

Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 3(65)-4(66) 2022 р.

12 750 примірників*

Передплатний індекс 37635



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Губська

**Інтернальна
проникність
pro et contra**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Білоусова

**Особливості
функціональної патології
гастроудоденальної
системи у дітей: принципи
профілактики і терапії**

Читайте на сторінці **9**



Доктор медичних наук,
професор
Ігор Скрипник

**Патогенетичний підхід
до лікування синдрому
позраженого кишечника**

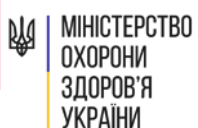
Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Ткач

**Клінічні рекомендації
з відміни інгібіторів
протонної помпи**

Читайте на сторінці **14**



Рекомендації

**Вірусний гепатит С.
Клінічна настанова,
заснована на доказах**

Читайте на сторінці **16**

Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25.02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); Мезим[®] КАПСУЛИ 10000. 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД СФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амполітичну активність 9000 ОД СФ, мінімальну протейолітичну активність 500 ОД СФ. Мезим[®] КАПСУЛИ 25000. 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД СФ, мінімальну амполітичну активність 22500 ОД СФ, мінімальну протейолітичну активність 1250 ОД СФ. **Показання.** порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату Мезим[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД СФ ліпази) або 1 капсула препарату Мезим[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД СФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД СФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інш.
¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25.02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Плінкер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина
Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна Імпорт» в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: +38 (044) 494-33-88
UA_MEZ_13_2022_V1-фін.зат. 12/12/2022.



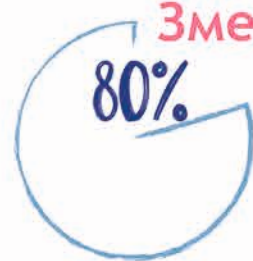
**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ГОСТРИЙ ГЕМОРОЙ



ЕФЕКТИВНЕ ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ ТА НАБРЯКУ⁽¹⁾

Флебодія 600 статистично значуще зменшує симптоми гострого геморою



Зменшення на

80%



ШВИДКЕ ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ⁽¹⁾

Зникнення на 3-й день



Швидше

в групі
Флебодія 600



ШВИДКЕ ЗМЕНШЕННЯ КРОВОТЕЧІ⁽²⁾



3/4
пацієнтів*
без кровотечі
через 3 дні!

*77% пацієнтів

**ФЛЕБОДІА 600 - ФРАНЦУЗЬКИЙ ФЛЕБОТОНІК,
ЯКОМУ ДОВІРЯЮТЬ У БІЛЬШ НІЖ 60 КРАЇНАХ СВІТУ!**



Флебодія

600 МГ ДІОСМІН

2-3 ТАБЛЕТКИ
НА ДЕНЬ
ПІД ЧАС ЇЖІ⁽³⁾

LABORATOIRE
INNOTECH
INTERNATIONAL

Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні,
01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

ІНСТРУКЦІЯ* для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕБОДІА 600. Склад: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. Показання. Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування симптомів венозної та лімфатичної недостатності, в тому числі: відчуття важкості в ногах, набряку, болі та трофічних розладів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Спосіб застосування та дози. При венозній та лімфатичній недостатності: 1 таблетка на добу під час прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Перші симптоми зникають після першого місяця лікування. Лікування може продовжуватися від 1 до 6 місяців. Середня тривалість лікування становить 2-3 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на добу під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимальна добова доза - 1800 мг (3 таблетки). Побічні реакції. З боку шлунково-кишкового тракту: часто ($\geq 1/100 < 1/10$): біль у животі; нечасто ($\geq 1/10000 < 1/1000$): здуття живота, діарея, диспепсія, нудота; рідко ($\geq 1/10000 < 1/1000$): блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$): алергічні реакції, такі як висип, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Іннотек Шузї, Франція/Innothera Chouzy, France. Реєстраційне посвідчення. № UA/8590/01/01 згідно Наказу МОЗ України 01.08.2018 № 1422. Дата останнього перегляду. 06.08.21. Під назвою Флебодія мається на увазі Флебодія 600, таблетки вкриті плівковою оболонкою. *Інструкція представлена в скороченому вигляді. Повний текст інструкції дивись в Державному реєстрі лікарських засобів (<http://www.driz.com.ua>)

Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ЛІТЕРАТУРА.

1. M. Chauvenet, M. Libeskind - Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Revue française de gastro-entérologie, 1994 ; 303:642-7.
2. D. Kecmanović, M. Pavlov, M. Ceranić, A. Sepetkovski, P. Kovacević, A. Stamenković - The use of PHLEBODIA in the management of bleeding non prolapsed haemorrhoids. Acta Chir Iugosl. 2005;52(1):115-6.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕБОДІА 600.
4. Periodic safety update report for diosmin, page 3, data lock point on 31-Jul-2021.

Сучасні підходи до ведення пацієнтів із гемороїдальною хворобою

За матеріалами клінічних настанов Європейського товариства колопроктологів

Гемороїдальна хвороба (ГХ) – одне з найпоширеніших захворювань аноректальної ділянки, що характеризується ураженням гемороїдальних сплетінь навколо анального отвору або нижнього відділу прямої кишки, супроводжується їх симптоматичним збільшенням та дистальним зміщенням. Згідно з даними різних досліджень, поширеність ГХ становить 4,4–45% (V. Lohsiriwat et al., 2012; S. Riss et al., 2012; P.A. Naas et al., 1990; J.F. Johanson et al., 1990). Хвороба суттєво знижує якість життя, тому є не лише медичною, але й соціально-економічною проблемою, актуальність якої зумовлена зростаючим впливом факторів ризику в сучасному світі: надмірною масою тіла, ожирінням, малорухливим способом життя, дією з низьким вмістом клітковини, хронічним запором тощо. Періодично з'являються нові клінічні настанови щодо ведення пацієнтів із ГХ, які базуються на засадах доказової медицини. Оскільки українські лікарі можуть користуватися міжнародними рекомендаціями, дуже важливо слідкувати за оновленнями та впроваджувати сучасні підходи до діагностики й лікування у власну клінічну практику.

У 2020 р. були опубліковані мультидисциплінарні міжнародні клінічні настанови Європейського товариства колопроктологів (European Society of ColoProctology, ESCP) щодо ведення пацієнтів із ГХ. Процес розроблення складався з шести фаз:

- визначення обсягу клінічних настанов (популяція пацієнтів включала хворих із усіма стадіями ГХ; цільова група – усі спеціалісти, що лікують пацієнтів із ГХ, медичні працівники та пацієнти, які хочуть отримати інформацію щодо тактики ведення ГХ);
- створення групи, що займається розробленням клінічних рекомендацій (guideline development group, GDG);
- розробка питань для обговорення;
- пошук літератури у базах даних MEDLINE (Ovid), PubMed, Embase (Ovid) та Кокранівській базі даних систематичних оглядів;
- перевірка даних;
- розробка членами GDG рекомендацій на основі доказів, із використанням системи GRADE (систематичного підходу для оцінювання доказовості у систематичних оглядах).

У клінічних настановах для позначення рекомендацій, які базуються на доказах різного рівня, використовувалися різні модальні дієслова. При доказах високого рівня застосовувалися терміни «треба, необхідно» (з англ. must), доказах середнього рівня – «варто» (з англ. should or could), доказах низького рівня – «можливо, можна» (з англ. could or may), доказах дуже низького рівня – «можна розглянути» (з англ. can be considered). Група GDG досягла консенсусу щодо усіх рекомендацій. Клінічні настанови ESCP щодо ведення пацієнтів із ГХ оновлюються щорічно, починаючи з 2020 р., та містять 34 рекомендації, представлені у шести розділах, які є керівництвом для найефективнішого ведення пацієнтів із ГХ.

Симптоми, діагностика та класифікація

Наразі наявно недостатньо доказів щодо цього розділу, тому переважна більшість рекомендацій базується на думці експертів GDG.

1.1. Медичним працівникам варто встановлювати попередній діагноз ГХ на основі клінічного анамнезу, враховуючи можливість наявності інших захворювань, наприклад, колоректального раку чи запального захворювання кишечника (ЗЗК).

1.2. Щоб виключити іншу патологію аноректальної ділянки, варто провести перевірку та фізикальний огляд.

1.3. Для діагностики та встановлення ступеня тяжкості ГХ, а також для виключення іншої патології аноректальної ділянки треба провести огляд усього анального каналу (наприклад, із застосуванням жорсткого аноскопа, проктоскопа чи ректоскопа).

1.4. Якщо під час збору анамнезу чи фізикального обстеження виявлено ознаки, що вказують на колоректальний рак чи ЗЗК, варто застосувати відповідні клінічні настанови.

1.5. Фізикальний огляд варто проводити у положенні, що полегшує діагностику та забезпечує комфорт пацієнта, тобто на лівому боці. Альтернативними положеннями може бути літотомічне чи колінно-лікткове.

1.6. Якщо було встановлено попередній діагноз ГХ, можна розпочати базову терапію (тобто дотримання правильних звичок у туалеті, проносні засоби, місцеві анестетики та флеботоніки). Пацієнтів із рефрактерними симптомами варто направити для подальшого лікування.

1.7. Для документації та класифікації найчастіше використовують класифікацію Goligher. Вона може використовуватися медичними працівниками як допоміжний інструмент при виборі найкращого методу лікування для кожного пацієнта.

Базисна терапія

Першим кроком у веденні пацієнта, в якого було діагностовано ГХ, є базисна терапія та інформування пацієнта про всі стадії ГХ.

2.1. Варто заохочувати пацієнтів до здорового способу життя, наприклад, вживання достатньої кількості рідини,

дотримання здорового харчування та фізичної активності (експертний висновок, підвищений GDG).

2.2. Варто дати поради стосовно дотримання правильних звичок у туалеті, включно із положенням тіла під час акту дефекації. Варто уникати напруження під час дефекації та тривалих актів дефекації (експертний висновок, підвищений GDG).

2.3. Для полегшення симптомів та зменшення кровотеч можна розглянути призначення проносних засобів (низький рівень доказовості).

2.4. Флеботоніки можуть сприяти зменшенню симптомів (низький рівень доказовості).

2.5. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ненаркотичні аналгетики можна призначати для усунення болю (експертний висновок).

Амбулаторні процедури

Якщо базова терапія не сприяла бажаному зменшенню вираженості симптомів, варто розглянути додаткові процедури. До амбулаторних процедур належать лігування латексним кільцем (ЛЛК), склеротерапія (СКЛ) та інфрачервона коагуляція (ІЧК).

3.1. Рішення про вибір амбулаторної процедури (ЛЛК, ін'єкційна СКЛ та ІЧК) варто приймати спільно з пацієнтом, враховуючи його побажання, доступність процедури та придатність пацієнта для подальших процедур (експертний висновок, підвищений GDG).

3.2. ЛЛК варто проводити при ГХ I–III ступеня. Надалі може знадобитися повторення процедури (середній рівень доказовості).

3.3. ІЧК можна використовувати як варіант вибору у пацієнтів із кровоточивістю геморою I ступеня (низький рівень доказовості).

3.4. Ін'єкційну СКЛ можна використовувати у пацієнтів із ГХ I–II ступеня (низький рівень доказовості).

Хірургічне лікування

Для пацієнтів, у яких базова терапія та/або амбулаторні процедури не дали бажаного результату, або для пацієнтів із ГХ III–IV ступеня можна розглянути хірургічне втручання.

4.1. Рішення про вибір хірургічного лікування варто приймати спільно з пацієнтом, враховуючи його побажання, доступність процедури та придатність пацієнта для проведення хірургічних процедур (експертний висновок, підвищений GDG).

4.2. Лігування гемороїдальних артерій під контролем доплера (Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation – DG-HAL) у поєднанні з мукопексією чи без неї можна використовувати у пацієнтів із ГХ II–III ступеня та/або у пацієнтів, рефрактерних до амбулаторних процедур (низький рівень доказовості). Проте у зв'язку з тим, що ефективність процедур, проведених під контролем доплера, наразі ставиться під сумнів, можна розглянути проведення лише мукопексії (дуже низький рівень доказовості, підвищений GDG).

4.3. Степлерна гемороїдопексія (СПП) може використовуватися у пацієнтів із ГХ II–III ступеня та/або у пацієнтів, рефрактерних до амбулаторних процедур (низький рівень доказовості).

4.4. Гемороїдектомія може бути застосована у пацієнтів із ГХ II–III ступеня та/або у пацієнтів, рефрактерних до амбулаторних процедур (середній рівень доказовості).

4.5. Гемороїдектомію варто використовувати у пацієнтів із ГХ IV ступеня (середній рівень доказовості).

Особливі ситуації

Тромбоз гемороїдальних вузлів

5.1. У пацієнтів із тромбозом гемороїдальних вузлів рішення про вибір лікування варто приймати спільно з пацієнтом, враховуючи його побажання, доступність процедур та придатність пацієнта для подальших процедур (експертний висновок, підвищений GDG).

5.2. У пацієнтів із тромбозом гемороїдальних вузлів у першу чергу можна розглядати базову терапію, тобто дотримання

правильних звичок у туалеті, проносні засоби, НПЗП та ненаркотичні аналгетики (думка експертів). У пацієнтів із тромбозом гемороїдальних вузлів можна розглядати призначення флеботоніків (низький рівень доказовості). В окремих випадках можна розглянути можливість проведення операції (дуже низький рівень доказовості).

5.3. У пацієнтів із тромбозом гемороїдальних вузлів можна розглядати хірургічні процедури (тобто СГП та гемороїдектомію; дуже низький рівень доказовості).

Імунодефіцитні стани

5.4. Амбулаторні процедури (включаючи ЛЛК та СКЛ) у пацієнтів із ослабленою імунною системою здаються безпечними, але доступно дуже мало даних щодо цього твердження (дуже низький рівень доказовості).

Вагітні

5.5. Вагітним жінкам та породіллям варто використовувати базисну терапію, тобто проносні, топічні лікувальні засоби, флеботоніки та аналгетики (експертний висновок, підвищений GDG).

5.6. У вагітних та породіль із тромбозом гемороїдальних вузлів, які не відповідають на базисну терапію, можна розглянути можливість проведення хірургічних процедур для лікування тромбозу (експертний висновок).

ЗЗК

5.7. У пацієнтів із ЗЗК амбулаторні та/або хірургічні процедури можна розглядати лише за умови відсутності ознак активного захворювання (експертний висновок, підвищений GDG).

Променева терапія

5.8. Загалом не можна розглядати амбулаторні та/або хірургічні процедури у пацієнтів, які пройшли променево терапію (експертний висновок).

Порушення згортання крові

5.9. Перед проведенням амбулаторної та/або хірургічної процедури з приводу ГХ треба припинити застосування антикоагулянтів згідно з національними клінічними рекомендаціями (дуже низький рівень доказовості, підвищений GDG).

Інші техніки

6.1. Можна використовувати як закрити, так і відкриту гемороїдектомію без використання електрохірургічного обладнання (низький рівень доказовості). Закрита гемороїдектомія асоціюється з менш вираженим больовим відчуттям і кровотечею (низький рівень доказовості).

6.2. Для гемороїдектомії можна використовувати таке електрохірургічне обладнання, як LigaSure® та скальпель Harmonic (низький рівень доказовості).

6.3. Можна використовувати/розглянути застосування альтернативних процедур, наприклад, лазерної та радіочастотної абляції (низький рівень доказовості).

6.4. Ректальну резекцію за допомогою степлерного пристрою (включно з трансанальною степлерною ректальною резекцією (stapled transanal rectal resection – STARR) не варто використовувати для лікування ГХ (низький рівень доказовості, занижений експертами).

Висновки

Таким чином, ГХ є однією з найбільш поширених патологій аноректальної ділянки, показник її поширеності коливається від 4,4 до 45%. Останні 10 років ознаменувалися проведенням великої кількості досліджень щодо ГХ, що змінило погляд на менеджмент пацієнтів цієї групи. Спираючись на нові дані, група експертів ESCP розробила багатопрофільні міжнародні клінічні рекомендації, які включають актуальне та доказове резюме існуючих знань у галузі ведення пацієнтів із ГХ.

Перевагою цих рекомендацій є застосування інструменту AGREE Enterprise, який дозволяє зменшити мінливість якості практичних настанов. Це перші міжнародні багатопрофільні клінічні рекомендації, в яких наводиться актуальне та доказове резюме існуючих знань щодо ведення пацієнтів із ГХ і які стануть корисним путівником для практикуючих лікарів.

За матеріалами R.R. van Tol, J. Kleijnen, A.J.M. Watson et al. European Society of Coloproctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Disease®. 2020. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 22, 650662.

Підготувала Ілона Цюпа

Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹
- ➔ Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься²



Інформація³ про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Спазмомен® (особливо розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг; **Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. Дози. Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза 80-120 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні плацебо/

еталонного лікарського засобу. **Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

¹ Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10.

² Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4):432-42.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен® від 11.05.2018 № 908 Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ. Глінікер Берг 125,12489, Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

UA-Spa-02-2021-V1-print затв. 27/05/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Війна та проблема

антибіотикорезистентності:

комплексні заходи боротьби

М.М. Кочуєва, О.К. Коляда, І.П. Мазур та ін. 22

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Інестинальна проникність *pro et contra*

О.Ю. Губська, Г.І. Прикащикова 6-7

Особливості функціональної патології

гастроудоденальної системи у дітей:

принципи профілактики і терапії

О.Ю. Белоусова 9

Типові помилки

при веденні хворих із диспепсією

С.М. Ткач, А.Е. Дорофеев 10-11

Патогенетичний підхід

до лікування синдрому

підразненого кишечника

І.М. Скрипник, О.М. Левченко 13

Клінічні рекомендації

з відміни інгібіторів протонної помпи

С.М. Ткач, А.Е. Дорофеев 14-15

ГЕПАТОЛОГІЯ

Вірусний гепатит С

Клінічна настанова, заснована на доказах 16-19

Ефективність

та безпека рифаксиміну

при ускладненнях цирозу печінки

С.М. Ткач 20-21

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Сучасні підходи до ведення пацієнтів

із гемороїдальною хворобою

За матеріалами

клінічних настанов

Європейського товариства колопроктологів 3

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ

Здобутки та перемоги
медичної системи України у 2022 році

Попри надскладний рік, спричинений повномасштабним вторгненням росії в Україну, медична система не тільки вистояла, а й змогла зробити значні кроки вперед.

«2022 – рік стійкості та незламності. Він був складний для кожного з нас. Виклики війни, з якими зіштовхнулася Україна, щодня вимагали ухвалення складних і водночас швидких та оперативних рішень. Попри постійні масовані обстріли та атаки ворога, медична система вистояла, переорієнтувалася та продовжує надавати медичні послуги в усіх кутках України», – підсумував **міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко**.

Нагадаємо про **основні здобутки та перемоги системи охорони здоров'я у 2022 році**.

- Встановлено зарплату лікаря на рівні не менше 20 тис. грн, медсестри – не менше 13,5 тис. грн.
- Програма медичних гарантій отримала рекордне фінансування у 157 млрд грн.
- Забезпечено взаємодію МОЗ і медичних служб сектора оборони за принципом «єдиного медичного простору».
- Цілком відновлено 113 медзакладів, пошкоджених внаслідок військової агресії, 264 – у процесі відновлення.
- Налагоджено координацію з Єврокомісією DG SANTE і DG ECHO у питаннях медичної евакуації та лікування українців у країнах Євросоюзу. Евакуйовано на лікування у 29 країн 2 354 хворих і поранених дорослих та дітей.
- Підписано угоди з ЄС про долучення України до європейської програми EU4Health.
- Досягнуто виконання 94% плану закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та медичного обладнання, запланованих на 2022 рік.
- МОЗ має налагоджену дієву співпрацю зі Світовим банком. За рахунок додаткового фінансування цього проекту МОЗ придбано близько 6 тисяч одиниць критично необхідного медичного обладнання на загальну суму 37,7 млн доларів США.
- МОЗ координує впровадження ініціативи першої леді України Олени Зеленської щодо реалізації Національної програми психічного здоров'я і психосоціальної підтримки. Зокрема:
 - координується міжвідомча взаємодія;
 - впроваджено професію клінічного психолога і медичного капелана;
 - забезпечено функціонування 80 мобільних мультидисциплінарних команд психічного здоров'я;
 - запроваджено новий пакет «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги» у межах Програми медичних гарантій;
 - спільно з міжнародними партнерами і ГО «Безбар'єрність» проведено аудит потреб і ресурсів у сфері психічного здоров'я;
 - запущено онлайн-курс для фахівців первинної ланки з ведення пацієнтів із поширеними психічними розладами з використанням керівництва mhGAP за програмою ВООЗ;
 - розроблені такі продукти: довідник «Базові навички турботи про себе та інших», новий розділ «Довідника безбар'єрності» – «Етика взаємодії у період стресу», стрес-менеджмент у додатку BetterMe: Mental Health.
- Запущено розширений неонатальний скринінг на 21 орфанне захворювання.
- Проведено 379 трансплантацій органів.
- Розширюється програма реімбурсації «Доступні ліки». Включено для відшкодування рецепти для лікування захворювань психічної сфери. Загалом в програмі бере участь 11 500 аптек, було погашено 10 168 541 рецепт, фактична вартість відшкодування яких склала 2 млрд 243 млн грн.
- Лікарня «Феофанія» стала доступною для кожного українця та почала працювати за Програмою медичних гарантій.
- Відкрилися двері для пацієнтів у нових сучасних корпусах Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» і Центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України.
- Запущено електронні рецепти на антибактеріальні лікарські засоби та наркотичні (психотропні) препарати, виписано більше ніж 400 тис. рецептів.
- Впроваджено 7 пілотних телемедичних рішень в умовах воєнного стану на суму 1,4 млн доларів США.
- Національний контакт-центр МОЗ опрацював понад 700 тис. звернень.
- Прийнято нову редакцію положення про інтернатуру і запроваджено рейтинговий підхід до розподілу випускників закладів вищої медичної освіти в інтернатуру як перехідний етап до електронного розподілу.
- На сайті МОЗ відкрито спеціальний портал вакансій для медичних працівників. Від моменту запуску на портал подано близько 600 вакансій закладами охорони здоров'я по всій Україні.
- Урегульовано особливості атестації, спеціалізації та безперервного професійного розвитку лікарів, фармацевтів і медичних сестер у період воєнного стану.
- Затверджено 7 стандартів вищої освіти: магістра за спеціальностями «Стоматологія», «Медицина», «Медсестринство», «Фармація, промислова фармація», «Фізична терапія, ерготерапія» та доктора філософії за спеціальностями «Стоматологія», «Громадське здоров'я». Створено нову наукову спеціальність «Медицина катастроф».
- Забезпечено успішну організацію вступної кампанії у закладах вищої освіти МОЗ. Майже на 100% виконано державне замовлення на вступ. Середній прохідний бал на бюджет залишився на високому рівні і становив понад 150 балів.
- Через фандрейзингову платформу UNITED24 залучено понад 1 млрд грн для потреб охорони здоров'я та закуплено більше 9 тис. медичного й іншого обладнання, 133 «швидкі», 13 одиниць евакуаційного транспорту.
- Отримано 10,5 тис. тонн медичної гуманітарної допомоги на 12,8 млрд грн з 35 країн світу.
- Від початку війни через різні механізми було закуплено та поставлено 779 автомобілів швидкої допомоги, позашляховики та броньований евакуаційний транспорт.
- У співпраці з урядом Республіки Польща скоординовано партнерство медичних університетів України і Польщі, встановлено модульні амбулаторії сімейної медицини та модульні тимчасові пункти базування служби ЕМД у Харківській і Херсонській областях.
- За участі закордонних партнерів проведено близько 2100 навчальних заходів із питань тактичної, невідкладної медицини та інших питань медичної допомоги.

Ми дякуємо кожному за віддану працю та докладені зусилля до спільних успіхів задля покращення доступу українців до медичної допомоги.

<https://moz.gov.ua>

О.Ю. Губська, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри,
Г.І. Прикащикова, аспірантка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Інтестинальна проникність *pro et contra*

Сьогодні з'являється все більше даних щодо важливої ролі кишкового бар'єру й інтестинальної проникності для підтримання здоров'я та/або у виникненні великої кількості захворювань. З поняттям кишкової проникності пов'язані такі широковживані назви, як професійна – синдром надмірної інтестинальної проникності (СНІП) та розмовна *leaky gut* («дірява» кишка).

Кількість публікацій по темі СНІП, за даними PubMed, за останні 10 років збільшилася майже в 2,5 рази – 6324 проти 2586 у період 2000-2010 рр., із них 1753 статті опубліковано за останні 2 роки. Розглянемо основні відомості для розуміння понять «кишковий бар'єр», «кишкова проникність» та СНІП.

Кишковий бар'єр – це складна багатошарова система, що умовно складається із зовнішнього фізичного бар'єру (слизова оболонка кишечника, шар слизу), внутрішнього функціонального (переважно клітинний) та імунологічного бар'єру (імунні клітини, що містяться у власній пластинці, та секретовані ними імуноглобуліни). Взаємодія між цими шарами дозволяє підтримувати нормальну проникність [2], що визначається у здорових людей без ознак інтоксикації, запалення або порушення функцій кишечника [3].

Здоровий кишковий бар'єр запобігає потраплянню патогенних мікроорганізмів та токсинів, одночасно регулюючи всмоктування поживних речовин, електролітів, амінокислот, коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), цукрів, води та окремих мікробних метаболітів із просвіту кишечника в кровообіг.

СНІП визначається як порушена проникність, що призводить до транслокації бактерій та токсинів через стінку кишечника в кровотік, викликаючи порушення кишечного гомеостазу та формування функціональних порушень і органічних захворювань [3].

Будова та функції інтестинального бар'єру

Поверхня слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яка вистелена епітеліальними клітинами, являє собою ефективний бар'єр, що складається з міжклітинних з'єднань, які розділяють внутрішнє та зовнішнє середовища і перешкоджають проходженню потенційно шкідливих речовин.

ШКТ є однією з систем організму, що піддається найбільшому антигенному навантаженню і має найбільшу поверхню, яка безпосередньо контактує із зовнішнім середовищем, із приблизною площею поверхні 250 м² (рис.) [5].

Зовнішній бар'єр формує шар слизу, де містяться комменсальні бактерії кишечника, антимікробні пептиди (АМП), секреторний імуноглобулін А (sIgA) [6]. Ключовим компонентом кишкового бар'єру також виступає кишкова флора, або мікробіота, що виконує безліч життєво важливих функцій, найбільш вивченими з яких є вплив на метаболізм, проліферацію та підтримку епітеліального бар'єру, синтез КЛЖК [7].

Внутрішній бар'єр складається з епітеліальних клітин та включає:

- ентероцити;

- клітини Панета (під впливом бактерій та їх продуктів секретують антимікробні пептиди (AMPs), такі як ліпополісахариди (LPS), виробляють дефензини);
- келихоподібні клітини (вивільняють муцини, які формують глікопротеїни для підтримки слизового бар'єру);
- пучкові клітини (виробляють інтерлейкін (IL)-25, що бере участь у вродженому імунітеті, та IL-13, який контролює реакції IgE і стимулює гіперплазію келихоподібних клітин та вироблення слизу);
- ентероендокринні клітини (продукують пептиди або гормони, такі як *GLP-2*, що бере участь у регенерації та репарації епітелію та індукції синтезу білків щільного з'єднання – *tight junctions* *zonula occludens* (TJ; ZO-1 та оклюдин);
- М-клітини – знаходяться виключно в тонкій кишці, беруть участь у поглинанні антигена й тим самим ініціюють антигенспецифічні імунні реакції слизової оболонки, такі як індукція sIgA.

Власна пластинка містить імунні клітини, такі як макрофаги, дендритні клітини, В- та Т-лімфоцити, тучні клітини, що виділяють IgA та беруть участь в імунологічних захисних механізмах кишкового бар'єру.

Міжклітинні з'єднання

Епітеліальні клітини, з'єднані апікальними сполучними комплексами, транспортують просвітний вміст у кров та реагують на шкідливі подразники секрецією хлориду та антимікробних пептидів (AMPs). Від апікальної до базальної ділянки ентероцитів розрізняють 3 комплекси міжклітинних з'єднань:

- TJ ZO-1, ZO-2, ZO-3;
- адгезивні з'єднання (*adherens junction*, AJ) – зона злипання (*zonula adherens*);
- десмосоми, що забезпечують структурну цілісність клітин за рахунок зв'язування їх мереж проміжних філаментів [8].

Разом вони складають апікальний з'єднувальний комплекс і підтримують щільну межу мікроросинки. TJ беруть участь у регулюванні епітеліальної бар'єрної функції та міжклітинного транспорту [9].

Функціональні або фізичні порушення TJ, AJ та десмосом призводять до збільшення проникності кишечника, що викликає нерегульовану транслокацію чужорідних речовин і медіаторів запалення та потенційно впливає на розвиток хронічного запалення кишечника. Посилення запалення продовжує руйнування білків TJ, що призводить до підвищення проникності [10].

Трансцелюлярний та парацелюлярний транспорт

Трансцелюлярний та парацелюлярний шляхи – це основні шляхи, що беруть участь у транспорті речовин

через кишковий бар'єр. Трансцелюлярний шлях здійснюється завдяки внутрішньоклітинному перенесенню речовин із просвіту в кровотік. Парацелюлярний шлях включає перенесення речовин між ентероцитами.

Існують 2 різних парацелюлярних шляхи проникності епітелію: шлях «витоку» (для макромолекул діаметром ~100 Å) та «пори» (для дрібних компонентів діаметром ≤8 Å). Повідомляється, що щільні з'єднання, як правило, непроникні для молекул з радіусом ≤11-15 Å [11]. Цей шлях і визначає кишкову проникність. Речовина, на якій вивчалася кишкова проникність та яка здатна підсилити останню, – токсин *zonula* (білок вібріона холери) – оборотно відкриває щільні з'єднання між клітинами кишечника, при цьому посилюється транспорт для різних речовин: ліків, потенційно шкідливих токсичних та небажаних молекул, присутніх у ШКТ. Вважається, що шлях «витоку» також регулюється кіназою легкого ланцюга міозину (MLCK), де конститутивно активної MLCK достатньо для збільшення проникності [12]. MLCK, OCLN та ZO-1-подібні білки TJ відіграють важливу роль у регуляції шляху «витоку» [13].

Потік, що виникає через загибель клітин, асоціюється з патологічними станами (ерозіями та виразками), не залежить від щільних з'єднань і забезпечує доступ просвітних антигенів до власної пластинки [14].

Фактори ризику підвищеної кишкової проникності

Згідно з даними систематичного огляду, де оцінювали фактори ризику, асоційовані з кишковою проникністю, у дорослої популяції на основі даних 47 статей, виявлено, що дисліпідемія, поганий глікемічний контроль, хронічне запалення (підвищення рівня прозапальних маркерів), ожиріння, харчування за «західним стилем» є найсильнішими факторами ризику зміненої, а саме – підвищеної кишкової проникності. При цьому ризик підвищеної кишкової проникності збільшується при наявності коморбідності та тяжкості захворювання [15].

Захворювання, пов'язані із синдромом підвищеної кишкової проникності

В останні роки з'являється все більше публікацій про зв'язок кишкового бар'єру з різними захворюваннями, але механізми цих зв'язків до кінця не з'ясовані.

Дисфункція епітеліального бар'єру кишечника та підвищена проникність були описані при багатьох захворюваннях, включаючи запальні захворювання кишечника (ЗЗК – неспецифічний виразковий коліт, хворобу Крона), СПК, неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), стеатогепатит, цироз печінки, важкий гострий панкреатит, первинний біліарний холангіт, цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу, депресію тощо [4].

Клінічні дані свідчать про те, що *leaky gut* супроводжує аутоімунні захворювання, такі як ЦД 1 типу, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит та целиацію, патофізіологічні зв'язки між якими вивчені недостатньо [16].

Методи вимірювання кишкової проникності

Кишкова проникність визначається як одна із функцій кишкового бар'єру, яка вимірюється шляхом аналізу швидкості потоку через кишкову стінку певних молекул, що було чітко визначено консенсусом в експертній групі у Франкфурті (Німеччина) у червні 2012 р. [3].



О.Ю. Губська



Г.І. Прикащикова

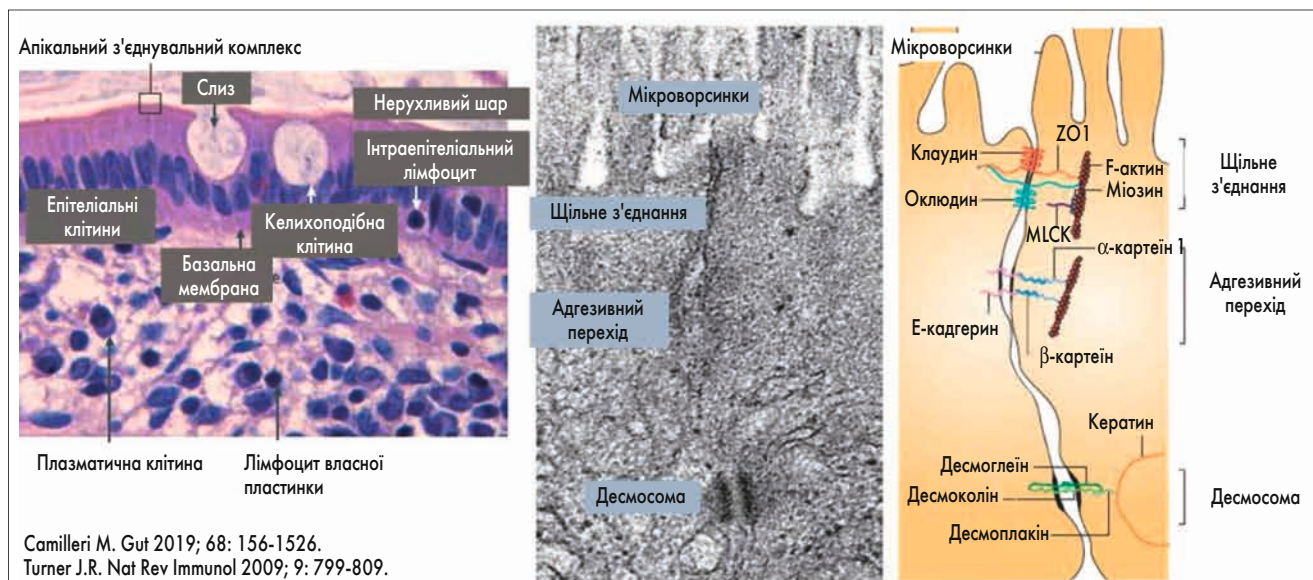


Рис. Анатомія бар'єру слизової оболонки

Кишкова проникність може бути нормальною або надмірною.

