей клинической (GCP) и производственной практики (GMP), обладает высокой клинической эффективностью, отвечает всем требованиям безопасности применения и, что немаловажно, цена соответствует качеству, а это положительно сказывается на приверженности пациента к лечению препаратом и обуславливает его высокий терапевтический эффект. Вопросы надежной профилактики поражений желудка и ДПК, возникающие при лечении НПВП, остаются предметом дискуссий. ИПП наиболее эффективно предотвращают появление язв желудка и ДПК, ассоциированных с НПВП. Пациенты могут получать ИПП по показаниям настолько длительно, насколько необходимо в конкретной клинической ситуации. Между тем, следует учитывать преимущества отдельных представителей этого класса (пантопразола (Нольпаза®)), позволяющие нивелировать теоретические и потенциальные риски.

# Європейські настанови UEG та ESNM щодо діагностики та лікування ахалазії

**Ахалазія – первинне порушення моторики, при якому недостатня релаксація нижнього стравохідного сфінктера (НСС) та відсутність перистальтики призводять до застою їжі, а згодом – до езофагеальних симптомів, дисфагії, регургітації, болю в грудях або зниження маси тіла [1]. Ідіопатична ахалазія виникає внаслідок руйнування кишкових нейронів, що контролюють НСС та мускулатуру тіла стравоходу з невідомої причини, швидше за все, запальної. Це рідкісне захворювання вражає чоловіків і жінок будь-якого віку. Щорічно реєструють 1,07-2,2 випадка на 100 тис. осіб, рівень поширеності – 10-15,7 на 100 тис. осіб [2-4].**

Пропонуємо ознайомитися з настановами щодо діагностики та лікування ахалазії Об'єднаної європейської гастроентерології (United European Gastroenterology, UEG) та Європейського товариства нейрогастроентерології та порушень моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM).

Діагноз ахалазія слід припустити, якщо у пацієнта з'являється дисфагія, яка поєднується з іншими езофагеальними симптомами, а ендоскопія верхніх відділів травного тракту виключає інші порушення. Езофагограма з барієм може виявити класичний симптом «дзьоб птаха», розширення стравоходу або його штопороподібні

зміни. Золотим стандартом діагностики ахалазії є манометрія стравоходу. Діагностична ознака – підвищений інтегративний тиск релаксації НСС за відсутності нормальної перистальтики. Завдяки використанню манометрії з високою роздільною здатністю (МВРЗ) були визначені 3 клінічно важливі групи ахалазії; цей поділ базується на основі моделей скорочення стравоходу (табл. 1).

Діагноз ахалазія описує не тільки порушення релаксації стравохідно-шлункового сфінктера, але й відсутність або порушення перистальтики. Тому манометрія стравоходу вважається золотим стандартом для діагностики ахалазії, оскільки вона оцінює як тиск НСС, так і скоротливість тіла стравоходу. МВРЗ, яка проводиться за допомогою катетера з принаймні 21 датчиком тиску, що розташовані з інтервалом 1 см [5], швидко замінює звичайну манометрію. Перевагами МВРЗ перед звичайною манометрією є те, що позиціонування катетера є менш критичним, а інтерпретація записаних тисків, відображених у вигляді топографічних кольорових графіків, є інтуїтивно зрозумілою.

Езофагограма з барієм, як правило, сприймається як цінний і доповнюючий, але відносно нечутливий діагностичний тест. Тому діагностування ахалазії за допомогою лише езофагограми з барієм майже неможливе. Езофагограма з барієм у часі (timed barium esophagram, TBE) аналогічна

звичайному дослідженню з барієм, але використовує встановлені часові інтервали (1, 2 і 5 хв) після прийому фіксованої суспензії барію, щоб виміряти висоту і ширину барієвої колонки з метою більш об'єктивної оцінки спорожнення стравоходу (рис.).

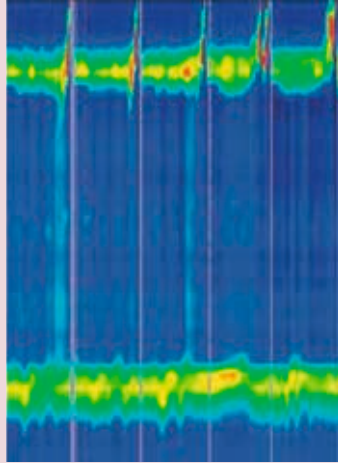
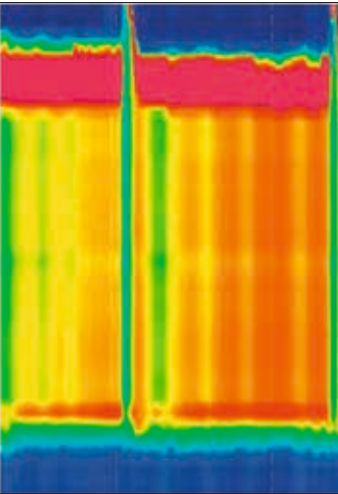
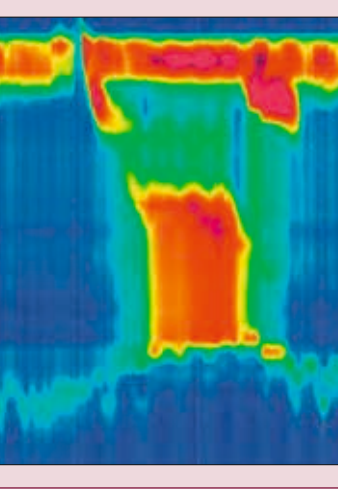
При планіметрії імпедансу стравоходу вимірюється площа поперечного перерізу стравоходу одночасно на декількох рівнях за допомогою циліндричного мішка, що містить масив імпедансних електродів [6]. Дослідження за допомогою імпедансної планіметрії послідовно демонструють, що розтягнення стравохідно-шлункового з'єднання є зменшеним при нелікованій ахалазії порівняно зі здоровою контрольною групою [16-19].