Існує нагальна потреба в наявності простих, надійних та чутливих методів вимірювання кишкової проникності задля виявлення груп ризику розвитку певних захворювань та розробки дієвих профілактичних заходів [17].

«Золотим стандартом» функціональних досліджень кишкової проникності у людини вважаються екскреторні тести, а саме лактулозно-манітоловий тест, який вимірює сечову екскрецію перорально вжитих цукрів протягом 6 годин [18]. Аналіз виконується методом високо-ефективної рідинної хроматографії або методом рідинної хроматографії в комбінації з мас-спектрометрією зразків сечі [3]. Лактулоза – дисахарид великого розміру, що може проникати через кишечник тільки парацелюлярно і визначатися в сечі лише тоді, коли інтестинальний бар'єр скомпрометований. Маніт – молекула меншого розміру, яка може проходити вільно парацелюлярним шляхом через кишковий бар'єр, незалежно від його пошкодження або дисфункції [3]. Таким чином, співвідношення вмісту лактулози до манітолу в сечі дає інформацію про наявну проникність тонкої кишки [18].

Лактулозно-манітоловий тест широко використовується в багатьох дослідженнях у пацієнтів із ЗЗК, СПК та целиацією [19] і може використовуватися у прогнозуванні рецидивів у пацієнтів із хворобою Крона [20, 21].

Оскільки лактулоза та маніт метаболізуються мікробіотою товстої кишки, вони не використовуються для оцінки проникності товстої кишки. З цією метою використовуються інші сполуки: сукралоза, поліетиленгліколь (ПЕГ) або 51Сг-етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), які не метаболізуються мікробіотою товстої кишки та відображають проникність саме товстої кишки або всього кишечника в залежності від оцінки часу та тривалості збору аналізу сечі.

Для оцінки проникності шлунка використовують сахарозу, оскільки вона гідролізується в дванадцятипалій кишці та не може бути використана для оцінки проникності тонкої кишки [3].

Адсорбційні тести використовуються переважно в дослідницьких проєктах та наукових дослідженнях. На жаль, в Україні можливості для їх проведення відсутні, тому постає питання інших підходів до непрямого (опосередкованого) визначення кишкової проникності. Розглянемо їх.

Одним із маркерів підвищеної кишкової проникності вважається складний білок зонулін, який бере участь у підтриманні щільних з'єднань, змінює цілісність ТТ тонкої кишки, активуючи рецептор епідермального фактора росту через активований протеїназою рецептор 2 (PAR-2) [22]. Підвищений рівень зонуліну визначається при кількох розладах, пов'язаних зі зміною кишкової проникності, включаючи СПК [23], целиацію, ЦД 1 типу, ревматоїдний артрит [22, 24, 25].

Іншим методом визначення підвищеної кишкової проникності є вимірювання рівня білків, що зв'язують жирні кислоти (Fatty acid-binding protein, FABP). FABP – це невеликі білки, що містяться в цитозолі зрілих ентероцитів. Базові рівні FABP відображають нормальну швидкість обміну епітелію. Ці білки виділяються та потрапляють у кровотік при загибелі ентероцитів і можуть бути виявлені в плазмі та сечі за допомогою імуноферментного аналізу. Підвищений рівень білків виявляється також у пацієнтів з ішемією кишечника, синдромом системної запальної відповіді та некротичним ентероколітом [26]. Тест може бути корисним також для виявлення гострого пошкодження кишечника.

Цілісність епітеліального бар'єру ще можна оцінити за морфологією епітеліального бар'єру та експресією ТТ, що визначається за допомогою аналізу вестерн-блот або кількісного ПЛР-тесту біоптатів кишечника. Електронна мікроскопія виявляє ультраструктурні зміни епітеліального бар'єру. За допомогою імуногістохімії або імунофлуоресценції можна візуалізувати специфічні білки ТТ.

Ще один метод – вимірювання рівнів LPS у крові ворітної вени та периферичній крові. Не зважаючи на добре відомі технічні обмеження аналізу, що є результатом виявлення низьких рівнів у периферичній

крові, у декількох дослідженнях було успішно використано оцінку рівня LPS для виявлення ендотоксикозу, переважно у пацієнтів із сепсисом [27]. Підвищені рівні LPS були виявлені також у пацієнтів із ожирінням та метаболічним синдромом, НАЖХП [28], що може вказувати на бактеріальну транслокацію з просвіту кишечника в кровообіг як наслідок порушення функції бар'єрної кишки. Хоча рівень LPS легко вимірюється в крові ворітної вени у тварин, вимірювання рівня LPS у периферичній крові людей залишається проблемою і вимагає ретельної стандартизації вимірювання.

Фекальний кальпротектин (ФК) – найуживаніший у сучасній практичній медицині неінвазивний маркер виявлення інтестинального запалення, часто пов'язаного з порушеною інтестинальною проникністю. Широкий спектр патологій призводить до запалення кишечника: неоплазія, ЗЗК, СПК, інфекції, аутоімунні захворювання, алергія, гіперперфузія кишечника та прийом окремих препаратів, наприклад, нестероїдних протизапальних [29], та супроводжується підвищеним рівнем ФК. При цьому ФК є неспецифічним маркером вимірювання кишкової проникності, оскільки не здатний оцінити пряму парацелюлярний шлях [30].

Таким чином, ми розглянули сучасні погляди на інтестинальний бар'єр, його структуру, обговорили функції здорового кишкового бар'єру та наслідки порушення кишкової проникності з можливостями її визначення.

Як свідчать представлені дані, складність досліджень та методів призводять до неоднозначних інтерпретацій отриманих результатів і формують підстави до необгрунтованого, часто бездоказового використання термінів і понять, пов'язаних зі складними процесами інтестинальної щільності, проникності та наслідками їх порушень. Саме тому на сьогоднішній час так складно обговорювати і рекомендувати методи корекції порушеної інтестинальної проникності, що ми спробуємо зробити у наступних публікаціях.

Список літератури знаходиться в редакції.



Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. 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 контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», 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[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також можна заповнити тут:



Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.....

2.....

3.....

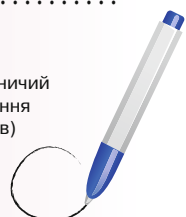
Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

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?





Програма медичних гарантій у 2023 році

Уряд ухвалив Порядок реалізації програми медичних гарантій (ПМГ) на 2023 рік. Запланований бюджет – понад 142 млрд грн, у тому числі 4,7 млн грн – на реімбурсацію лікарських засобів. У новому році ПМГ сфокусована на потребах пацієнта, викликаних війною. Для медзакладів на окупованих територіях та в зоні бойових дій передбачені окремі пакети.

Попри війну та обмежені ресурси, обсяг гарантованих медичних послуг для українців не зменшений. Як і раніше, ПМГ охоплюватиме всі основні види медичної допомоги: первинну, спеціалізовану, високоспеціалізовану, екстрену, паліативну, медичну реабілітацію, а також медичну допомогу дітям до 16 років та допомогу при вагітності і пологах.

«Програма медичних гарантій не лише зберігає стійкість, а й розвивається і відповідає на виклики війни. Одним із пріоритетів у 2023 році стане медична реабілітація. У країні з'явиться стимул до появи потужних реабілітаційних закладів, де пацієнт зможе отримати комплексні послуги з реабілітації. Також ми наближаємо психологічну допомогу до українців. Отримати психологічну підтримку людина зможе просто у свого сімейного лікаря. Лікарі первинної допомоги вже проходять відповідну підготовку, усе більше закладів укладають договір на новий пакет послуг», – зазначила **Наталія Гусак, голова Національної служби здоров'я України.**

Загалом у ПМГ на наступний рік передбачено 39 пакетів послуг. Серед них нові: секційне дослідження, пакети для медзакладів на окупованих територіях та в зоні бойових дій. До змін можна віднести розмежування стаціонарної та амбулаторної реабілітаційної допомоги. Програма реімбурсації «Доступні ліки» розширюється. До неї увійдуть імуносупресивні препарати, тест-смужки для інсулінозалежних пацієнтів та знеболювальні засоби для паліативних хворих.

Попри війну, тарифи у 2023 р. не зменшені, а деякі навіть збільшені.

Фокус ПМГ у 2023 р. спрямований на реабілітаційні послуги. За амбулаторні реабілітаційні послуги НСЗУ сплачуватиме 10 820 грн, а за стаціонарні – 19 769 грн при наданні реабілітаційних послуг за одним напрямом реабілітації. Якщо пацієнт отримує реабілітаційні послуги одночасно за кількома напрямками, ставка становитиме 33 607 грн.

Пріоритетом у ПМГ на 2023 р. залишається охорона материнства та дитинства. Пакет «Медична реабілітація немовлят, які народилися передчасно та/або хворими, протягом перших трьох років життя» збережено. За надані послуги медзаклади отримуватимуть 10 820 грн. За одним із найвищих тарифів у ПМГ оплачуватиметься неонатальна допомога – 135 тис. грн. Максимальний тариф становитиме 162 тис. грн за лікування недоношених дітей у перинатальних центрах III рівня; такий заклад визначатиметься в кожній області.

Тариф за медичну допомогу при пологах становитиме 15 137 грн. А для закладів, які надаватимуть комплексні медичні послуги матері й дитині, тариф буде майже 20 тис. грн.

Збережено також тарифи на лікування онкологічних хворих. За хіміотерапевтичне лікування заклади отримають 36 тис., а за лікування дітей від онкохвороб НСЗУ сплачуватиме закладам до 131 тис. грн. Тариф за лікування онкогематологічних захворювань – 74 тис. грн. Пріоритетними також залишаються 6 досліджень для раннього виявлення онкологічних захворювань.

Особлива увага приділена психологічній допомозі. Зокрема, діятиме пакет психологічної підтримки на первинному рівні, впроваджений у 2022 р. Збільшено тариф на стаціонарну психіатричну допомогу до 13 151 грн.

Медичні заклади на окупованих територіях та в зоні бойових дій отримуватимуть оплати за окремими пакетами.

Для медзакладів на окупованих територіях передбачено пакет «Забезпечення збереження кадрового потенціалу для надання медичної допомоги населенню, яке знаходиться на території, що перебуває в тимчасовій окупації». Цей пакет буде діяти для комунальних медзакладів, які знаходяться на окупованій території, згідно з переліком Мінреінтеграції. Оплати цим закладам залежатимуть від кількості та категорій працівників станом на 1 грудня 2022 р.

Ставка за категоріями працівників становить:

- для керівників медзакладу і структурних підрозділів – 26 000 грн;
- для лікарів (крім інтернів) та спеціалістів із вищою немедичною освітою, які допущені до медичної діяльності в медзакладах, – 20 000 грн;
- для середнього медперсоналу – 13 500 грн;
- для інших працівників та інтернів – 6700 грн.

Також передбачений пакет «Готовність та забезпечення надання медичної допомоги населенню, яке знаходиться на території, де ведуться бойові дії». На цей пакет контрактуватимуться комунальні медзаклади (окрім стоматологічних та первинних), які перебувають у зоні бойових дій та є в переліку Мінреінтеграції, а також мали договір на амбулаторну і стаціонарну допомогу, один із хірургічних пакетів, стаціонарну психіатричну допомогу і лікування туберкульозу. НСЗУ сплачуватиме цим закладам фактичну вартість послуг, які медзаклади надавали протягом 2022 р. за вказаними пакетами.

<https://nszu.gov.ua/>

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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент 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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент 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 Національного університету охорони здоров'я України 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. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- 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. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України 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 **Анна Хиць**

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

Редакція a.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингу chapyzhenko@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50А, м. Київ, 03162.

Підписано до друку: грудень 2022 р.

Замовлення № 0027.

Наклад 12 750 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.

Особливості функціональної патології гастроудоденальної системи у дітей: принципи профілактики і терапії

29-30 вересня 2022 р. у Дніпрі в онлайн-режимі відбулася Науково-практична конференція з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень». Цей захід об'єднав провідних вчених з усіх куточків України та світу. Однією з обговорюваних у ході пленарних засідань тем стала діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення у дітей. Із доповіддю «Особливості функціональної патології гастроудоденальної системи у дітей: принципи профілактики і терапії» виступила голова Харківської обласної асоціації дитячих гастроентерологів і нутриціологів України, завідувачка кафедри педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Юрїївна Белоусова.

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) посідають провідне місце в структурі хронічної патології дитячого віку. Найпоширенішою патологією ШКТ у дітей є функціональні гастроудоденальні порушення, які зустрічаються із частотою 85-90% (S. Mahadeva, K.L. Goh, 2006; С.М. Ткач, 2017). Класичним проявом гастроудоденальної дисфункції у дітей є диспепсія. Тривалий час під терміном «диспепсія» (від грец. dys – порушення, perstein – перетравлювати) розуміли порушення перетравлювання. Значення цього терміну завжди було предметом суперечок та маніпуляцій. Сьогодні відомо, що диспепсія не є специфічним синдромом і може зустрічатися при різноманітних структурних та функціональних видах патології ШКТ, а також виникати на тлі багатьох негастроентерологічних захворювань. Варто зауважити, що у більш ніж 50% випадків диспепсія має функціональний характер та не супроводжується будь-якими органічними змінами; у менш як 50% дітей скарги на диспепсію зумовлені наявністю органічної патології, найчастіше це виразкова або гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ; V. Stanghellini, F.K.L. Chan, 2016).

Часто практикуючи лікарям доводиться проводити диференційну діагностику функціональної диспепсії (ФД) та хронічного гастриту (ХГ). Обидва ці захворювання є самостійними нозологічними формами. На відміну від ХГ, який є органічним процесом, що характеризується наростаючою атрофією залозистого епітелію та секреторною недостатністю, ФД не має морфологічного субстрату, зазвичай не прогресує та має сприятливий перебіг. Поєднання цих двох діагнозів є неприпустимим, оскільки тим самим порушується сам фундамент, на якому базується вчення про функціональні розлади ШКТ, та позбавляється сенсу розмежування функціональної й органічної диспепсії.

Патофізіологія ФД

Патофізіологія ФД є складною, мультифакторіальною та не до кінця вивченою. У результаті проголошення Римського консенсусу IV комітетом експертів, який займається питаннями диспепсії, вперше було акцентовано увагу на тому, що функціональні захворювання ШКТ є групою розладів, які характеризуються порушенням взаємодії центральної нервової системи (ЦНС) та периферичної ланки нервової системи, що забезпечує діяльність органів ШКТ (вісь «головний мозок – кишечник»). У такий спосіб було підкреслено домінуючий внесок ЦНС у розвиток симптомів ФД.

Згідно з Римськими критеріями IV, розрізняють такі клінічні варіанти ФД:

- постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС), що характеризується виникненням диспепсичної симптоматики, індукованої прийомом їжі;
- епігастральний больовий синдром (ЕБС), для якого характерним є наявність болю та відчуття печії в ділянці епігастрії, що можуть виникати одразу після прийому їжі, але також можуть зникати після прийому їжі або відзначатися натщесерце;



Рис. 1. Клінічні прояви ФД

- синдром «перехресту» ПДС та ЕБС, або overlap-синдром, для якого характерним є як наявність диспепсичних симптомів, індукованих прийомом їжі, так і епігастрального болю та/або печії.

Важливо, що незалежно від варіанту, постійні симптоми ФД є причиною емоційного дистресу та зниження працездатності, що чинить неабиякий вплив на якість життя дитини (N.G. Talley et al., 2015; D.A. Drossman et al., 2016; V. Stanghellini et al., 2016).

Незважаючи на численні дослідження у цій галузі, сьогодні все ще недостатньо даних про усі патогенетичні ланки, які лежать в основі виникнення ФД (D.A. Drossman et al., 2016). Відомо, що на розвиток ФД впливають такі фактори, як гіперсекреція соляної кислоти, психогенні чинники, порушення моторики, зниження чутливості шлунку до розтягнення, аліментарні чинники та порушення функції підшлункової залози (ПЗ). При цьому нерідко спостерігають поєднання кількох факторів, що значно ускладнює перебіг ФД.

Що стосується клінічного перебігу ФД, то єдиної специфічної скарги у пацієнтів не існує. Натомість у понад 99% пацієнтів зустрічається більше 2 симптомів ФД, а у 80% випадків може виникати 5 та більше проявів ФД одночасно (M.A. Benninga et al., 2016). Тому нерідко в одного пацієнта можна побачити цілу гаму функціональних розладів (рис. 1), серед яких буває складно виділити провідний.

Мінливість клінічної картини, у тому числі у пацієнтів із поєднанням функціональних порушень, зокрема ФД + синдром подразненого кишечника (СПК), ФД + ГЕРХ або ФД + біліарна дисфункція, вимагає від практикуючого лікаря постійного перегляду та корекції призначеної схеми лікування.

Окрім різноманіття гастроентерологічних та негастроентерологічних скарг, відмінною особливістю ФД є наявність психоневрологічних розладів (M. Kanazava et al., 2004). Зокрема, скарги пацієнтів можуть бути такими, що відповідають проявам різних синдромів нейроциркулярної дистонії, як-от кардіалгічного, респіраторного, астеничного, цефалгічного тощо. Потрібно пам'ятати, що успіх лікування таких пацієнтів, а також досягнення комплаєнтності багато в чому залежить від психоемоційних та соціально-побутових чинників і ситуацій.