Ретельну ендоскопічну оцінку стравохідно-шлункового з'єднання та кардії шлунка рекомендують робити усім пацієнтам із симптомами, що свідчать про ахалазію, щоб виключити інші захворювання, особливо злоякісні новоутворення. Однак значення ендоскопії в діагностиці ахалазії порівняно низьке.

Злоякісна псевдоахалазія – це стан, при якому у пацієнта спочатку діагностують ахалазію, а іноді й лікують її, однак справжньою причиною появи симптомів є злоякісне новоутворення. Так буває при субмукозному поширенні аденокарциноми кардіального відділу шлунка, місцево-поширеному раку підшлункової залози, підслизових метастазах інших пухлин та анти-Ну-продукувальних карциномах (як правило, дрібноклітинних карциномах легень) [31].

Головною метою лікування є зменшення симптомів і поліпшення якості життя пацієнта. Є кілька непрямих доказів того, що лікування може запобігти прогресуванню хвороби до максималних її проявів та виникненню різних ускладнень, таких як аспірація та канцерогенез. У дослідженні,

Таблиця 1. Манометричні підтипи ахалазії

Класична ахалазія I типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Медіана ІРТ &gt; точки відсікання*</li> <li>• 100% невдала перистальтика</li> </ul>	
Ахалазія II типу з компресією стравоходу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Медіана ІРТ &gt; точки відсікання*</li> <li>• 100% невдала перистальтика</li> <li>• 20% пан-стравохідного тиску</li> </ul>	
Ахалазія III типу – спастична	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Медіана ІРТ &gt; точки відсікання*</li> <li>• Відсутність нормальної перистальтики</li> <li>• 20% передчасних скорочень при ДСІ &gt; 450</li> </ul>	

ДСІ – дистальний скорочувальний інтеграл.

ІРТ – інтегрований релаксаційний тиск.

\* Примітка: межа для ІРТ залежить від катетера і коливається в межах 15-28 мм рт. ст.

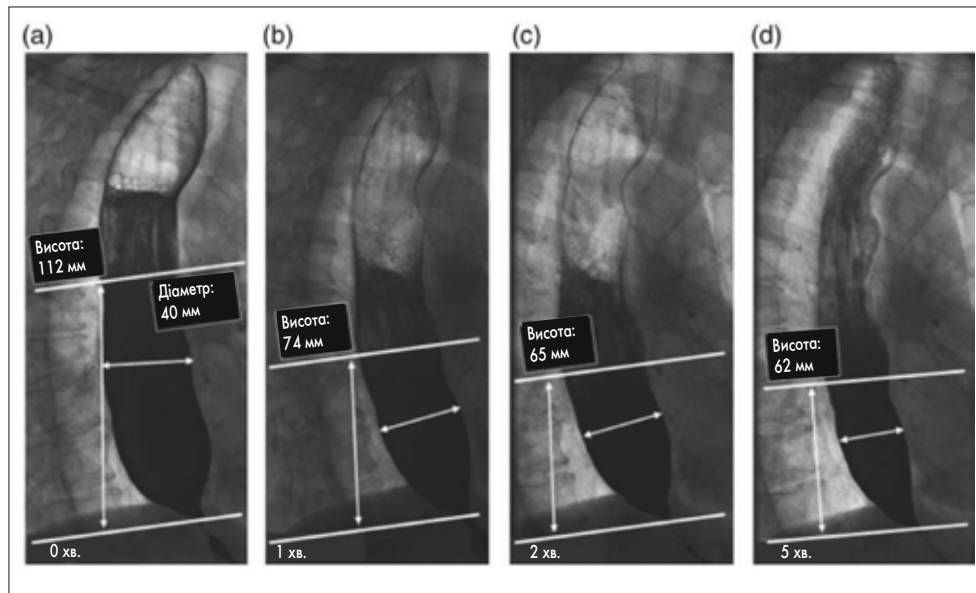


Рис. Інтерпретація езофагограми з барієм у часі. Рентгенограми, зроблені пацієнту з ахалазією через 0, 1, 2 та 5 хвилин у лівому задньому косому положенні після прийому 100-200 мл суспензії барію низької щільності. Вимірювання висоти та ширини стовпа барію від стравохідно-шлункового з'єднання до розділу барій-піна. Висота барію > 5 см за 1 хв і > 2 см за 5 хв свідчить про наявність ахалазії



де оцінювався стан пацієнтів, які отримували ендоскопічну пневмодилатацію (endoscopic pneumatic dilation, PD), стійкість затримки у стравоході на базовій езофагографії за часом була пов'язана із прогресуючою дилатацією стравоходу на 0,5 см протягом 2 років, тоді як успішної PD (без затримки на ТВЕ) не було [36]. Крім того, кілька досліджень показали, що лікування, спрямоване на корекцію тиску НСС, є менш ефективним у пацієнтів із пізньою стадією захворювання та декомпенсованим стравоходом [37-39]. Тобто адекватне лікування може зменшити ризик прогресування розширення стравоходу у пацієнтів із ахалазією, потенційно запобігаючи стану грубого розширення стравоходу. Окрім полегшення симптомів, покращення об'єктивно виміряного спорожнення стравоходу слід розглядати як важливу додаткову мету лікування.