Практичний досвід і результати пролонгованих досліджень показують, що тривалий перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів та відсутність контролю лікування можуть призводити до розвитку значних порушень у подальшому. Однак діагностика ФД часто викликає значні труднощі, що призводить до призначення великої кількості непотрібних обстежень та є причиною поліпрагмації. У рекомендаціях Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) наголошується, що ФД, як і усі функціональні порушення, є доброякісним станом, а тому її корекція повинна бути відповідною. З позиції доказової медицини ефективне медикаментозне лікування ФД передбачає призначення прокінетиків, спазмолітиків, антисекреторних препаратів, антацидів, гастропротекторів, седативних засобів та ферментів ПЗ (рис. 2).



Рис. 2. Препарати 1-ої лінії і резервні методи лікування ФД згідно з Римськими критеріями IV



О.Ю. Белоусова

Патогенетичне обґрунтування призначення препаратів ферментів ПЗ

Як відомо, гіперсекреція соляної кислоти у шлунку може спричинити відносну недостатність вироблення ферментів ПЗ. Окрім цього, через закислення дванадцятипалої кишки можуть інактивуватися ферменти, які вже надійшли з ПЗ. Іншими причинами недостатності ферментів ПЗ є розведення їх концентрації у просвіті кишки, швидкий транзит хімусу через ШКТ або порушення процесів змішування ферментів із хімусом у результаті дискінезії шлунку та дванадцятипалої кишки. Тому наявність відносної недостатності ПЗ у пацієнтів із ФД є показанням до призначення препаратів ферментів ПЗ.

Жирна та надмірно оброблена їжа, часте переїдання, перекуси, хронічний стрес та висока калорійність раціону мають значний вплив на розвиток функціональних розладів ШКТ у дитячому віці. Як боротися з порушеннями харчової поведінки? Перш за все необхідно оптимізувати харчовий раціон дитини. Проте в умовах уже існуючої хвороби та наявності зовнішньосекреторної недостатності ПЗ доцільним є призначення ферментних препаратів.

Раніше при відносній недостатності екзокринної функції ПЗ рекомендували дотримання дієти з обмеженням жирів. Як наслідок, мальнутриція прогресувала (D. de la Iglesia-Garcia et al., 2017). Переломним моментом стала поява ферментних препаратів з кишково-розчинною оболонкою, які стали основою менеджменту екзокринної недостатності ПЗ. Зокрема, згідно з міжнародними рекомендаціями, при лікуванні таких пацієнтів основним завданням є усунення стеатореї не за рахунок обмеження прийому жирів, які необхідні для забезпечення всмоктування жиророзчинних вітамінів, а за допомогою призначення ферментної замісної терапії (S. Sankaranarayanan et al., 2019). Це дозволило наблизити засвоєння жирів до нормального рівня (S. Pongrasobchai et al., 2013).

Отож, ферментотерапія екзокринної недостатності ПЗ дозволяє запобігти нутритивному, вітамінному та мінеральному дефіциту. При цьому вибір ферментного препарату повинен базуватися на можливості максимально наблизити процеси перетравлення до фізіологічного рівня. Ферменти препарату повинні мати здатність добре перемішуватися з їжею і потрапляти у дванадцятипалу кишку одночасно з хімусом. Найточніше цим вимогам відповідають ферментні препарати, гастрорезистентні капсули яких містять мінімікротаблетки діаметром до 2 мм (J.M. Lohr et al., 2009; J.E. Dominguez-Munoz et al., 2011). Особливе місце серед цих препаратів посідає лікарський засіб Мезим® капсули. Завдяки можливості розкриття капсули, препарат зручно дозується, а його застосування є безпечним у дітей усіх вікових груп. Згідно з інструкцією, для немовлят або дітей, яким важко ковтати капсулу, її можна відкрити та змішати необхідну кількість мікрочастинок (мінімікротаблеток препарату Мезим® капсули) з невеликою кількістю їжі (грудного молока, фруктового пюре тощо) та давати дитині з ложки безпосередньо перед годуванням. Особливістю сучасних ферментних препаратів є їх активність у тонкій кишці та, відповідно, відсутність впливу на функціональну активність ПЗ. Тривала терапія сучасними ферментними препаратами не пригнічує продукцію власних ферментів ПЗ, про що свідчить сталий рівень еластази-1 на тлі прийому препарату Мезим® капсули.

Застосування ферментних препаратів при функціональних гастроінтестинальних порушеннях сприяє нормалізації травлення та покращує моторику кишечника.

Лікувальна доза препарату Мезим® капсули підбирається індивідуально, а добова залежить від тяжкості екзокринної недостатності ПЗ. Рекомендованою дозою для дітей віком до 4 років є 1000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на добу. Для дітей старше 4 років – 500 ОД ліпази на 1 г жирів у добовому обсязі їжі. Рекомендована доза препарату Мезим® капсули для дітей шкільного віку та підлітків становить 10 000-25 000 ОД на прийом їжі (E. de Madaria et al., 2013; J. Toouli et al., 2010).

Підготувала Ольга Гуйванюк

Типові помилки при веденні хворих із диспепсією

Диспепсія – це дискомфорт у верхній частині живота, який виникає внаслідок різних розладів із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Симптоми диспепсії включають біль або дискомфорт в епігастрії, здуття живота, раннє насичення та/або насичення після їди, повторні відрижки або регургітацію (часто румінацію), нудоту і печію [1]. Симптоми диспепсії неспецифічні, але найчастіше виникають унаслідок одного з чотирьох основних розладів: функціональної (невиразкової) диспепсії (ФД; ~60%), пептичної виразкової хвороби (~5-15%), гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ; 10-20%) і злоякісних новоутворень (~1%) [2]. Симптоми диспепсії також можуть бути викликані іншими чинниками, такими як прийом деяких лікарських препаратів, панкреатит, захворювання жовчного міхура/жовчовивідних шляхів або порушення моторики (наприклад, гастропарез чи демпінг-синдром). Клінічні рекомендації не завжди включають проведення ендоскопічного дослідження для первинної діагностики; діагноз ГЕРХ і ФД може ґрунтуватися на клінічній картині за відсутності тривожних симптомів або ознак [3, 4].

У багатьох випадках симптоми ФД посилюються після вживання їжі (постпрандіальний дистрес-синдром), викликані порушенням акомодатії шлунка та висцеральною гіперчутливістю до його розтягнення [5]. Інші пацієнти з ФД мають епігастральний больовий синдром, при якому дискомфорт не залежить від споживання їжі та функції ШКТ [6]. Існує важливе «перекриття» між ФД та іншими функціональними захворюваннями ШКТ (наприклад, синдром подразненого кишечника) і хронічними больовими синдромами (наприклад, фіброміалгія) [7]. Психічні порушення (наприклад, тривога чи розлади соматизації) та/або психосоціальний стрес також наявні у значній частці пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою [8, 9].

Незважаючи на конструктивні поради, надані в опублікованих оглядах і рекомендаціях, широке тлумачення дефініції диспепсії, недостатня ефективність діагностичних досліджень, невизначеність причин захворювання, психосоціальні проблеми та недостатність специфічних методів лікування значно ускладнюють цю проблему. Нижче розглянуто 10 поширених та/або дуже впливових помилок, які допускають при діагностиці та лікуванні хворих із диспепсією: п'ять із них пов'язані з діагнозом, п'ять – із лікуванням [10].

Помилка 1. Невиконання ендоскопічного дослідження за наявності симптомів тривоги

Одна з головних проблем при веденні хворих із диспепсією полягає в правильному визначенні ситуації, коли показана езофагогастроуденоскопія, або, іншими словами, виявленні симптомів тривоги. Ці симптоми включають дисфагію, втрату маси тіла нез'ясованої етіології, утворення у черевній порожнині або лімфаденопатію, ознаки шлунково-кишкової кровотечі або залізодефіцитної анемії, повторне блювання, а також недавню появу диспепсичних симптомів (або зміни у випорожненні кишечника) у пацієнтів старше 45 чи 55 років (залежно від національних рекомендацій). Дані перспективних досліджень та метааналізів показують, що наявність тривожних симптомів пов'язана з 5-10% ризиком серйозного захворювання, порівняно із ризиком 1-2% у пацієнтів, які тривожних симптомів не мають [2, 10].

Близько 20-40% пацієнтів з ФД повідомляють про клінічно значущу втрату маси тіла (>5%) при первинному огляді. У цій групі пацієнтів раннє проведення ендоскопічного дослідження показане для виключення патології з загрозою для життя. Ендоскопічне дослідження також слід виконувати у пацієнтів з ФД при розвитку нових ознак тривоги, у хворих із серйозними симптомами, які не мають відповіді на первинну терапію та з важливими змінами симптоматики під час спостереження [3, 4].

Під час ендоскопічного обстеження необхідно виконати біопсію із тіла шлунка та дванадцятипалої кишки для тестування на інфекцію *Helicobacter pylori* та для виключення целиакії. Це необхідно робити навіть у разі нормального зовнішнього вигляду слизової оболонки.

Помилка 2. Надмірне обстеження пацієнтів з функціональною диспепсією

Хронічний біль у животі, раннє насичення, здуття живота і нудота у молодих пацієнтів властиві ФД, але не є тривожними симптомами і зазвичай не вимагають ретельного обстеження. Зазвичай рекомендовано проводити стандартні лабораторні дослідження, включаючи повний аналіз крові, клінічні біохімічні функціональні ниркові та печінкові проби, визначення вмісту кальцію, функції щитоподібної залози та серологічні аналізи на целиакію. Серологічні тести або ¹³C-сечовинний дихальний тест на інфекцію *H. pylori* дозволяють використовувати стратегію test & treat (виявлення та лікування *H. pylori*) [3, 4].

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини для виключення каменів у жовчному міхурі та іншої патології черевної порожнини є частиною рутинного обстеження у багатьох європейських країнах. Однак результативність цієї діагностики досить низька, якщо немає клінічної підозри на наявність специфічних розладів [11, 12]. Комп'ютерну томографію не слід проводити рутинно, особливо у молодих жінок, щоб уникати непотрібного опромінення. Сцинтиграфія або ¹³C-дихальний тест дають можливість виявити аномальне спорожнення шлунка: повільне (гастропарез) або швидке (демпінг) – у близько 40% хворих із диспепсією [13]. Вплив цих досліджень на вибір тактики лікування є помірним, хоча об'єктивне свідчення про гастропарез може стати маркером поганої реакції на терапію антидепресантами [13, 14]. Замість цього позитивний результат «питного тесту», що відтворює типові симптоми після вживання невеликого об'єму рідкої поживної речовини (<400 мл напою, ~1 ккал/мл), також може свідчити на користь діагнозу ФД [15].

У пацієнтів із тривалою наявністю симптомів недоцільно повторювати ендоскопічне або інші дослідження без чітких показань (див. Помилка 1). Заспокоєння хворого внаслідок проведення повторних тестів у пацієнтів із функціональними шлунково-кишковими захворюваннями мінімальне, як і вплив, який воно чинить на саме лікування [16].

Помилка 3. Ігнорування наявності психопатологічних симптомів і соціального стресу

Симптоми диспепсії значно поширені в загальній популяції; однак є чимало осіб, які при наявності цих симптомів до лікарів не звертаються. Супутні психічні та психологічні розлади (наприклад, тривожні розлади або соматизація) і зовнішні фактори, такі як робота та соціальний тиск, збільшують частоту консультацій пацієнтів із симптомами диспепсії [8, 9, 17, 18]. Крім того, супутні психосоціальні розлади посилюють негативне сприйняття стану (наприклад, страх перед раком), вираженість суб'єктивних симптомів, непрацездатність і ймовірність того, що пацієнт не буде реагувати на стандартне лікування [18]. Полегшує збір цієї інформації заповнення перед консультацією публічно

доступних коротких анкет (наприклад, шкала лікарняної тривоги і депресії HADS; опитувальник здоров'я пацієнтів PHQ15; оцінка соматизації). Розуміння цих факторів може прояснити причини захворювання та спрямувати клініциста на більш цілісну та ефективну стратегію ведення хворих. Загалом психологічне лікування, наприклад когнітивно-поведінкова терапія, має бути спрямоване на тих пацієнтів, які мають специфічні проблеми [17].

Помилка 4. Ігнорування порушень харчової поведінки в диференційній діагностиці

Симптоми диспепсії спостерігають у 90% пацієнтів з нервовою анорексією, вони можуть використовувати ці симптоми для виправдання відмови від їжі та відволікання уваги від розладів харчової поведінки [19]. Тому завжди слід розглядати ймовірність розладів харчової поведінки. Фактори ризику розладів харчової поведінки включають жіночу стать, молодий вік, сімейну історію розладів харчування, наявність невідповідного образу тіла (наприклад, страх стати товстим навіть за дефіциту маси тіла), дотримання численних дієт, незвичні дієтичні обмеження або поведінка, надмірні фізична активність і психосоціальний стрес.

Помилка 5. Тракткування регургітації або румінації як блювання

Багато пацієнтів вважають будь-яке повернення їжі в ротову порожнину блюванням, але пряме уточнювальне запитання може прояснити цей аспект. Зазвичай блюванню передують нудота та гіперсаливація (збільшене виділення слини в ротову порожнину), а саме блювання включає сильну евакуацію великого об'єму (>100 мл) перетравлюваного шлункового вмісту.

Регургітація – це повернення малого об'єму (<100 мл) свіжої чи напівперетравленої їжі зі стравоходу або шлунка. Регургітація у пацієнтів із ФД може відбуватися через рефлюкс або румінацію. У пацієнтів із ГЕРХ об'ємна регургітація рідко виникає більше одного чи двох разів після вживання їжі, але також може відбуватися вночі. При румінаційному синдромі регургітація зазвичай виникає кілька разів після їди внаслідок повторного мимовільного скорочення м'язів черевної стінки у відповідь на симптоми диспепсії [20]. Різниця між цими умовами є важливою, тому що рефлюкс потребує медичного або хірургічного лікування, тоді як на румінацію добре впливає фізіотерапія. Якщо клінічна оцінка залишається неясною, то остаточний діагноз можна встановити після манометрії високої роздільної здатності з пробним прийомом їжі [20].

Помилка 6. Невіповідне тривале лікування інгібіторами протонної помпи

Клінічні рекомендації передбачають початкове лікування диспепсії шляхом емпіричного призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) [3, 4]. Це підкріплено метааналізом Кокранівської бази даних [21].



С.М. Ткач



А.Е. Дорофєєв

Препарати на основі альгілату (наприклад, гавіскон) також можуть принести користь [22]. Водночас для інфікованих *H. pylori* рекомендується стратегія test & treat (визначити та лікувати *H. pylori*) [23]. Але слід знати, що хоча ефективність цих обох стратегій показана у добре спланованих дослідженнях, абсолютна користь терапії альгілатами і стратегії test & treat досить скромна (~10% вище за таку плацебо для обох методів лікування) [24].

Якщо початкова емпірична терапія ІПП (наприклад, омепразол або його еквівалент 20 мг двічі на добу 2 тижні) неефективна, то можна призначити повторне лікування вищою дозою або іншими препаратами. Однак якщо і такий підхід не є ефективним, то застосування ІПП слід припинити через підвищений ризик розвитку шлунково-кишкових інфекцій, остеопорозу й інших побічних ефектів, а також через витрати, пов'язані з тривалою терапією. У пацієнтів із ФД та підвищеною вісцеральною чутливістю відміна ІПП може бути ускладнена через рикошетну гіперацидність, що призводить до появи симптомів рефлюксу [25]. Така ж проблема може виникнути після ерадикаційної терапії *H. pylori* (примітка: успішна ерадикація *H. pylori* сама по собі не призводить до збільшення коротко- або середньострокового ризику появи симптомів рефлюксу) [26]. В обох випадках пацієнтів слід заздалегідь попереджати про можливість появи рикошетних симптомів рефлюксу, запевнити, що це тимчасово, і рекомендувати короткочасний прийом антацидів або альгілатів для пригнічення цих симптомів [27].

Помилка 7. Недостатня обізнаність щодо непереносимості ліків

Фармакологічне ведення пацієнтів з ФД може ускладнитися високою частотою медикаментозної алергії, про яку повідомляють пацієнти. Ці звіти слід поставити під сумнів, тому що справжні алергічні реакції розвиваються рідко. Багато несприятливих реакцій насправді є ноцебо-ефектами (тобто неправильним

віднесенням симптомів до дії ліків) або непереносимістю препаратів у пацієнтів із підвищеною чутливістю до них. Хоча ці ефекти не є дуже небезпечними, вони можуть обмежити використання потенційно корисних препаратів у пацієнтів з ФД (наприклад, протиблювотних засобів або антидепресантів). Пацієнтів слід запевнити, що, на відміну від істинної алергії, непереносимість ліків не є небезпечною і її можна пом'якшити, розпочавши лікування з низьких доз. Зокрема, це часто необхідно при застосуванні антидепресантів. Для запобігання сонливості й антихолінергічних ефектів початкова доза будь-якого антидепресанту має бути дуже низькою (наприклад, 10-25 мг амітриптиліну) та збільшуватись через кожні 1-2 тижні невеликими кроками. Найбільш підходяща доза – це максимальна доза, яку добре переносить пацієнт (вони часто є значно нижчими, ніж ті, що використовуються в психіатрії). Ефективність цих препаратів при ФД, імовірно, не пов'язана з абсолютною дозою.

Помилка 8. Невідповідне направлення на абдомінальне хірургічне втручання

Наявність каменів у жовчному міхурі при його нормальному функціонуванні не слід розглядати як звичайне показання до хірургічної холецистектомії [28-30]. Так само, як і для пацієнтів без ФД, для апендектомії та інших абдомінальних хірургічних втручань (наприклад, видалення кісти яєчників) необхідні явні показання. Якщо втручання проводиться без остаточних доказів хірургічної патології, то успішність будь-якої операції буде дуже низькою і навпаки, післяопераційне загострення функціональних шлунково-кишкових симптомів майже гарантовано [31].