Ахалазія є фактором ризику розвитку раку стравоходу. Поганий кліренс очищення стравоходу посилює ріст бактерій, хімічне подразнення та запалення слизової, що може полегшити диспластичні зміни епітеліальних клітин стравоходу та призвести до плоскоклітинного раку [141]. Крім того, вплив кислоти, як наслідок зниження тиску в стравохідно-шлунковому сполученні, після лікування ахалазії, може призвести до хвороби Баррета та аденокарциноми стравоходу [142].

Точний рівень ризику появи раку стравоходу (плоскоклітинного та аденокарциноми) є суперечливим. Відмінності в дизайні дослідження (ретроспективне чи проспективне, тривалість спостереження, кількість пацієнтів, країни) можуть пояснити деякі спостережувані відмінності. Хоча абсолютний ризик розвитку раку стравоходу досить низький при ахалазії, відносний ризик раку вищий у хворих на ахалазію, ніж серед загальної популяції (відношення ризику розвитку аденокарциноми та плоскоклітинного раку у хворих на ахалазію становить 6,63 та 72,65 відповідно) [143, 144]. Більшість випадків пухлини спостерігаються понад 10 років після появи симптомів [144, 145]. Тип лікування не впливає на ризик розвитку раку [130, 146], але на сьогоднішній день немає довготривалих даних, стосовно

пероральної ендоскопічної міотомії (peroral endoscopic myotomy, РОЕМ). Ризик раку може бути вищим у чоловіків та пацієнтів із хворобою Шагаса [130, 146, 147].

Практика скринінгу відрізняється у різних географічних регіонах (рутинна ендоскопія порівняно з відсутністю ендоскопії, інтервали скринінгу) [92, 148]. Хромендоскопія з люголем була запропонована для поліпшення рівня виявлення диспластичного ураження, але її ефективність була низькою [145].

Економічна ефективність скринінгу не продемонстрована; низький абсолютний ризик раку та труднощі з ідентифікацією пренеопластичних уражень можуть пояснити відсутність переваг скринінгу раку стравоходу серед хворих на ахалазію.

Незважаючи на лікування, у частини пацієнтів спостерігаються постійні або періодичні симптоми, які суттєво погіршують якість життя [86, 106].

### Діагностика

1. Ахалазія – це розлад, що характеризується недостатньою релаксацією НСС та відсутністю перистальтики. Зазвичай вона є первинною (ідіопатичною), але може бути вторинною до інших станів, що впливають на функцію стравоходу. При ідіопатичній ахалазії ентеральні нейрони, що керують НСС і мускулатурою стравоходу, страждають; причина невідома, швидше за все, вона полягає у запаленні.

2. Рекомендовано використовувати МВРЗ (із топографічним поданням тиску) для діагностики у дорослих пацієнтів із підозрою на ахалазію.

3. Пропонується використовувати езофагограму з барієм для діагностики ахалазії, якщо манометрія недоступна, хоча вона менш чутлива, ніж манометрія стравоходу. Робоча група пропонує краще використовувати ТВЕ, якщо є така можливість, ніж стандартну езофагограму з барієм.

4. Пропонується не ставити діагноз ахалазія виключно на основі порушеної розтяжності стравохідно-шлункового з'єднання, виміряної під час планіметрії імпедансу.

5.1. Пропонується не ставити діагноз ахалазія виключно на основі ендоскопічного обстеження.

5.2. Рекомендовано провести ендоскопічне обстеження усім пацієнтам із симптомами, характерними для ахалазії, щоб виключити інші захворювання.

6. Пропонується додатково застосувати комп'ютерну томографію або ендоскопічний ультразвук лише у тих хворих на ахалазію, в яких підозрюють саме злоякісну псевдоахалазію. Численні фактори ризику та симптоми можуть вказувати на злоякісну псевдоахалазію (наприклад, вік старше 55 років, тривалість симптомів довше 12 місяців, втрата маси тіла більше 10 кг, труднощі з проходженням ендоскопу через НСС). У таких випадках необхідно подальше візуалізаційне обстеження.

7. Пропонується надати пацієнту інформацію про захворювання та лікування ахалазії, а саме:

- про нормальну функцію стравоходу;
- про рідкісний стан, при якому уражуються нейрони, що, у свою чергу, призводить до порушень релаксації НСС та відсутності перистальтики;
- про відсутність підвищеного ризику захворювання у братів та сестер пацієнта;
- про наслідки відмови від лікування або його несвоечасності;
- про відсутність прогресування захворювання та його перехід на інші органи;
- про невеликий підвищений ризик виникнення раку;
- пояснення щодо усіх варіантів лікування захворювання; вибір методу базується на прийнятті спільних рішень;
- про те, що лікування не призводить до повного одужання, але робить симптоми менш вираженими та покращує якість життя пацієнта;
- про ризик ускладнень;
- про ризик рефлюксу;
- про ефективність тих чи інших методів лікування.

### Лікування

1.1. Вважається, що при лікуванні ахалазії полегшення симптомів слід розглядати як основну мету лікування.

1.2. Вважається, що поліпшення об'єктивно виміряного на барієвій езофагограмі випорожнення стравоходу слід розглядати як важливу додаткову мету лікування.

2. Не рекомендовано застосовувати блокатори кальцію, інгібітори фосфодіестерази або нітрати для лікування ахалазії.

3. Лікування ботулотоксином може вважатися ефективною та безпечною терапією для короткочасного полегшення симптомів при езофагеальній ахалазії.

4. Градуїрована PD – це ефективне і відносно безпечне лікування ахалазії стравоходу.

5. РОЕМ – це ефективний і відносний безпечний метод лікування ахалазії.