Помилка 9. Неврахування необхідності мультидисциплінарного ведення хворих

Причин диспепсії багато, тому підходи до усунення її симптомів можуть бути різноманітними, включаючи фармакотерапію, зміну дієти, фізичні й альтернативні методи лікування (наприклад, йога або акупунктура)

[32]. Якщо є необхідні ресурси, то мультидисциплінарний підхід, який може вирішити індивідуальні потреби і побажання пацієнта, має багато переваг. Зокрема, дієтологи можуть призначити ефективну дієту виключення (наприклад, дієта з обмеженням FODMAP), що буде підтримувати потреби в харчуванні. Це необхідно, тому що багатьом пацієнтам дуже складно самим визначити продукти, які викликають у них симптоми [33]. Фізіотерапевти можуть навчити пацієнта дихальним абдомінальним вправам і техніці розслаблення, які ефективні при функціональному здутті живота та румінаційному синдромі [20, 34]. Консультація психіатра або психотерапевта доцільна для пацієнтів із депресією, тривожними розладами або розладами харчової поведінки, що часто виникають при ФД [17, 18].

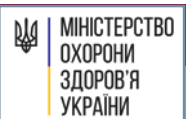
Помилка 10. Неефективне спілкування лікаря та пацієнта

Ефективні і довірливі відносини лікаря й пацієнта є основою успіху при веденні функціонального захворювання ШКТ. Якщо такі відносини налагоджено, то встановлення пацієнту чіткого діагнозу, пояснення того, що викликає симптоми, і прості поради про те, як керувати собою в цих умовах, можуть бути усім, що потрібно для ефективного лікування. Так, наприклад, пацієнти з функціональним несерцевим болем у грудях, що добре поінформовані про свій стан, є більш задоволеними, краще справляються з симптомами і рідше потребують медичної консультації. Ці результати не залежать від остаточного діагнозу і тяжкості захворювання [35]. Навпаки, є дуже мало доказів, що ретельне обстеження дає тривале заспокоєння цій групі пацієнтів. Таким чином, довірливе спілкування лікаря та пацієнта є невід'ємною частиною будь-якого лікування.

За матеріалами Tack J., Talley N. Functional dyspepsia: symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 134-141. DOI:10.1038/nrgastro.2013.14



НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



МОЗ планує перехід від кваліфікаційних характеристик до професійних стандартів

Міністерство охорони здоров'я України продовжує працювати над розробленням та впровадженням професійних стандартів на медичні, фармацевтичні та інші професії галузі охорони здоров'я. Про це повідомила заступниця міністра охорони здоров'я України Ірина Микичак під час виступу на Міжнародному форумі «Людський капітал: безпека, відновлення, євроінтеграція», організованому Національним агентством кваліфікацій. Також у заході взяли участь представники Офісу Президента України, Верховної Ради України, міністерств, інших державних органів, профспілок, організацій роботодавців, закладів вищої освіти та закордонних партнерів.

Наявність професійних стандартів є важливим чинником належної підготовки лікарів, фармацевтів, медсестер та інших працівників сфери охорони здоров'я для здобуття ними необхідного рівня професійної кваліфікації та подальшого забезпечення якості їхньої професійної діяльності.

Вимоги до компетентності працівників сфери охорони здоров'я містяться у 78 випуску Довідника кваліфікаційних характеристик професій (ДКХП-78), затвердженого наказом МОЗ № 117 від 29.03.2002. Також довідник включає кваліфікаційні характеристики на 253 професії працівників галузі охорони здоров'я, зокрема керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців та робітників.

«Чинні кваліфікаційні характеристики професій за своєю структурою та змістом вже не відповідають вимогам сучасності. Саме тому Міністерство, незважаючи на виклики протистояння російській агресії, продовжує працювати і над таким важливим напрямом,

як модернізація освітніх та професійних кваліфікацій і формування спільних з ЄС стандартів. Наразі МОЗ готує поступову зміну кваліфікаційних характеристик професій на повноцінні та професійні стандарти, – зазначила заступниця міністра охорони здоров'я України Ірина Микичак. – Україна переконливо прямує шляхом інтеграції у загальноєвропейський простір з його високими стандартами якості життя. Ми не зупиняємося ні на мить та щоденно протидіємо ворогові, у тому числі впроваджуючи кращі практики європейської спільноти для зміцнення людського капіталу нашої країни».

Важливо, що професійні стандарти розробляються за найбільш перспективними видами професійної діяльності, професіями та професійними кваліфікаціями, актуальними на ринку праці. Через свою соціальну значущість та високий рівень відповідальності одними з найбільш перспективними є саме професії галузі охорони здоров'я, які потребують власних професійних стандартів.

Переваги професійних стандартів:

- зміст професійних стандартів включає достатній обсяг інформації, необхідний для забезпечення належного регулювання професійної діяльності працівників;
- структура змісту професійного стандарту побудована на основі компетентнісного підходу, який передбачає формування вимог до загальних і професійних компетентностей працівника, що забезпечують якісне виконання ним його професійних функцій;
- забезпечується об'єктивність визначення назв, змісту та обсягу трудових функцій за видами професійної діяльності;
- участь у розробці професійних стандартів беруть експерти, освітяни, науковці, представники фахових асоціацій та організацій роботодавців;

- враховується успішний національний та міжнародний досвід;
- обов'язково проводиться громадське обговорення проектів професійних стандартів;
- професійні стандарти переглядаються з урахуванням особливостей галузі щонайменше раз на 5 років.

Нині до Національного агентства кваліфікацій надійшли заявки на розроблення **74 проектів професійних стандартів**, які належать до сфери охорони здоров'я, серед яких: 60 заявок на пріоритетні лікарські професії, що становить 40% від загальної кількості лікарських професій; 4 заявки на медсестринські професії; 1 заявка на бойового медика; 2 заявки на фахівців із реабілітації та 6 заявок на фармацевтичні професії.

Таким чином, впровадження професійних стандартів у сфері охорони здоров'я потребує великого обсягу роботи. Перший етап стосується вищезгаданих 74 професій, а на наступних етапах професійні стандарти мають бути розроблені та прийняті для професій усіх груп працівників галузі охорони здоров'я. До цього процесу будуть залучені фахові провідні експерти та професійні асоціації за відповідними напрямками.

Офіс ВООЗ презентував курс із безпеки вакцин для медиків українською

Офіс ВООЗ в Україні презентував професійний курс із безпеки вакцин для медичних працівників українською мовою. Цей курс ознайомить учасників з основами фармаконагляду за вакцинами.

Мета курсу – надати медичним працівникам, чия робота пов'язана з питаннями безпеки вакцин, основні знання про вакцини та аспекти їхнього застосування. Курс буде корисним для молодших медичних працівників, акушерів,

фахівців громадського здоров'я, фармацевтів, лікарів, спеціалістів програми імунізації та комунікаційників із питань безпеки вакцин.

«Медичні працівники, які займаються безпекою вакцин, мають різну освіту. Оскільки всі їхні професії взаємопов'язані та взаємозалежні, їм потрібна «спільна мова» для забезпечення скоординованої співпраці», – йдеться в описі курсу.

Курс «Основи безпеки вакцин» підходить для різних навчальних потреб, адже навчає основних аспектів використання вакцин:

- основне про безпеку вакцин;
- типи вакцин;
- реакції на вакцини та несприятливі події після імунізації;
- фармаконагляд;
- практичні поради щодо комунікації на тему безпеки вакцин.

Тривалість курсу складає орієнтовно 5 годин, протягом яких:

- пояснюється важливість вакцинації в боротьбі з інфекційними захворюваннями;
- визначаються основні принципи вакцинації;
- описуються принципи фармаконагляду та особливі міркування, що стосуються програм вакцинації;
- окреслюються основні функції та правила щодо безпеки вакцин;
- представляються рекомендації з комунікації про безпеку вакцин, зокрема прості, зрозумілі та адаптовані повідомлення, аби правильно інформувати різні цільові аудиторії.

Знайти курс українською та англійською мовами можна на сайті WHO за посиланням <https://openwho.org/courses/vaccine-safety-basics-uk>. Навчальний курс адаптований за фінансової підтримки Європейського Союзу.

<https://moz.gov.ua/>

ВІСНИК online

Щомісячний дайджест
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Патогенетичний підхід до лікування синдрому подразненого кишечника

Актуальність проблеми синдрому подразненого кишечника (СПК) зумовлена зростанням захворюваності, тривалим перебігом із рецидивами, зниженням працездатності та великими витратами системи охорони здоров'я. Окрім цього, СПК суттєво знижує якість життя пацієнтів, що робить його однією з найактуальніших проблем сьогодення. Клінічно СПК характеризується наявністю абдомінального болю, здуттям живота, діареєю та/або запором. Аби зменшити вираженість проявів СПК, згідно з клінічними настановами, хворим рекомендовано призначати фармакологічну терапію.



Сучасним підходам до ефективного лікування СПК у міжнародних гайдлайнах була присвячена доповідь президента Української гастроентерологічної асоціації, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора **Ігоря Миколайовича Скрипника** у рамках Науково-практичної конференції з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень»:

— За даними, 30-40% дорослих людей в усьому світі стверджують, що мають ті чи інші симптоми порушення функціонування травної системи. Серед них найчастішою патологією визнаний СПК — функціональні розлади кишечника, під час яких абдомінальний біль поєднується з порушеннями акту дефекації та кишкового транзиту. Поширеність СПК популяції становить від 5 до 30% в усьому світі [1]. В Україні частота СПК була оцінена в дослідженні «СПК-контроль», яке проводилося в 164 центрах по усій країні. Метою дослідження було вивчення епідеміології, етіології та патогенезу СПК, взаємозв'язку розвитку захворювання з факторами ризику, отримання більшої кількості інформації щодо лікування, яке застосовується в Україні. Всього у дослідженні взяли участь 1870 осіб. Результати продемонстрували, що серед пацієнтів із СПК переважають жінки — 61%, середній вік пацієнтів складає $42,7 \pm 11,9$ років. Основними факторами ризику були визнані стрес (84%), низька фізична активність (49,1%), тютюнокуріння (29,4%). СПК із діареєю зустрічається у 37% хворих, із запором — 25%, зі змішаним субтипом — 19%, неklasифікований СПК — 19% [2].

Відповідно до Бристольської шкали оцінки калу, розрізняють СПК із переважанням запорів (СПК-3), діареї (СПК-Д), СПК змішаного типу (СПК-ЗМТ) та неklasифікований СПК [3, 4]. З точки зору патофізіології СПК ключова роль відводиться розвитку мікрозапалення та вісцеральної гіперчутливості шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [5, 6]. Також важливо відзначити, що у патогенезі СПК чинниками запуску запальних змін є: порушення взаємозв'язку між організмом та мікробіотою, стресові фактори, нерегулярне харчування, збільшення актів дефекації та пригнічення дефекації. Останній фактор пов'язаний з тим, що сприяє бродінню харчового комка та надмірному газоутворенню і навіть запору. Також останніми роками все більше уваги приділяється впливу кишечника на мозок. Відомо, що в нормі вісь «кишечник — мозок» здійснює фізіологічний контроль запалення та нормальної мікробіоти, тоді як при впливі вищезазначених факторів, наприклад стресу, її функціонування порушується, що призводить до створення умов для розвитку запалення та патологічної інтестинальної мікробіоти. Ще одним механізмом, який відіграє важливу роль у розвитку мікрозапалення, є зниження товщини слизу, в тому числі і пробіотичної складової, що сприяє зміні резистентності кишкового бар'єру, оголенню ентероцитів та розвитку мікрозапалення [7, 8].

У сучасних рекомендаціях Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO) щодо менеджменту хворих із СПК зазначено, що при наявних специфічних симптомах захворювання, зокрема здутті та відчутті розпирання, хворому показана дієтотерапія з низьким вмістом FODMAP (коротколанцюгові вуглеводи), застосування пробіотиків (зокрема *Bifidobacterium lactis DN-173010* та пробіотичний коктейль *VSL#3*) та антибактеріальна терапія, представлена рифампіцином у дозі 550 мг 3 р/добу. Застосування антибіотиків особливо важливе при СПК-Д. Відповідно до Римських критеріїв IV (2016), вибір медикаментозної тактики ведення повинен залежати від варіанту СПК у конкретного пацієнта. Так, пацієнтам, у яких домінуючим симптомом є абдомінальний біль або які належать

до групи СПК-ЗМТ, як першу лінію лікування застосовують спазмолітичні засоби; пацієнтам із СПК-3 призначають препарати з легким проносним ефектом; при СПК-Д — протидіарейні.

У 2019 р. були опубліковані Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на СПК, які включають алгоритм з п'яти послідовних кроків менеджменту, починаючи від оцінки тяжкості захворювання, зокрема визначення домінуючого синдрому, та завершуючи призначенням медикаментозного лікування [9]. З огляду на те, що основним симптомом при СПК є больовий синдром, його купірування є первинною метою лікування. Згідно із сучасними рекомендаціями, фармакологічне лікування больового синдрому при СПК включає застосування спазмолітичних препаратів [10].

Наразі в арсеналі клініцистів є значна кількість різноманітних спазмолітичних препаратів включно з рослинними агентами (наприклад, олія м'яти перцевої) та фармацевтичними засобами (гіосцин, дротаверин, отилоній, циметропій, тримебутин тощо). З усіх спазмолітичних агентів, які сьогодні використовуються при терапії СПК, на особливу увагу заслуговує отилонію бромід, який в Україні зареєстрований під торговою назвою Спазмомен® («Берлін-Хемі», Німеччина). Ефективність його застосування підтверджена чисельними дослідженнями. Зокрема, в мультинаціональному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні OBIS було визначено, що терапія отилонієм асоціювалася з клінічною та протирецидивною ефективністю [11]. У рекомендаціях Британського товариства гастроентерологів (BSG) 2021 р. зазначено, що спазмолітичні агенти, включаючи отилонію бромід, зменшують моторику кишечника [12].

Ефективність застосування отилонію броміду при лікуванні СПК продемонстрована у дослідженні P. Clave та співавт. (2011). Зокрема, вони визначили, що його застосування асоційоване з меншою частотою рецидивів [13]. Результати іншого дослідження продемонстрували, що застосування препарату Спазмомен® сприяло зменшенню больового синдрому у пацієнтів із СПК, що має цільове значення для менеджменту хворих цієї групи [14].



Питанню менеджменту хворих із СПК свою доповідь у рамках Науково-практичної конференції «XIV Український гастроентерологічний тиждень» також присвятила доктор медичних наук, професор **Олена Михайлівна Левченко**:

— Проблема СПК сьогодні вкрай актуальна, оскільки близько 30% популяції мають СПК-подібні симптоми.

При цьому проблемним питанням є надання допомоги пацієнтам цієї групи. За сучасними даними, лише половина хворих звертається до лікаря, і лише 6-7% потрапляють на консультацію до гастроентеролога. Дані з США свідчать, що у загальній структурі захворюваності СПК складає близько 28%, тоді як на інші нозології, наприклад, хвороби печінки або інші функціональні захворювання, припадає 10 та 13% відповідно.

Історія СПК налічує сотні років, перші згадки в літературі датуються 1849 р., коли W. Gumming описав типову клінічну картину хворого з цим синдромом. Згідно із сучасним уявленням, СПК є наслідком порушення цереброінтестинальної взаємодії, що клінічно характеризується появою рецидивуючого абдомінального больового синдрому, асоційованого зі змінами частоти дефекації та характеру випорожнень [15]. Ще однією проблемою менеджменту хворих із СПК є поєднання захворювання з супутньою патологією. Відомо, що СПК характеризується загальною тривалою асоціацією з психосоціальними проблемами, урогенітальними, шкірними симптомами

та інфекціями, м'язово-скелетними та іншими соматичними симптомами, у тому числі з боку респіраторного тракту та серцево-судинної системи. Часто психологічні проблеми та урогенітальні симптоми виявляють у той самий рік, що й СПК, вони структурно не передують встановленню діагнозу СПК і не виникають після нього [16].

Ще одним тригерним фактором СПК є коронавірусний синдром, який пов'язаний із ризиком зростання функціональних захворювань. Він являє собою психічний розлад, що є реакцією організму на пандемію COVID-19. Деякі автори навіть порівнюють його із афганським та в'єтнамським синдромами. Групами підвищеного ризику розвитку коронавірусного синдрому, у тому числі й ускладнень, є медичні працівники, пацієнти, які перенесли COVID-19 особливо тяжко, особи, що постраждали внаслідок пандемії (втратили близьких, роботу, фінанси), а також особи, які зловживають психоактивними речовинами [17].

Патогенез COVID-19 наступний: проникнення вірусу у клітини-мішені відбувається за рахунок його взаємодії з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2), які, як відомо, знаходяться у більшості систем нашого організму, у тому числі й ШКТ. Дані літератури свідчать, що експресія АПФ-2 посилена на ентероцитах тонкої кишки. Після початку пандемії було опубліковано чимало досліджень щодо ураження ШКТ та розвитку відповідних ускладнень у пацієнтів, інфікованих COVID-19. При цьому ключовими симптомами були визнані біль у животі, анорексія та діарея.