6. Лапароскопічна міотомія за методом Heller (laparoscopic Heller myotomy, ЛНМ) у поєднанні з антирефлюксною процедурою є ефективним і відносно безпечним методом лікування ахалазії.

7. Пропонується враховувати віковий та манометричний підтип під час вибору стратегії лікування.

8.1. Рішення щодо лікування ахалазії повинні прийматися на основі специфічних характеристик пацієнта та його побажань, можливих побічних ефектів та/або ускладнень, досвіду лікувального закладу. В цілому контрольовані повторювані PD, ЛНМ та РОЕМ мають подібну ефективність.

8.2. Ботулотоксин повинен бути засобом вибору для пацієнтів, яким неможливо провести більш інвазивне лікування, або тих, у кого початок лікування відтермінується.

9. Пропонується рецидивуючу або стійку дисфагію лікувати після ЛНМ за допомогою PD, РОЕМ або повторної операції.

10. Пропонується рецидивуючу або стійку дисфагію лікувати після РОЕМ за допомогою повторної РОЕМ, ЛНМ або PD.

11. Езофагектомія слід вважати останнім засобом для лікування ахалазії, після того як будуть розглянуті усі інші методи лікування.

12. Не рекомендується застосовувати езофагеальні стенти та внутрішньосфінктерні ін'єкції склерозуючих засобів для лікування ахалазії.

### Спостереження

1.1. Пацієнтам із рецидивуючою або персистуючою дисфагією після первинного лікування слід пройти повторну оцінку з ТВЕ з манометрією стравоходу.

1.2. Проведення повторної ендоскопії слід розглядати у пацієнтів із рецидивуючою дисфагією.

2.1. У пацієнтів із постійним або рецидивуючим болем у грудній клітці слід виключити неадекватне спорожнення стравоходу через неефективне початкове лікування або рецидивуюче захворювання шляхом ТВЕ з манометрією стравоходу або без неї. У випадку ахалазії III типу рекомендується повторно провести МВРЗ для виключення або підтвердження наявності стійких спастичних скорочень.

2.2. Якщо немає ознак порушення спорожнення стравоходу, можна розглянути емпіричне лікування інгібіторами протонної помпи, ендоскопію та/або 24-годинний моніторинг рН-імпедансу.

3.1. Пропонується подальша ендоскопія для обстеження на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у пацієнтів, яким проведено міотомію без застосування антирефлюксної техніки.

3.2. У разі виникнення симптомів рефлюксу за відсутності рефлюкс-езофагіту можна розглядати ТВЕ, емпіричну терапію інгібіторами протонної помпи та/або 24-годинний моніторинг рН-імпедансу стравоходу.

3.3. Інгібітори протонної помпи – це перше лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби після лікування ахалазії. Рекомендована довічна терапія інгібіторами протонної помпи пацієнтам із езофагітом вище ступеня А (класифікація LA).

4. Не рекомендовано проводити систематичний скринінг на дисплазію та рак.

За матеріалами Oude Nijhuis R.A.B. et al. European Guideline on Achalasia – UEG and ESNM recommendations RAB. United European Gastroenterology Journal 2020, Vol. 8 (1) 13-34. DOI: 10.1177/2050640620903213

Підготував Назар Лукавецький



Таблиця 2. Потенційні причини стійкої та рецидивуючої дисфагії після початкового лікування

Часті причини
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стіяка нерелаксація стравохідно-шлункового сфінктера (наприклад неповна міотомія)</li> <li>• Постлікувальний стравохідний фіброз/рубці</li> <li>• Надмірно щільна постміотомічна фундоплікація</li> <li>• Гастроєзофагеальний рефлюкс (± езофагіт)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність перистальтики та застій у стравоході</li> <li>• Функціональна дисфагія</li> </ul>
Рідкісні причини
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Злоякісна стриктура</li> <li>• Міграція обертання після фундоплікації та міотомії</li> <li>• Доброякісна стриктура (наприклад рефлюкс-спровокована)</li> <li>• Зовнішнє стискання внаслідок кили стравохідного отвору діафрагми</li> </ul>

# Вплив антирефлюксної терапії на хронічний кашель, асоційований із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

**Хронічний кашель – один із найбільш поширених симптомів, який змушує пацієнта звертатися за медичною допомогою через поступове виснаження організму, втрату сил та енергії, порушення сну та в цілому якості життя. На диференційно-діагностичному етапі лікарям варто пам’ятати про те, що не завжди наявність тривалого кашлю пов’язана із захворюваннями бронхолегеневої системи, адже поряд із бронхіальною астмою (БА) та риносинуситом причиною кашлю може бути й гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Механізм розвитку рефлюкса асоційованого кашлю пов’язаний із закидом шлункового вмісту в дистальний відділ стравоходу, проте причиною його виникнення може бути й рефлюкс, який сягає проксимального відділу стравоходу та верхніх дихальних шляхів, що потенційно може призводити до мікроаспірації (L.A. Houghton et al., 2016).**

N. Takeda та співавт. (2020) висунули гіпотезу, що для пацієнтів із ГЕРХ-асоційованим кашлем може бути корисною антирефлюксна терапія (поєднання інгібітора протонної помпи (ІПП) та ітоприду гідрохлориду) завдяки пригніченню нейрогенного запалення, що, можливо, призведе до зниження інфільтрації дихальних шляхів лейкоцитами та в цілому прогресування запалення. Щоб перевірити це припущення, науковці ініціювали дослідження, в якому вимірювали рівень субстанції P у мокроті й плазмі крові та запальних клітин у мокроті до та після призначення антирефлюксної терапії й вивчали взаємозв’язок між зміною інтенсивності кашлю та показниками запалення протягом усього періоду лікування.

## Методи дослідження

У дослідженні взяли участь 37 пацієнтів із хронічним кашлем тривалістю 8 тижнів і більше, в яких підозрювали ГЕРХ-асоційований кашель, на основі одного з наступних критеріїв: наявність типових езофагеальних симптомів, таких як печія та диспепсія; посилення кашлю при фонації, підйомі та вживанні їжі (C.F. Everett et al., 2007); встановлення 8 або більше балів за шкалою частоти симптомів ГЕРХ (Frequency Scale for Symptoms of GERD, FSSG) (M. Kusano et al., 2012). У дослідженні не були включені пацієнти з виявленими змінами на рентгенограмі; хворі, яким протягом останніх 4 тижнів приймали ІПП, H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори, прокінетики або пероральні кортикостероїди; пацієнти, які приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; курці або колишні курці, які кинули курити менше ніж за 6 місяців до початку дослідження; хворі, які протягом останніх 4 тижнів перенесли респіраторні інфекції. Крім того, отоларингологом було виключено наявність риніту, гаймориту або затікання слизу з носоглотки як ймовірних причин розвитку кашлю в учасників дослідження. Усім пацієнтам було проведено ендоскопічне дослідження з метою виявлення рефлюкс-езофагіту та згодом призначено ІПП (рабепразол по 20 мг щоденно) і прокінетик (ітоприду гідрохлорид у дозі 50 мг на добу) протягом наступних 4 тижнів. Призначення саме цієї комбінації лікарських засобів було зумовлено тим, що у значній кількості пацієнтів спостерігалася недостатньо добра відповідь на монотерапію ІПП (R.N. Poe et al., 2003), а також тим, що, за даними нещодавніх рекомендацій Американської колегії спеціалістів в області торакальної медицини, монотерапія ІПП не рекомендується пацієнтам без печії (P.J. Kahrilas et al., 2016). Анкетування, забір крові та мокроті проводився до та після 4-тижневої терапії. Для суб’єктивної оцінки кашлю використовували візуальну аналогову шкалу (visual analogue scales, VAS) та японську версію опитувальника Лештера (Leicester Cough Questionnaire, J-LCQ) [16,17]. Ознаки ГЕРХ оцінювали за допомогою модифікованої версії FSSG, в якій частина питань була присвячена симптомам рефлюксу (FSSG-AR), а інша – проявам функціональної диспепсії (FSSG-FD) (M. Kusano et al., 2012). Усім учасникам було проведено спірометрію за допомогою спірометра AS8900 (Токіо, Японія) та ендоскопічне дослідження з оцінкою ступеня тяжкості езофагіту за останньою версією Лос-Анджелеської класифікації (L.R. Lundell et al., 1999).

## Результати дослідження

Середній вік пацієнтів склав 53,6 року. У жодного з учасників не було виявлено

інших супутніх захворювань, окрім БА. Ерозивний езофагіт було діагностовано у 13 пацієнтів (у 10 осіб встановлено клас А, у 2 – клас В, у 1 – клас С), у 24 учасників – підтверджено неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ).

У 37 учасників дослідження після курсу антирефлюксної терапії інтенсивність суб’єктивних відчуттів при кашлю зменшилася від 54,2 (12,6) до 27,9 (27,0) мм за шкалою VAS, а якість життя покращилася з 12,7 (3,6) до 16,0 (4,0) за шкалою J-LCQ ( $p < 0,0001$ ). Загальна кількість балів та підгрупа симптомів, пов’язаних із кислотним рефлюксом, за шкалою FSSG суттєво зменшилася від 13 [3-42] до 9 [0-36] ( $p = 0,01$ ) та від 7 [2-20] до 5 [0-16] ( $p = 0,001$ ) відповідно. Результати оцінки проявів функціональної диспепсії за шкалою FSSG вірогідно не відрізнялися до та після лікування ( $p = 0,13$ ). Значення об’єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) змінилося від 2749 (810) мл до 2767 (767) мл ( $p = 0,46$ ), що свідчить про відсутність вірогідної різниці між показниками.

На основі результатів, отриманих за шкалою VAS, після лікування 21 пацієнта було віднесено у групу доброї відповіді на лікування, а 16 – у групу учасників зі слабкою відповіддю. Загальна кількість балів та оцінка підгруп симптомів кислотного рефлюксу та проявів функціональної диспепсії за шкалою FSSG суттєво покращилася у групі осіб, які добре відповідали на лікування, порівняно з пацієнтами зі слабкою відповіддю. В усіх учасників дослідження та у групі пацієнтів із доброю відповіддю на лікування відзначалася суттєва кореляція між шкалами ΔVAS, ΔJ-LCQ та загальною кількістю балів ΔFSSG і оцінкою симптомів кислотного рефлюксу шкали (ΔFSSG-AR), проте такого взаємозв’язку не було встановлено з оцінкою симптомів функціональної диспепсії (ΔFSSG-FD).

Згідно з результатами ендоскопії, у групу пацієнтів з доброю відповіддю на лікування входило 11 пацієнтів із НЕРХ та 10 із ерозивною рефлюксною хворобою (ЕРХ), у групу хворих зі слабкою відповіддю на терапію – 13 пацієнтів із НЕРХ та 3 із ЕРХ. Після антирефлюксною лікування хронічний кашель у більшості пацієнтів із ЕРХ (у 10 з 13 осіб, що склало 77%) зменшився, у той час як у 54% осіб (у 13 з 24 пацієнтів із НЕРХ) відмічалася стійкість до лікування, хоча статистично різниця була граничною ( $p = 0,09$ ). Тяжкість езофагіту за Лос-Анджелеською класифікацією не була пов’язана з вихідними параметрами шкал VAS та J-LCQ.