Таким чином, СПК являє поширену біопсихосоціальну функціональну патологію, діагностика якої ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів, що стосуються дистальних відділів кишечника, обмежена виключенням симптомів тривоги, органічних захворювань і необхідністю повторного перегляду діагнозу за результатами первинного курсу лікування. При встановленні діагнозу СПК диференційну діагностику важливо проводити з такими органічними гастроінтестинальними захворюваннями, як запальні захворювання кишечника, колоректальний рак, лактозна мальабсорбція та целиакія.

Відповідно до Римських критеріїв IV, при СПК наявний рецидивуючий біль у животі, в середньому не рідше 1 р/тиждень, що характеризується наступними ознаками (двома або більше): пов'язаний з дефекацією, зі зміною частоти дефекації та/або зміною форми/зовнішнього вигляду калу. Ці ознаки наявні у хворого протягом останніх 3 місяців та загалом тривають не менше 6 місяців. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, СПК не є життєвоzagрозливим станом, прогноз, як правило, сприятливий, а ймовірність трансформації в органічну патологію вкрай низька. За даними останніх досліджень, при спостереженні за хворими із СПК протягом 12 років більш ніж у 50% пацієнтів симптоми зберігаються тривалий час та носять то наростаючий, то спадаючий характер. Так, за даними L. Kay та співавт. (1994), під час спостереження за 4581 хворим протягом 5 років первісний діагноз СПК не змінився. Подібні результати були отримані й у низці інших досліджень [18-20].

Ключовими чинниками СПК визнані розлади моторики кишечника та посилена вісцеральна гіперчутливість, які призводять до клінічних симптомів СПК. Результати сучасних досліджень продемонстрували, що зменшення клінічних проявів СПК найкраще відзначається при застосуванні спазмолітичних агентів, що відображено і в сучасних міжнародних гайдлайнах. Отилонію бромід (Спазмомен®) — один із найвідоміших представників класу селективних міотропних спазмолітиків, механізм дії якого пов'язаний із блокадою кальцієвих каналів. Отилонію бромід має доказову базу стосовно ефективності та безпеки застосування при СПК, зокрема, ефективно зменшує частоту абдомінального болю та вираженість метеоризму у хворих на СПК, а також знижує частоту найближчих рецидивів [11]. Нині отилонію бромід розглядають як найефективніший і найбезпечніший спазмолітик при лікуванні СПК як у разі короткострокового (від 2-3 тижнів до 3 місяців), так і довгострокового лікування (до 2 років).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України; А.Е. Дорофєєв, д. мед. н., професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Клінічні рекомендації з відміни інгібіторів протонної помпи



С.М. Ткач



А.Е. Дорофєєв

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є одними з найчастіше використовуваних препаратів у світі. В обсерваційних дослідженнях продемонстровано, що застосування ІПП постійно збільшується, і що приблизно 7-15% пацієнтів у різних країнах використовують ці лікарські засоби в будь-який час. При цьому поширеність прийому ІПП пацієнтами віком від 70 років зростає до 40% [1-4]. Приблизно чверть усіх пацієнтів, які отримують ІПП, продовжують використовувати їх щонайменше 1 рік [5].

Хоча ІПП є препаратами вибору для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), таких як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і пептична виразка, ці агенти все частіше використовують за менш чіткими показаннями та впродовж невизначеного терміну [6-9]. Так, у великому обсерваційному дослідженні за участю амбулаторних користувачів ІПП чітких показань для застосування ІПП не мали майже дві третини з них [10]. У зв'язку з цим численні національні організації гастроентерологів закликали за можливості обмежувати використання ІПП [11, 12].

Крім того, з 2003 р. деякі ІПП у багатьох країнах стали безрецептурними, і лікарі можуть не мати змоги брати участь у прийнятті пацієнтом рішення розпочати терапію ІПП [5, 6]. У міру все більшого поширення використання ІПП у літературі з'являються дані про потенційні побічні ефекти, пов'язані з тривалим прийомом цих препаратів, – від хронічної хвороби нирок до підвищення ризику переломів, розвитку пневмонії, кишкових інфекцій, деменції і, останнім часом, COVID-19 тощо [15-21]. Всі проведені дослідження, у яких відзначено ці специфічні асоціації, є обсерваційними, і тому не можна чітко встановити причинно-наслідковий зв'язок [8-12]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), у яких ІПП порівнювали з плацебо, навпаки, не показано підвищення частоти будь-яких побічних ефектів серед користувачів ІПП [12]. Проте ці дані викликали стурбованість лікарів і пацієнтів з приводу віддаленої безпеки ІПП. Це занепокоєння може сприяти непотрібній відміні ІПП за наявності серйозних показань для їх використання.

Тому експерти Американської гастроентерологічної асоціації (АГА) розробили практичні рекомендації, що регламентують підхід до відміни ІПП в амбулаторних пацієнтів, – «процес припинення застосування під клінічним наглядом або зниження дози лікарських засобів, коли вони завдають шкоди або більше не приносять користі» [13]. Ці рекомендації наведені нижче.

Найкраща практична рекомендація 1. *В усіх пацієнтів, які приймають ІПП, необхідно регулярно перевіряти та документувати поточні показання для їх використання. Відповідальність за дотримання цієї рекомендації покладається на надавача первинної медичної допомоги, тобто лікаря загальної практики (ЛЗП).*

Щоб визначити, чи потенційна користь від ІПП переважає потенційну шкоду, важливо знати, чому призначено ІПП та які показання до продовження їх використання. Без постійних вказівок чи доказів користі для призначення ІПП за показаннями вони можуть завдати лише шкоди. Ця шкода включає тягар прийому таблеток, витрати на ліки та потенційні побічні ефекти, пов'язані з їх тривалим використанням. Тому клініцисти мають чітко задокументувати прийнятне показання до застосування препарату та те, що це показання є актуальним на час призначення ІПП. За відсутності відповідних поточних показань слід розглянути питання щодо відміни ІПП.

Сьогодні більшість ІПП призначають ЛЗП [14]. Хоча багато хворих консультуються з гастроентерологами, останні, як правило, не можуть забезпечити тривале спостереження за пацієнтами, які використовують ІПП за загальними показаннями (наприклад, неускладнена ГЕРХ і диспепсія). ЛЗП також, імовірно, є першими консультантами для пацієнтів, які застосовують безрецептурні ІПП. Тому АГА пропонує, щоб ЛЗП насамперед відповідав за перевірку наявності поточних показань до використання ІПП та визначення кандидатів для їх відміни. Коли гастроентеролог бере участь у веденні пацієнта, АГА рекомендує ведення документації щодо показань для тривалого застосування ІПП і клінічних кінцевих точок, досягнення яких означає припинення прийому ІПП. У закладах охорони здоров'я з наявною інфраструктурою

для ретельної перевірки використання, неправильного або надмірного застосування ліків, слід використовувати мультидисциплінарний підхід із залученням фармацевтів і клінічних фармакологів, що може полегшити систематичне виявлення невідповідного прийому ІПП та їх відміну [13].

Найкраща практична рекомендація 2. *В усіх пацієнтів без встановлених показань для постійного прийому ІПП слід розглядати їх відміну.*

Визначені й умовні показання для тривалого і короткочасного застосування ІПП подані в таблиці 1. У багатьох дослідженнях виявлено, що пацієнти часто приймають ІПП за відсутності затверджених показань. Переважна більшість досліджень, у яких продемонстрована ефективність ІПП, тривали 4-12 тижнів (або підтримуюча терапія протягом не більше 6-12 міс). Тривале використання ІПП може бути ненавмисним. Наприклад, прийом ІПП, призначеного у лікарні за гострими показаннями (наприклад, для профілактики розвитку стресових виразок), може продовжуватися після виписування без огляду на показання, запропоновані в таблиці 1 [15]. Крім того, досить часто ІПП призначають без певних показань, особливо для емпіричного лікування гортано-глоткових симптомів, таких як хронічний кашель, клубок у горлі або захриплість голосу. Оскільки в РКД остаточно продемонстровано, що ІПП не ефективні при емпіричному лікуванні зазначених симптомів, пацієнтів із ними слід розглядати як кандидатів на відміну ІПП [15].

Найкраща практична рекомендація 3. *У більшості пацієнтів із показаннями до тривалого застосування ІПП двічі на добу слід розглядати можливість переходу на прийом ІПП 1 раз на добу.*

Ефективність подвійних доз ІПП (стандартна доза двічі на добу або подвійна доза 1 раз на добу) у жодному РКД не вивчалася і офіційно не рекомендована Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США. Проте близько 15% пацієнтів, які застосовують ІПП, приймають їх у вищих за стандартні дозах. Вищі дози ІПП зумовлюють збільшення витрат на лікування і асоціюються з певними ускладненнями, у тому числі з негоспітальною пневмонією, переломами стегна й інфекцією *Clostridium difficile*, хоча прямих доказів причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ІПП та цими побічними явищами немає. Наявні докази, що підтверджують перевагу використання високих доз пероральних ІПП над стандартним дозуванням при гострому стані для запобігання виникненню повторної кровотечі з виразки. Однак є тільки мінімальні докази на користь їх використання для підтримуючого лікування загоєного езофагіту або для профілактики ускладнень виразкової хвороби.

Високі дози ІПП часто рекомендують пацієнтам із підозрою на ЛФР або стравохід Барретта [16]. Але немає спеціального дослідження, у якому підтверджувалося б, що подвійні дози ІПП при стравоході Барретта перевершують стандартні дози ІПП для запобігання прогресуванню цієї патології до дисплазії або аденокарциноми стравоходу. Крім того, ІПП у будь-якій дозі неефективні для купірування симптомів ЛФР [16]. ІПП у високих дозах показані при синдромі Золлінгера – Еллісона, що зустрічається надзвичайно рідко (1/1 000 000). Отже, більшість пацієнтів, які приймають високі дози ІПП, слід розглядати як кандидатів на переведення на стандартні дози ІПП.

У дослідженні за участю 117 пацієнтів із ГЕРХ використовували дози ІПП, вищі за стандартні. При цьому 80% пацієнтів були успішно переведені на стандартні дози ІПП без рецидиву симптомів ГЕРХ або необхідності знову збільшити дозу ІПП [13]. Тому деескалація дози ІПП при ГЕРХ для більшості пацієнтів може бути ефективною. Поки що невідомо, чи цей показник успіху деескалації можна застосовувати при інших станах, при яких рекомендовані ІПП.

Найкраща практична рекомендація 4. *У пацієнтів з ускладненою ГЕРХ, наприклад, з тяжким ерозивним езофагітом в анамнезі, виразкою стравоходу або пептичною стриктурою, як правило, не розглядається припинення прийому ІПП.*

Більшість пацієнтів з ГЕРХ мають неерозивне пошкодження стравоходу. Однак приблизно 20% нелікованих пацієнтів з ГЕРХ мають ерозивний езофагіт, що може призводити до ускладнень, таких як ШКК або утворення стриктур. Виявлено ефективність ІПП при лікуванні ерозивного езофагіту та профілактиці розвитку й рецидиву ускладнень ГЕРХ у тривалій перспективі. Ерозивний езофагіт в анамнезі також частіше фіксують в осіб із стравоходом Барретта. Крім того, рецидив езофагіту є частим після відміни лікування, особливо у пацієнтів з клінічно значущим захворюванням (наприклад, при рефлюкс-езофагіті С або D за Лос-Анджелеською класифікацією).

Тому в осіб із тяжким ерозивним езофагітом (клас С/D за Лос-Анджелеською класифікацією) або з ускладненнями ГЕРХ не слід розглядати припинення застосування ІПП, якщо можливі користь і шкода не були зважені й обговорені з пацієнтом. Оскільки багато пацієнтів з ГЕРХ отримують емпіричне лікування, і навіть при тяжкому езофагіті ерозії загалом гояться у разі використання ІПП без віддалених наслідків, точно не відомо, чи хворий, який

Таблиця 1. Показання до застосування ІПП

Однозначно призначається для тривалого використання (>8 тижнів)	Умовно показаний для тривалого використання	Не показаний для тривалого використання	Однозначно призначається для гострого/короткочасного застосування (<8 тижнів)	Умовно показаний для гострого/короткочасного застосування	Не показаний для гострого/короткочасного використання
Стравохід Барретта Клінічно значущий (С/D) ерозивний езофагіт Звуження стравоходу через ГЕРХ (пептична стриктура) Синдром Золлінгера – Еллісона Еозинофільний езофагіт Гастропротекція в осіб, які приймають АСК/НПЗП при високому ризику ШКК Запобігання прогресуванню ідіопатичного легеневого фіброзу	ІПП-чутлива НЕРХ із рецидивом при відміні ІПП ІПП-чутлива ФД із рецидивом при відміні ІПП ІПП-чутливий ЛФР із рецидивом при відміні ІПП Рефрактерна стеаторея при ЗСНПЗ і проведених ЗФТ Вторинна профілактика пептичної виразки при супутній антитромбоцитарній терапії	Симптоми НЕРХ із нестійкою реакцією на терапію високими дозами ІПП ФД із нестійкою реакцією на терапію ІПП Терапія кортикостероїдами за відсутності прийому АСК/НПЗП Профілактика рецидивів ШКК з інших причин, крім ерозій і виразок Ерозивний езофагіт	Ерадикація <i>H. pylori</i> Профілактика стресової виразки у пацієнтів ВІТ Недосліджена ГЕРХ/диспепсія Лікування НПЗП-гастропатії	Лікування НЕРХ – початкове або «на вимогу» Початкове лікування ФД Недосліджена диспепсія Профілактика виразки після склеротерапії або лікування варикозно розширених вен стравоходу Профілактика повторних кровотеч при синдромі Меллорі – Вейса	Емпіричне лікування симптоматичного ЛФР Гострий недиференційований біль у животі Гостра нудота і блювання, не пов'язані із ГЕРХ/езофагітом Будь-які ізольовані «нижні» гастроінтестинальні симптоми

НЕРХ – неерозивна ГЕРХ; АСК – ацетилсаліцилова кислота; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ЗСНПЗ – зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози; ЗФТ – замісна ферментна терапія; ШКК – шлунково-кишкові кровотечі; ФД – функціональна диспепсія; ЛФР – ларингофарингеальний рефлюкс; ВІТ – відділення інтенсивної терапії.

приймає ІПП, має тяжкий ерозивний езофагіт, чи схильний до його розвитку за відсутності постійного застосування ІПП. У таких пацієнтів можна розглядати тільки обережну відміну ІПП, але прийом цих препаратів слід швидко відновити у разі розвитку рецидиву симптомів або появи ознаки тяжкого ерозивного езофагіту чи ускладненої GERX, в тому числі при проведенні верхньої ендоскопії [13].

Найкраща практична рекомендація 5. У пацієнтів із підтвердженим стравоходом Барретта, еозинофільним езофагітом або ідіопатичним легеневою фіброзом, як правило, не розглядають припинення прийому ІПП.

Існує кілька умов, за яких спроба відміни ІПП може завдати більшої шкоди, ніж користі. Так, одним із ключових віддалених ускладнень GERX є аденокарцинома стравоходу. За даними обсерваційних досліджень і РКД тривалий прийом ІПП знижує ризик розвитку аденокарциноми стравоходу у пацієнтів із підтвердженим стравоходом Барретта, що є передраковим станом. Таким чином, в осіб зі встановленим стравоходом Барретта не слід розглядати відміну ІПП.

У пацієнтів з еозинофільним езофагітом ІПП часто є фармакотерапією першої лінії. Застосування ІПП сприяє досягненню клінічної та гістологічної ремісії відповідно у 61 і 51% пацієнтів із симптоматичним еозинофільним езофагітом. Але не кожному пацієнту з еозинофільним езофагітом необхідно призначати ІПП, особливо тим, хто реагує на іншу фармакологічну терапію (зокрема, місцеве застосування кортикостероїдів) або на немедикаментозну терапію. Однак відміна ІПП у пацієнта, який раніше відповідав на їх прийом, може призвести до високої частоти симптоматичного і гістологічного рецидиву. Віддалені наслідки нелікованого еозинофільного езофагіту недостатньо вивчені, хоча у деяких пацієнтів можуть розвиватися фіброзні стриктури, ймовірно, внаслідок неконтрольованого еозинофільного запалення [13].

У деяких попередніх дослідженнях низької якості показано, що при ідіопатичному легеневою фіброзі ІПП знижують імовірність прогресування захворювання. Поки не з'являться докази, які остаточно продемонструють, що ІПП неефективні для запобігання прогресуванню ідіопатичного легеневого фіброзу, не треба відмінити ІПП у цих пацієнтів.

Найкраща практична рекомендація 6. Перед відміною ІПП слід оцінити ризик розвитку кровотечі з верхніх відділів ШКТ із використанням підтверджених даних.

Найкраща практична рекомендація 7. У пацієнтів із високим ризиком виникнення кровотечі з верхніх відділів ШКТ не слід відмінити ІПП.

Однією з ключових переваг ІПП є те, що вони помітно зменшують імовірність кровотечі з верхніх відділів ШКТ. Оскільки фактори ризику «верхньої» ШКК (такі як одночасне безрецептурне застосування АСК) часто «приховані», тому вкрай важливо, щоб перед призначенням ІПП пацієнти були ретельно обстежені на предмет таких факторів ризику та загального ризику «верхньої» ШКК.

Користь ІПП в амбулаторних пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ШКК була продемонстрована як у РКД, так і в добре спланованих обсерваційних дослідженнях. Незважаючи на це, досі не визначено, які саме пацієнти мають достатньо підвищений ризик ШКК, що є підставою для призначення ІПП. Очевидно, що особам з гіперсекреторними станами, такими як синдром Золлінгера – Еллісона, ІПП відмінити не слід. Але для інших категорій хворих різні лікарські асоціації пропонують різні варіанти рекомендацій (табл. 2) [17–22].