Тільки 19 із 37 учасників достатньо добре продукували мокроту, що дало змогу провести у цих пацієнтів оцінку клітин та супернатантів як до, так і після лікування. Базовий рівень субстанції P у плазмі та мокроті не відрізнявся між групами хворих із доброю та слабкою відповіддю на лікування. Після лікування зменшення рівня субстанції P у плазмі (Δp-SP) та мокроті (Δs-SP) було більш вираженим у групі пацієнтів, у яких терапія була ефективною, порівняно з учасниками зі слабкою відповіддю на лікування ( $p = 0,004$  та  $p = 0,04$  відповідно). Ступінь зниження нейтрофілів у мокроті (Δs-neu) також був більш вираженим у пацієнтів, які добре відповідали на лікування, порівняно з хворими, в яких відмічалася слабка відповідь на терапію ( $p = 0,03$ ). Встановлено позитивну кореляцію між плазматичною концентрацією субстанції P і кількістю нейтрофілів у мокроті перед початком антирефлюксної терапії ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,048$ ) та після ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,049$ ).

## Обговорення результатів

Результати цього дослідження свідчать про те, що застосування комбінації ІПП та ітоприду гідрохлориду протягом 4 тижнів призвело до суб’єктивного зменшення інтенсивності хронічного ГЕРХ-асоційованого кашлю за шкалою VAS та покращення якості життя пацієнтів за шкалою J-LCQ, при цьому прояви кислотного рефлюксу суттєво корелювали зі значеннями цих шкал. При поділі пацієнтів на 2 групи залежно від відповіді на терапію встановлено, що антирефлюксна терапія була більш ефективною у пацієнтів із ЕРХ порівняно з хворими з НЕРХ. Однак інтенсивність кашлю не корелювала зі ступенем езофагіту, тому, очевидно, рефлюкс не кислого вмісту або порушення моторики стравоходу також можуть спровокувати хронічний кашель у пацієнтів із НЕРХ.

Крім цього, дослідження вперше продемонструвало, що застосування антирефлюксної терапії призводить до зниження рівня субстанції P у плазмі та мокроті у групі пацієнтів з доброю відповіддю порівняно з учасниками зі слабкою відповіддю. Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що закид кислоти у нижній відділ стравоходу зі шлунка спричиняє нейрогенне запалення і збільшує вивільнення субстанції P у дихальних шляхах, що впливає на формування

кашльового рефлексу (J. Hamamoto et al., 1997; Z. Chen et al., 2017).

У дослідженні також чітко продемонстровано, що поєднання прийому ІПП та ітоприду у пацієнтів із хорошою відповіддю на лікування значно впливало на зменшення відсотку нейтрофілів у мокроті в межах цієї підгрупи, порівняно з учасниками, які погано реагували на терапію. Позитивну кореляцію було встановлено між рівнем плазматичної субстанції P та кількістю нейтрофілів у мокроті. Це свідчить про те, що після лікування зниження рівня субстанції P паралельно зі зменшенням інтенсивності кашлю призвело до зниження кількості нейтрофілів у нижніх дихальних шляхах. Таким чином, нервово-імунні перехресні зв’язки можуть бути вторинною віссю, яка викликає кашльовий рефлекс у дихальних шляхах пацієнтів із ГЕРХ-асоційованим кашлем.

## Висновок

У цьому дослідженні було доведено ефективність комбінації ІПП та ітоприду у лікуванні пацієнтів із підтвердженим ГЕРХ-асоційованим кашлем, адже таке поєднання лікарських засобів забезпечувало зменшення інтенсивності кашлю, зниження рівня субстанції P у плазмі крові та мокроті, кількості нейтрофілів у мокроті та покращення якості життя пацієнтів.

Стаття підготовлена за матеріалами Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation, Journal of Asthma, 57:11, 1202-1210 (N. Takeda et al., 2020).

Підготувала Ірина Неміш

**ІТОМЕД®**  
ітоприду гідрохлорид

Česná jakost

**ІТОМЕД® – препарат вибору для купірування симптомів функціональної невиразкової диспепсії без ризику для серця пацієнта<sup>1,2</sup>**

**ПОКАЗАННЯ<sup>2</sup>:**

- здуття живота
- відчуття швидкого перенасичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- печія
- нудота
- блювання
- анорексія

**Фармакотерапевтична група:** стимулятори перистальтики

**Спосіб застосування та дози:** по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі

1. Мейн Р.Г. Сравнение прокинетиков итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией РМЖ 18 (6), 355-359 2010 г.  
2. Инструкция препарату Итомед від 13.03.2018

Представителю «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні вул. Межирська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна, тел.: +3804 364 57 59 факс: +3804 364 57 39 office@promedics.ua / www.promedics.ua  
Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування

Регістраційне посвідчення UA/11446/01/01, термін дії необмежений з 05.01.2017.

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

**INNOVATION & CARE**  
WWW.PROMEDCS.COM

## COVID-19 та ураження травної системи

2020 р. став найбільшим випробуванням для світової системи охорони здоров'я. За короткий час накопичена певна база знань про збудник SARS-CoV-2 та нову коронавірусну хворобу – COVID-19. Деякі дослідники вказують, що крім класичного перебігу захворювання у вигляді гострої респіраторної інфекції з ураженням органів дихання наявний вплив вірусу і на інші органи та системи, зокрема на травну систему.

## Які симптоми з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути у хворих на COVID-19?

У пацієнтів із COVID-19 неодноразово повідомлялося про низку симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які включають діарею, нудоту/блювання, біль у животі, порушення функції печінки. З метою оцінювання поширеності гастроінтестинальних і печінкових розладів, а також створення рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів був проведений систематичний огляд літератури для виявлення опублікованих та неопублікованих результатів досліджень на OVID Medline та серверах препринтів (medRxiv, LitCovid та SSRN) до 5 квітня 2020 р.; основні вебсайти журналів у США відстежувались щодо публікацій до 19 квітня 2020 р. Дані про поширеність діареї, нудоти, блювання та болю в животі, а також відхилення функціональних показників печінки були об'єднані за допомогою моделі фіксованого ефекту. Достовірність доказів оцінювали з використанням системи GRADE.

Дослідники провели метааналіз 47 досліджень, які охопили 10 890 пацієнтів. Загалом було отримано такі результати: на діарею скаржилися 7,7% (95% довірчий інтервал – ДІ – 7,2-8,2) хворих на COVID-19, нудоту/блювання – 7,8% (95% ДІ 7,1-8,5), біль у животі – 2,7% (95% ДІ 2,0-3,4). Більшість досліджень стосувалися госпіталізованих пацієнтів. У багатьох хворих були відмічені порушення з боку печінки, які проявлялися підвищенням рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,5) осіб та аланінамінотрансферази (АЛТ) у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,4). Слід зазначити, що при порівнянні даних досліджень, проведених у Китаї та інших країнах, діарея, нудота/блювання, розлади печінки частіше виявлялися у пацієнтів за межами Китаю. Зокрема, поширеність діареї в інших країнах досягала 18,3% (95% ДІ 16,6-20,1). Про ізольовані симптоми з боку ШКТ повідомлялося рідко.

Отже, гастроінтестинальні симптоми виявляють у <10% пацієнтів із COVID-19. Для кращого розуміння зв'язку між COVID-19 і симптомами з боку ШКТ потрібні подальші дослідження. На основі отриманих даних комітети Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) надають рекомендації та практичні вказівки щодо ведення пацієнтів з COVID-19.

S. Sultan, O. Altayar et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19: Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020 Jul; 159(1): 320-334. e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.

## Поширеність, ризики та прогноз порушень біохімічних показників печінки у пацієнтів із COVID-19: систематичний огляд і метааналіз

З метою вивчення частоти, ризику та прогнозу відхилення результатів біохімічних досліджень печінкових ферментів у пацієнтів з COVID-19 був проведений систематичний огляд і метааналіз 45 досліджень. Використовувалися наукові платформи PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, VIP та база даних Wanfang. У метааналізі враховувалися такі біохімічні маркери печінки: АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін (ЗБ) та альбумін. Для визначення зв'язку між порушенням біохімічних показників печінки, тяжкістю та прогнозом COVID-19 був розрахований показник відношення ризиків (RR).

Об'єднані дані 45 досліджень показали, що відхилення біохімічних показників печінки були виявлені у 27,2% пацієнтів з COVID-19 на момент госпіталізації та у 36,0% хворих під час стаціонарного лікування. Серед аномальних біохімічних показників печінки, що спостерігалися у пацієнтів на момент госпіталізації, були відхилення рівня альбуміну, за якими слідували ГГТП, АСТ, АЛТ, ЗБ і ЛФ (39,8; 35,8; 21,8; 20,4; 8,8 та 4,7% відповідно). Під час стаціонарного лікування частіше виявляли відхилення рівня АЛТ, ніж АСТ та ЗБ (38,4; 28,1 та 23,2%). На час госпіталізації пацієнти у тяжкому та критичному стані частіше мали відхилення біохімічних показників печінки, ніж хворі з легким чи середньотяжким перебігом COVID-19. У тих, хто не вижив, була значно вища частота патологічних біохімічних показників печінки, ніж у тих, хто вижив (RR 1,34; p=0,04).

Таким чином, результати метааналізу підтверджують, що біохімічні показники печінки тісно пов'язані з тяжкістю та прогнозом COVID-19.

Y. Wu et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2020 Sep; 14(5): 621-637. DOI: 10.1007/s12072-020-10074-6.

## Вплив COVID-19 на дисфункцію печінки: дані метааналізу

Дані системних оглядів і метааналізів свідчать, що крім пневмонії та гострих респіраторних симптомів у пацієнтів з COVID-19 виявляють різні порушення з боку печінки. З метою виявлення зв'язку між тяжкістю перебігу, смертністю від COVID-19 та дисфункцією печінки був проведений аналіз досліджень з наукових платформ PubMed, EMBASE та Web of Science. Оброблення даних відбувалося за допомогою програми Review Manager 5.3.

Результати метааналізу показали значний кореляційний зв'язок між дисфункцією печінки та смертністю від COVID-19: об'єднане відношення шансів (ВШ) становило 1,98 (95% ДІ 1,39-2,82; P=0,0002). Зокрема, виявлена асоціація між рівнем АСТ і тяжкістю перебігу COVID-19: об'єднане ВШ дорівнювало 4,48 (95% ДІ 3,24-7,21; P<0,001), об'єднана середньозважена різниця – 3,35 (95% ДІ 2,07-4,64; P<0,001), а також між рівнем ЗБ і тяжкістю перебігу інфекційного захворювання: об'єднане ВШ 1,91 (95% ДІ 1,40-2,60; P<0,001) та об'єднана середньозважена різниця 1,18 (95% ДІ 0,78-1,58; P<0,001).