Хоча ці рекомендації дещо відрізняються, вони, як правило, вказують на високий ризик розвитку ШКК, якщо в анамнезі є кровотеча з верхніх відділів ШКТ, прийом кількох антитромботичних засобів (включаючи як

антикоагулянти, так і антиагреганти), АСК або НПЗП особами з додатковим ризиком «верхніх» ШКК (вік старше 60 років, тяжкі супутні захворювання, застосування другого НПЗП чи АСК, антитромботичних засобів або пероральних кортикостероїдів). У таких хворих прийом ІПП не слід припиняти через підвищену ймовірність кровотеч із верхніх відділів ШКТ.

Найкраща практична рекомендація 8. Пацієнтів, які припиняють тривалий прийом ІПП, слід попереджати, що в них будуть розвиватися транзитні симптоми з боку верхніх відділів ШКТ через рикошетну гіперсекрецію кислоти.

Рикошетна гіперсекреція кислоти (РГК) є фізіологічним феноменом, який може виникнути після припинення тривалої терапії ІПП. Як відомо, ІПП пригнічують вироблення шлункової кислоти, що призводить до підвищення внутрішньошлункового рН. При високому рН рівень гастрину в сироватці крові підвищується, оскільки пригнічення шлункової секреції зазвичай виникає лише у присутності шлункової кислоти. Гіпергастринемія сприяє проліферації парієтальних клітин і ентерохромафіноподібних клітин. Це, у свою чергу, підвищує здатність шлунка виробляти кислоту. Поки ІПП застосовують, секреція шлункової кислоти утримується зниженою. Однак після припинення прийому ІПП потенціал кислотоутворення збільшеної маси парієтальних клітин вивільняється, що часто призводить до так званої рикошетної гіперсекреції і може сприяти розвитку симптомів з боку верхніх відділів ШКТ. У подвійному сліпому РКД Reimer та співавт. спостерігали здорових осіб без кислотозалежних симптомів в анамнезі та продемонстрували, що відміна ІПП після 8-тижневого курсу призвела до більшої частоти симптомів з боку верхніх відділів ШКТ порівняно з пацієнтами, які продовжували прийом ІПП. Хоча внутрішньошлунковий рН у цьому дослідженні не вимірювали, результати узгоджуються з визнанням ролі РГК у появі симптомів відміни ІПП [23]. Очікувана тривалість РГК після відміни ІПП недостатньо вивчена, хоча за даними фізіологічних досліджень маса ентерохромафіноподібних і парієтальних клітин зберігається близько 8 тижнів після відміни ІПП, але зазвичай регресує через 6 міс.

Inadomi та співавт. виявили, що хоча приблизно половина всіх пацієнтів з неускладненою GERX після припинення прийому ІПП змогла утриматись від їх застосування 6 міс, три чверті з них використовували антагоністи H₂-рецепторів або безрецептурні антациди для контролю симптомів. Тому експерти АГА вважають доцільним застосування антагоністів H₂-рецепторів та/або антацидів «на вимогу» після відміни ІПП. Аналогічно, використання ІПП «на вимогу» замість безперервного прийому забезпечує ефективний контроль симптомів і також може розглядатися як складова стратегії відміни ІПП [24]. У РКД нещодавно також продемонстровано, що особам без ознак аномальної експозиції кислоти у стравоході при амбулаторному рН-тестуванні (час впливу кислоти >4,0%) у перші 7 днів після відміни ІПП, швидше за все, не потрібне повторне їх призначення [13].

Отже, пацієнтів, які припиняють прийом ІПП, слід попереджати про можливість виникнення симптомів з боку верхніх відділів ШКТ, принаймні в ближній перспективі. Але це не обов'язково означає, що вони мають негайно повернутися до безперервного використання ІПП. Застосування ІПП, антагоністів H₂-рецепторів та/або антацидів «на вимогу» може бути корисним для контролю симптомів у ближній перспективі без прихильності до постійної терапії ІПП. Виражені стійкі симптоми, які тривають понад 2 міс після відміни ІПП, можуть свідчити про необхідність продовження терапії ІПП або про наявність іншої причини симптоматики, що не пов'язана із кислотою [13].

Найкраща практична рекомендація 9. При відміні ІПП можна розглянути поступове зниження дози або раптове припинення прийому.

Через занепокоєння, що симптоми, які виникають внаслідок РГК, можуть стати перешкодою на шляху до успішного припинення терапії ІПП, було запропоновано режим поступового зменшення інгібування кислоти, що дозволить забезпечити поступове регресування гіперплазії парієтальних клітин і контролювати секрецію кислоти. Опубліковані результати 1 дослідження, в якому порівнювали раптове припинення прийому ІПП із поступовим зниженням дози протягом 3 тижнів (від ІПП щодня до ІПП через день протягом 3 тижнів, потім припинення). Істотної різниці між 2 групами щодо імовірності припинення прийому ІПП та відсутності симптомів протягом 6 міс (31 проти 22% для поступового зниження дози проти раптового припинення прийому ІПП) не виявлено. Однак враховуючи, що гіперплазія ентерохромафінів і парієтальних клітин може регресувати протягом 2–6 міс, можливо, що режим поступового зниження дози ІПП був надто швидким, щоб бути ефективним.

Сьогодні експерти АГА вважають, що зниження дози та різке припинення прийому ІПП є обгрунтованим. В обох випадках пацієнтам слід нагадувати про ймовірність рецидиву симптомів з боку верхніх відділів ШКТ внаслідок РГК, які можна контролювати за допомогою антацидів або H₂-блокаторів [13].

Найкраща практична рекомендація 10. Рішення припинити прийом ІПП має базуватися виключно на відсутності показань для їх використання, а не на занепокоєнні щодо побічних ефектів, пов'язаних з ІПП (ПЕПІ). Виникнення ПЕПІ або їх наявність в анамнезі у поточною користувача ІПП не є незалежним показанням для їх відміни. Так само наявність основних факторів ризику розвитку ПЕПІ також не має бути самостійним показанням до відміни ІПП.

Зростання занепокоєння через надмірне використання ІПП і необхідність їх відміни було викликане інформацією про ПЕПІ, включаючи пов'язані зі значною захворюваністю або смертністю [8–12]. Велика частина доказів щодо ПЕПІ походить із ретроспективних досліджень, тому немає причинно-наслідкового зв'язку та правдоподібного механізму дії. Більше того, жодне РКД ще не продемонструвало, що користувачі ІПП мають підвищену захворюваність, зумовлену будь-яким із ПЕПІ.

Незважаючи на це, за даними досліджень, занепокоєння серед пацієнтів з приводу ускладнень, пов'язаних з ІПП, виявляють досить часто. Майже 40% пацієнтів зробили спробу припинити прийом ІПП, причому 83% з них – без консультації лікаря [25, 26]. Пацієнти, які повідомили про «надзвичайну стурбованість» ПЕПІ, в 20 разів частіше намагалися припинити прийом ІПП. Більше того, три чверті лікарів повідомили, що вони змінили план лікування через занепокоєння щодо безпеки ІПП [94].

Припинення прийому ІПП пацієнтами на основі занепокоєння з приводу недоведеного ризику побічних ефектів може призвести як до появи повторних симптомів, так і до появи серйозних ускладнень в осіб із певними показаннями до терапії ІПП. Тому лікарі не повинні підтримувати це занепокоєння пацієнтів як обгрунтування для відміни ІПП, якщо залишаються показання до їх застосування.

Таким чином, рішення про відміну ІПП є складним, має певні нюанси та істотні наслідки при невідповідному або недостатньо обгрунтованому припиненні їх застосування. І навпаки, неконтрольоване використання ІПП у ситуаціях, коли показання для терапії ІПП відсутні або сумнівні, може спричинити значне збільшення витрат на лікування і навіть підвищити ризик медичної шкоди при повній відсутності користі. Рішення про відміну ІПП потребує системного підходу і має ухвалюватись колегіально. Сподіваємося, що представлені рекомендації будуть корисними для клініцистів і пацієнтів та сприятимуть підвищенню якості лікування хворих із кислотозалежною патологією.

Література

- Pottgard A., Broe A., Hallas J. et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9: 671–678.
- Daniels B., Pearson S.A., Buckley N.A. et al. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013–2016. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 13: 1756284820913743.
- Bustillos H., Leer K., Kitten A. et al. A cross-sectional study of national outpatient gastric acid suppressant prescribing in the United States between 2009 and 2015. *PLoS One.* 2018; 13: e0208461.
- ...
- Kurlander J.E., Rubenstein J.H., Richardson C.R. et al. Physicians' perceptions of proton pump inhibitor risks and recommendations to discontinue: a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 689–696.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Асоціація/організація	Рік	Клінічний фокус	Зміст
АКГ	2009	НПЗП	Пацієнти, які приймають НПЗП та мають помірний або високий ризик виникнення ШКК із верхніх відділів ШКТ (1 та більше факторів ризику, таких як попередня наявність пептичної виразки, вік старше 65 років, застосування високих доз НПЗП або супутній прийом АСК, антикоагулянтів чи кортикостероїдів)
АКЛ	2009, 2019	Попередня ШКК	Пацієнти з попередньою ШКК, яким необхідний прийом НПЗП (перевага надається інгібіторам ЦОГ-2)
АКГ/АСА	2010	АТП	Пацієнти з ШКК із верхніх відділів ШКТ в анамнезі або із множинними факторами ризику розвитку ШКК, що потребують АТП (похилий вік, конкурентний прийом антикоагулянтів, кортикостероїдів або НПЗП/АСК, інфекція <i>H. pylori</i>)
ЄТК/ЄАКТХ	2017	Подвійна АТП	Пацієнти, яким проводиться подвійна АТП
АКГЛ	2018	Фібриляція передсердь	Пацієнти, що приймають АСК і пероральні антикоагулянти
АКК	2020	Антитромботичні препарати	Пацієнти, що приймають 2 та більше антитромботичних засоби

АКГ – Американська колегія гастроентерологів; АКЛ – Американська колегія лікарів; ЦОГ – циклооксигеназа; АСА – Американська серцева асоціація; АТП – антитромботична терапія; ЄТК – Європейське товариство кардіологів; ЄАКТХ – Європейська асоціація кардіоторакальних хірургів; АКК – Американська колегія кардіологів.

Вірусний гепатит С

Клінічна настанова, заснована на доказах

Вірусні гепатити (ВГ) В і С становлять загрозу громадському здоров'ю, оскільки 96% цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) викликані саме цими двома типами ВГ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі тільки 9% осіб із хронічним вірусним гепатитом В (ВГВ) знають про свій діагноз і 20% – про вірусний гепатит С (ВГС). В Україні, за оціночними даними, 1 342 418 осіб інфіковані ВГС, під медичним наглядом перебуває 87 269 осіб, що становить 6,5% від оціночної кількості. ВГВ інфіковані 559 341 осіб, під медичним наглядом перебуває 23 631 особа (4,2%). В останні роки лікування таких пацієнтів значно покращилося завдяки поглибленому розумінню патофізіології захворювання, розвитку діагностичних процедур та поліпшенню лікування і профілактики. Рекомендації Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) щодо лікування ВГС описують оптимальну тактику ведення пацієнтів із гострим та хронічним ВГС, починаючи з 2018 р.

У листопаді 2019 року Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації вірусних гепатитів В та С, ухваливши Державну стратегію протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та ВГ до 2030 року, цілями реалізації якої є:

- попередження 90% нових випадків ВГ;
- 90% осіб, що хворіють на ВГ, будуть продіагностовані та знатимуть про свою хворобу;
- до 90% хворих отримають ефективне лікування, яке призведе до повного одужання (для ВГ С) або ефективного контролю хвороби (для ВГ В).

Завдяки низькій адвокаційній заходів Міністерства охорони здоров'я України, міжнародних організацій та неурядових організацій в Україні забезпечено доступ до генеричних форм лікарських засобів. Наразі зареєстровано 11 таких препаратів для лікування ВГС, які закуповуються за кошти державного бюджету, що допомогло збільшити обсяги лікування.

Вступ

Інфікування ВГС є однією з основних причин хронічного захворювання печінки в усьому світі [1]. Ураження печінки при ВГС може варіюватися від мінімальних гістологічних змін до вираженого фіброзу та ЦП із ГЦК або без неї. Приблизно 71 млн людей мають хронічний ВГС [1, 2]. Багато з них не знають про свій статус, їх кількість відрізняється залежно від географічної зони.

Основною метою лікування ВГС є повне вилікування інфекції, тобто досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), яка визначається як невиявлення РНК ВГС на 12-й (СВВ12) або 24-й тиждень (СВВ24) після закінчення лікування. Досягнення СВВ означає вилікування ВГС, з дуже низькою ймовірністю рецидиву. СВВ зазвичай асоціюється з нормалізацією рівня печінкових ферментів та поліпшенням або зникненням некрозапалення печінки і фіброзу у пацієнтів без ЦП. Пацієнти з вираженим фіброзом (F3 за шкалою METAVIR) або ЦП (F4) мають ризик розвитку небезпечних для життя ускладнень. Однак фіброз може регресувати, і ризик розвитку ускладнень, таких як печінкова недостатність та портальна гіпертензія, зменшується після досягнення СВВ. Останні дані показують, що ризик виникнення ГЦК та пов'язаний із захворюваннями печінки рівень смертності значно знижуються, але не зникають у пацієнтів із ЦП, які вилікували ВГС, порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування, та респондентами, які не досягли СВВ, особливо за наявності кофакторів захворюваності, таких як метаболічний синдром, зловживання алкоголем та/або одночасне інфікування ВГВ [3-9]. ВГС також асоціюється з низькою позапечінкових проявів захворювання, й елімінація вірусу викликає пригнічення більшості з них, що зменшує загальну смертність [10-16].

Ці рекомендації EASL щодо лікування ВГС призначені для допомоги лікарям та іншим медичним працівникам, а також пацієнтам у прийнятті клінічних рішень шляхом опису поточної оптимальної тактики лікування пацієнтів із гострим та хронічним ВГС. Рекомендації включають схеми лікування, схвалені Європейським агентством з контролю лікарських засобів та іншими національними європейськими агентствами на момент публікації.

Діагностика гострого та хронічного ВГС

Антитіла ВГС виявляються у сироватці або плазмі крові за допомогою імунологічного ферментного аналізу (ІФА) у переважній більшості пацієнтів із ВГС, однак результати ІФА можуть бути негативними на ранній гострій фазі ВГС і у пацієнтів, які пройшли курс імуносупресивної терапії. Після спонтанного кліренсу вірусу або кліренсу вірусу, який настав після проходження лікування, антитіла до ВГС все ще визначаються при відсутності РНК ВГС, але їх рівень може знижуватися й остаточно зникнути у деяких осіб [18-20].

Діагноз гострий та хронічний ВГС ґрунтується на виявленні РНК ВГС у сироватці або плазмі крові чутливим, якісним або якісним та кількісним молекулярним методом. Рекомендовані обстеження з нижньою межею виявлення ≤ 15 міжнародних одиниць (МО)/мл. Однак переважна більшість пацієнтів із показанням до лікування ВГС мають рівень РНК ВГС вище 50 000 МО/мл [21]. Існує потреба у доступних (дешевше 5-10 доларів США) діагностичних системах, які можна застосовувати для широкомасштабної діагностики в регіонах із низьким і середнім рівнем доходу, а також у певних умовах у країнах із високим рівнем доходу. Такі обстеження на виявлення РНК ВГС повинні мати нижчу межу виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл). За таких умов ризик отримання хибнонегативного результату вкрай низький. У середовищі, де кількість інфікованих незначна, застосування зазначених методів має значні переваги з точки зору збільшення доступу до діагностики більшої кількості населення. Дослідження пацієнтів із хронічним ВГС (генотип 1) виявили лише 4 із 2472 пацієнтів (0,16%) із рівнем РНК ВГС нижче 1000 МО/мл [22].

Ядерний антиген (core Ag) ВГС у сироватці або плазмі крові є маркером реплікації ВГС. Метод його виявлення можна використовувати замість методу виявлення РНК ВГС для діагностики гострого або хронічного ВГС. Обстеження на виявлення core Ag ВГС менш чутливі, ніж обстеження на виявлення РНК ВГС (нижня межа виявлення еквівалентна приблизно 500-3 000 РНК ВГС МО/мл залежно від генотипу) [23-25]. У результаті core Ag ВГС виявляється в сироватці або плазмі крові через кілька днів після РНК ВГС у пацієнтів із гострим ВГС. У рідких випадках core Ag ВГС не визначається за наявності РНК ВГС [26]. Діагноз гострого ВГС може бути встановлений з упевненістю, якщо нещодавно була задокументована сероконверсія до антитіл ВГС, оскільки не існує серологічного маркера, який свідчить, що ВГС вперше діагностований у гострій фазі. Не всі пацієнти із гострим ВГС будуть мати позитивний результат при виявленні антитіл до ВГС. У цих випадках гострий ВГС можна припустити, якщо клінічні ознаки та симптоми є схожими із гострим гепатитом (рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) >10 разів перевершує норму та/або наявна жовтяниця), за відсутності анамнезу хронічного захворювання печінки або інших причин розвитку гострого гепатиту та/або, якщо відомо про нещодавній контакт із джерелом інфекції/або шлях передачі інфекції. В усіх випадках РНК ВГС (або core Ag ВГС) може бути виявлений протягом гострої фази, хоча їх рівні можуть дуже варіювати, і можуть бути проміжками часу (до декількох тижнів), коли РНК ВГС (або core Ag ВГС) не є визначальним. Таким чином, РНК-негативні пацієнти повинні бути повторно протестовані через 12 та 24 тижні для підтвердження остаточного кліренсу.