Таким чином, тяжкість перебігу та смертність від COVID-19 істотно пов'язані з дисфункцією печінки, що є підставою для покращення методів лікування хворих.

Z.-H. Wu, D.-L. Yang. A meta-analysis of the impact of COVID-19 on liver dysfunction. *Eur J Med Res* 2020 Nov 4; 25(1): 54. DOI: 10.1186/s40001-020-00454-x.

## Зв'язок із метаболічноасоційованою жировою хворобою печінки та тяжкістю COVID-19

Незважаючи на те що від метаболічноасоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) страждає чверть світового населення, вплив цього захворювання на перебіг COVID-19 мало описаний. За даними Y.-J. Zhou та співавт. (2020), у пацієнтів віком до 60 років із COVID-19 МАЖХП асоціюється приблизно із чотирикратним збільшенням (скориговане ВШ 4,07; 95% ДІ 1,20-13,79; P=0,02) ризику тяжкого перебігу інфекційного захворювання. В іншому систематичному огляді даних бази PubMed P. Sharma та співавт. (2020) дійшли висновку, що особи з МАЖХП мають у 4-6 разів вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 порівняно із загальною популяцією. Таким чином, медичні працівники повинні знати про позитивний зв'язок між МАЖХП і тяжким перебігом COVID-19.

Вплив *Helicobacter pylori* на перебіг COVID-19

Новий коронавірус зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту II (АПФ-2), завдяки чому потрапляє всередину клітини. Відомо, що ці рецептори експресуються у кишечнику, з чим пов'язують виникнення гастроінтестинальних симптомів у хворих на COVID-19. *Helicobacter pylori* підвищує експресію рецепторів АПФ-2 у ШКТ. З метою вивчення впливу бактерії на перебіг COVID-19 проведено дослідження за участю пацієнтів з підтвердженим методом полімеразно-ланцюгової реакції діагнозом COVID-19. Для виявлення хелікобактерної інфекції використовували тест на визначення антигену в калі. У всіх пацієнтів оцінювали клінічні прояви та тяжкість перебігу COVID-19, тривалість госпіталізації та наслідки вірусного захворювання.

У дослідження було включено 108 хворих на COVID-19, у 31 з них підтвердили хелікобактерну інфекцію (середній вік 49,54 ± 17,94 року), у 77 хворих (середній вік 47,85 ± 20,51 року) результати цього дослідження були негативними. У пацієнтів з *H. pylori* частіше відзначалися біль у животі (19,4 проти 2,6%) та діарея (32,3 проти 9,1%), ніж у пацієнтів без неї (p=0,007 та p=0,006 відповідно). Не було статистично значущої різниці між наявністю інфекції *H. pylori* та тривалістю госпіталізації, тяжкістю перебігу COVID-19 та наслідками захворювання (p>0,05).

N. Balamtekin et al. The Effect of Helicobacter Pylori on the Presentation and Clinical Course of COVID-19 Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Dec 9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003005.

## Мікробіом кишечника: недооцінений фактор під час пандемії COVID-19

COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, швидко поширився по всьому світу та призвів до глобалізації захворюваності та смертності. Ця ситуація спонукала до швидкої ескалації наукової та клінічної діяльності, спрямованої на поглиблення вивчення цього вірусу. Ця робота сприяла швидкому з'ясуванню факторів ризику, пов'язаних із тяжкістю захворювання, та механізмів, що підтримують вірулентність збудника й динаміку його передачі.

ШКТ є однією з основних систем організму, яка може впливати на схильність і тяжкість перебігу інфекції COVID-19. Крім того, мікробіом кишечника пов'язаний з різноманітними факторами ризику зараження COVID-19. Тому маніпуляції з мікробіомом кишечника є потенційною терапевтичною мішенню при лікуванні низки захворювань. Хоча дані щодо профілювання мікробіому кишечника при інфікуванні COVID-19 на сьогодні обмежені, вони підтверджують можливість декількох шляхів взаємодії між COVID-19, мікробіомом кишечника, експресією АПФ-2 у тонкій і товстій кишці та запаленням кишечника. Автори наводять докази того, що мікробіом кишечника є фактором, який може впливати на патогенез, перебіг і тяжкість COVID-19, а також припускають, що мікробіом може бути терапевтичною цілью при веденні вірусного захворювання.

Відзначено, що певні початкові характеристики кишечника пацієнтів з COVID-19 пов'язані з тяжким перебігом захворювання, тобто мікробіом кишечника опосередковано впливає на перебіг і тяжкість COVID-19. Білок АПФ-2, який серед іншого міститься в тонкій кишці, є ключовим рецептором для проникнення вірусу SARS-CoV-2. Наявні дані, що мікробіом кишечника впливає на експресію рецепторів АПФ-2, а отже, може мати значення щодо заразності COVID-19 і тяжкості захворювання. Крім того, мікробіом кишечника відіграє істотну роль в імунній регуляції, а отже, може стати важливим фактором регуляції імунної відповіді на COVID-19.

Мікробіом кишечника взаємодіє з декількома класами лікарських засобів, які використовуються при лікуванні інфекції. Цей аспект слід враховувати для кращого розуміння потенційної відповіді пацієнта на проведене лікування. Наукові дані про вплив мікробіому кишечника на схильність людини до зараження SARS-CoV-2 поки дуже обмежені, однак подальші дослідження потенційно змінять уявлення людства про вірусну інфекцію та відкриють нові терапевтичні можливості.

J.P. Segal et al. The gut microbiome: an under-recognized contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Nov 24;13:1756284820974914. DOI: 10.1177/1756284820974914.

Підготувала Ілона Цюпа

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)