Реінфекція ВГС може настати після спонтанного кліренсу або кліренсу внаслідок лікування, особливо якщо пацієнти з високим рівнем ризику інфікування повторно піддаються ризику. Реінфекція визначається повторним виявленням РНК ВГС (або core Ag ВГС) після СВВ та демонстрації того, що інфекція зумовлена іншим штамом ВГС (інший генотип або пов'язаний штам за результатом філогенетичного аналізу, у випадку такого ж генотипу).

Реінфекцію треба припустити у випадках рецидиву ВГС після СВВ12 або СВВ24, якщо ризикована поведінка продовжується.

Діагноз хронічного ВГС базується на виявленні як ВГС-антитіл, так і РНК ВГС (або core Ag ВГС). Спонтанний вірусний кліренс рідко виникає через 4-6 місяців після набуття інфекції [27], тому діагноз хронічний ВГС можна встановити після цього періоду часу.

Рекомендації

- Усі пацієнти з підозрою на ВГС повинні пройти тестування на визначення антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові як перший діагностичний тест першого ряду (A1).
- При підозрі на гострий ВГС у пацієнтів із порушеною імунологічною реакцією та у пацієнтів на гемодіалізі треба провести аналіз на визначення РНК ВГС у сироватці або плазмі крові, що є частиною первинної оцінки (A1).
- Якщо ВГС-антитіла виявляються, РНК ВГС слід визначити за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- У країнах із низьким і середнім рівнем доходу та в окремих регіонах у країнах із високим рівнем доходу може бути використаний якісний аналіз РНК ВГС із нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) для забезпечення можливості широкого доступу до діагностики та залучення їх до програм догляду і лікування.
- Пацієнти з позитивним результатом на антитіла та негативним результатом на РНК ВГС повинні бути повторно протестовані на РНК ВГС через 12 та 24 тижні для підтвердження кліренсу (A1).
- Визначення антигену ВГС у сироватці або плазмі крові як маркеру реплікації ВГС може використовуватися замість визначення РНК ВГС для діагностики гострого або хронічного ВГС, коли обстеження на виявлення РНК ВГС не доступні (A1).

Скринінг хронічного ВГС

Основним бар'єром для елімінації ВГС все ще є той факт, що значна частина хворих із хронічним ВГС не знають про свій статус; при цьому існує велика різниця у відповідній статистиці між регіонами, країнами та групами ризику. Точні дані про поширеність і захворюваність на ВГС необхідні для аналізу масштабів пандемії в різних регіонах та розробки заходів охорони громадського здоров'я. Таким чином, скринінг ВГС необхідний для виявлення інфікованих осіб та залучення їх до програм догляду і лікування.

З огляду на місцеву епідеміологію, в різних регіонах були впроваджені різноманітні стратегії скринінгу. Групи з підвищеним ризиком інфікування ВГС можуть і повинні бути ідентифіковані та перевірені. У регіонах, де більшість пацієнтів належать до чітко визначеної вікової групи, тестування вікової когорти показало себе ефективним, хоча й з деякими обмеженнями [28-29]. Масове одноразове тестування було рекомендовано в країнах із високою ендемічністю та/або з метою повної ліквідації ВГС. Необхідно визначити оптимальні регіональні або національні підходи до скринінгу.

Скринінг ВГС ґрунтується на виявленні ВГС-антитіл. На додаток до скринінгу типу ІФА для перевірки рівня антитіл ВГС можна застосовувати швидкі діагностичні тести (ШТ). Для ШТ може використовуватися сироватка та плазма крові, цільна капілярна кров з пальця або слина, що полегшує процедуру скринінгу без необхідності венепункції, центрифугування, заморожування, а також кваліфікованих фахівців для забору зразків. ШТ дуже прості у виконанні та використовуються при кімнатній температурі без спеціальних приладів або попереднього навчання [30-32].

Якщо виявлені антитіла до ВГС, слід визначити наявність РНК ВГС (або як альтернатива – core Ag ВГС, якщо аналіз на РНК ВГС недоступний та/або занадто дорогий) для виявлення пацієнтів із хронічною інфекцією. Сьогодні більшість лабораторій використовують двоетапний підхід: крок 1 – обстеження на антитіла, крок 2 – визначення рівня РНК ВГС. У результаті значної частини пацієнтів, у яких виявлено антитіла до ВГС, не проводять обстеження на РНК ВГС для підтвердження інфекції. Тому, коли виявляють антитіла до ВГС, слід виконувати аналіз на РНК ВГС, якщо це можливо [33].

Сухі плями крові можуть використовуватися як зразки цільної крові для виявлення ВГС-антитіл методом ІФА у центральній лабораторії [34-36]. Додаткове вільне місце на картці можна використовувати для аналізу на РНК ВГС, що дозволяє провести аналіз у випадку виявлення антитіл.

ВООЗ ухвалила використання тест-систем на основі картриджу в закладах надання медичної допомоги [37]. Це потенційно спрощує алгоритми обстеження, збільшує рівень діагностування захворювання та розширює доступ до лікування, особливо в районах із низьким і середнім рівнем доходу, а також для неблагополучних верств населення, зокрема осіб, що вживають ін'єкційно наркотичні речовини. Залежно від витрат, прямий аналіз на РНК ВГС, а також експрес-тести можна вважати заміною скринінговим методам, заснованим на виявленні антитіл до ВГС, шляхом безпосередньої ідентифікації інфікованих осіб.

Рекомендації

- Необхідно розробити стратегії скринінгу на ВГС відповідно до епідеміологічної ситуації в регіоні, в ідеалі – в рамках національних планів (A1).
- Стратегія скринінгу на ВГС може включати скринінг осіб, що належать до груп ризику, тестування новонароджених, а також обстеження усієї популяції в районах із середнім та високим рівнем поширеності серологічних маркерів ВГС ($\geq 2-5\%$) (B2).
- Скринінг на ВГС повинен ґрунтуватися на виявленні антитіл до ВГС у сироватці або плазмі крові методом ІФА (A1).
- Скринінг шляхом виявлення антитіл до ВГС має бути запропонований разом із профілактичними заходами, доглядом і лікуванням (A1).
- Цільну кров у вигляді сухих плям можна використовувати для виявлення антитіл до ВГС як альтернативу сироватці або плазмі крові, отриманій шляхом венепункції. У центральній лабораторії цільну кров буде використано для ІФА (A2).
- ШТ із використанням сироватки, плазми, цільної крові, отриманої з пальця, або кривікулярної ріднини (слини) можна виконувати замість класичного ІФА, що проводиться безпосередньо в медичному закладі, для розширення доступу до скринінгу та збільшення доступності медичної допомоги (A2).
- Якщо було виявлено антитіла до ВГС, слід визначити наявність РНК ВГС (або як альтернативу core Ag ВГС, якщо аналіз на РНК ВГС недоступний та/або занадто дорогий) у сироватці або плазмі крові для виявлення пацієнтів із хронічною інфекцією (A1).

• Зразки цільної крові для сухих плям можуть бути використані як альтернатива сироватці чи плазмі, отриманій шляхом венепункції, для тестування на РНК ВГС після відправки у центральну лабораторію, де буде проводитися молекулярний аналіз (A2).

• У пацієнтів, у яких було виявлено ВГС-антитіла, слід проводити аналіз для виявлення РНК ВГС та сприяти скороченню часу між встановленням діагнозу та початком лікування (B1).

• Скринінговий аналіз на ВГС-антитіла може бути замінений аналізом на РНК ВГС із нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл (3,0 Log₁₀ МО/мл) або аналізом на core Ag ВГС, якщо такі аналізи доступні і скринінгова стратегія з їх використанням виявиться економічно ефективною (C2).

Коментар робочої групи: у настанові EASL 2018 відсутній алгоритм скринінгу, діагностики та лікування, тому було вирішено додати фрагмент

Рекомендації WHO 2018

Короткий огляд поточних рекомендацій ВООЗ

Кого необхідно тестувати на інфекцію ВГС?

Настанова з тестування 2017 р. [3]

1. Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення.

За будь-яких умов (незалежно від того, проводиться тестування у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на антитіла до ВГС¹ із прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду наступним особам.

• Дорослим та підліткам із популяцій, найбільш уражених інфекцією ВГС² (тобто представникам популяції з високим рівнем серопревалентності ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування).

Дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний ВГС³ (тобто особам із симптомами, ознаками, лабораторними маркерами ВГ) (наполеглива рекомендація, низька якість доказів).

Примітка. Періодичне повторне проведення тесту на визначення нуклеїнових кислот (ТНК) ВГС методом ПЛР слід розглядати в осіб, що мають постійний ризик інфікування або повторного інфікування.

2. Тестування загального населення.

За умов, коли серопревалентність антитіл до ВГС у загальній популяції становить $\geq 2\%$ або $\geq 5\%$ ⁴, рекомендовано забезпечити проведення серологічного аналізу на ВГС в усіх дорослих із перенаправленням їх до отримання послуг із профілактики, лікування та догляду.

Підходи до загального тестування населення повинні передбачати використання наявних можливостей тестування на рівні громад, у медичних закладах, клініках з лікування ВІЛ або ТБ, закладах, що надають послуги з лікування наркотичної залежності, та жіночих консультацій⁵ (умовна рекомендація, низька якість доказів).

3. Тестування вікових когорт.

Такий підхід можна застосовувати до певних вікових когорт, що мають більш високий ризик інфікування⁶ порівняно із загальною популяцією, де спостерігаються нижчі показники загальної поширеності захворювання (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Як проводити тестування на хронічний ВГС та здійснювати моніторинг відповіді на лікування?

Настанова з тестування 2017 р. [3]

1. Яке серологічне тестування використовувати?

Для визначення серологічних даних щодо перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції у дорослих, підлітків та дітей (віком > 18 міс)⁷ рекомендовано проводити серологічне дослідження на ВГС (антитіла чи антитіла/антиген) із використанням ШТ або лабораторного імунологічного дослідження⁸, що відповідає мінімальним стандартам безпеки, якості та продуктивності⁹ (з урахуванням як аналітичної, так і клінічної чутливості і специфічності).

В умовах обмеженого доступу до лабораторної інфраструктури і тестування та/або у групах населення, де доступ до швидкого тестування полегшить перехід до лікування та догляду, рекомендовано проводити ШТ (наполеглива рекомендація, якість доказів від низької до помірної).

2. Стратегії проведення серологічного тестування.

У дорослих та дітей віком старше 18 міс перед проведенням додаткового ТНК рекомендовано провести одне серологічне дослідження на первинне виявлення серологічних ознак перенесеної у минулому або виявлення поточної інфекції для підтвердження наявності вірусної інфекції (умовна рекомендація, низька якість доказів).

3. Виявлення вірусної інфекції.

Безпосередньо після отримання результату серологічного дослідження на реактивні антитіла до ВГС як краща стратегія діагностики вірусної інфекції рекомендовано використовувати кількісний або якісний ТНК для виявлення РНК ВГС (наполеглива рекомендація, помірної/низької якості доказів).

Дослідження для виявлення ядерного антигену ВГС (p22), що має клінічну чутливість, співставну з ТНК, є альтернативою проведення ТНК для діагностики на наявність вірусної інфекції (умовна рекомендація, помірної якості доказів даних).¹⁰

4. Оцінювання відповіді на лікування ВГС.

Для визначення результатів після завершення противірусного лікування, що тривало 12 або 24 тижні (тобто СВВ12 або СВВ24), слід використовувати ТНК для якісного або кількісного виявлення РНК ВГС (умовна рекомендація, помірної/низької якості доказів).

Скринінг на вживання алкоголю та консультування для зниження середнього і високого рівнів споживання алкоголю

Настанова з лікування ВГС 2016 р. [2]

В осіб із ВГС рекомендовано проводити оцінювання споживання алкоголю, після чого особам із середнім та високим рівнем споживання слід пропонувати поведінкові втручання для зниження рівня споживання алкоголю (наполеглива рекомендація, помірної якості доказів).

Визначення ступеня фіброзу та ЦП

Настанова з лікування ВГС 2016 р. [2]

В умовах обмежених ресурсів для виявлення фіброзу печінки рекомендовано використовувати APRI або FIB-4, уникаючи використання інших неінвазивних тестів, що потребують більшого обсягу ресурсів, зокрема еластографії або FibroTest (умовна рекомендація, низька якість доказів).

¹ Це може включати комбіновані дослідження на антитіла/антигени IV покоління.

² Сюди входять особи з популяції з високою серопревалентністю (наприклад, деякі мобільні/мігруючі групи населення з країн із високою/помірною ендемічністю та певні популяції корінного населення) або особи, що мають в анамнезі контакт із вірусом чи дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування (наприклад, люди, які вживають ін'єкційні наркотичні речовини, ув'язнені, гомосексуальні чоловіки та секс-працівники, а також діти матерів із хронічним ВГС, особливо коінфікованих ВІЛ).

³ Ознаки, які можуть вказувати на основну хронічну інфекцію ВГС, включають клінічні ознаки наявного захворювання печінки, а саме: ЦП, ГЦК або захворювання печінки, причини якого не з'ясовані, включаючи патологічні результати функціональних проб печінки або УЗД печінки поза межами норми.

⁴ Поріг серопревалентності $\geq 2\%$ або $\geq 5\%$ було визначено на підставі декількох опублікованих порогових значень середнього та високого рівнів серопревалентності. Поточне визначення порогов залежатиме від інших міркувань на рівні країни й епідеміологічного контексту.

⁵ Планове дослідження на наявність ВГС у вагітних жінок проводити не рекомендовано.

⁶ Через наявність в анамнезі контактів із неперевереними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.

⁷ У дітей віком до 18 міс наявність ВГС може бути підтверджена лише шляхом проведення вірусологічних аналізів на виявлення РНК ВГС, оскільки трансплацентарні материнські антитіла залишаються у крові дитини до 18 міс, що робить результати серологічних аналізів недостовірними.

⁸ Лабораторні імунологічні дослідження включають імуноферментний аналіз (ІФА), хемілюмінесцентний імуноаналіз (СІА) та електрохемілюмінесцентний аналіз (ЕЦЛ).

⁹ Дослідження повинні відповідати мінімальним критеріям прийнятності за прекваліфікацією ВООЗ або органу державного контролю лікарських засобів щодо засобів для проведення діагностики *in vitro*. Всі засоби для проведення діагностики *in vitro* повинні використовуватися відповідно до інструкцій виробників і, за можливості, у місцях тестування, зареєстрованих у національній або міжнародній системі зовнішнього оцінювання якості.

¹⁰ Нижчий рівень аналітичної чутливості можна розглядати, якщо дослідження може підвищити доступ (тобто дослідження, яке можна провести у медичному закладі, або для якого підходить зразок сухої краплі крові та/або доступність).

Виходячи з наявних даних, дослідження із порогом виявлення 3000 МО/мл або нижче може бути прийнятним та виявлятиме 95% осіб із вірусною інфекцією.

Загальний алгоритм діагностики, лікування та моніторингу хронічного ВГС у дорослих та підлітків

1. Серологічна діагностика	Обстеження на антитіла ANTI-HCV Використовуйте швидкі діагностичні тести або лабораторний імуноферментний аналіз	
	Anti-HCV +	Anti-HCV -
2. Підтвердження інфікування	Перейдіть до додаткового обстеження Використовуйте РНК HCV (якісний або кількісний) або HCV core antigen (cAg)	
	HCV РНК+ або cAg+	HCV РНК- або cAg-
	HCV-інфекція	відсутність HCV-інфекції
3. Лікування та оцінка стану	Початок лікування Перед початком лікування слід оцінити наступне: • фіброз печінки з використанням неінвазивних тестів, APRI, FIB-4 з метою визначення наявності ЦП; • інші фактори для прийняття рішення про лікування (супутню патологію, вагітність, потенційну взаємодію лікарських засобів).	
	≥ 18 років без ЦП • Софосбувір/велпатасвір 12 тижнів • Софосбувір/даклатасвір 12 тижнів • Глекапревір/пібентасвір 8 тижнів*	≥ 18 років із компенсованим ЦП • Софосбувір/велпатасвір 12 тижнів • Глекапревір/пібентасвір 12 тижнів* • Софосбувір/даклатасвір 24 тижні • Софосбувір/даклатасвір 12 тижнів**
	Підлітки 12-17 років*** • Софосбувір/ледіпасвір 12 тижнів для генотипів 1, 4, 5 та 6 • Софосбувір/рибавірин 12 тижнів для генотипу 2 • Софосбувір/рибавірин 24 тижнів для генотипу 3	
4. Моніторинг	<ul style="list-style-type: none"> Оцінка лікування: стійка вірусологічна відповідь на 12-му тижні після завершення лікування (РНК HCV SVR, якісне чи кількісне визначення нуклеїнової кислоти). Виявлення ГЦК у пацієнтів із ЦП (кожні 6 місяців) шляхом проведення УЗД або визначення алфафетопротеїну. 	

* Особи з генотипом 3 ВГС, які раніше лікувалися інтерфероном та/або рибавірином, повинні лікуватися впродовж 16 тижнів.

** Може розглядатися в країнах, в яких відома інформація про розподіл генотипів і поширеність генотипу 3 не перевищує 5%.

*** Лікування підлітків у даний час все ще потребує генотипування для обрання схеми лікування.

Коментар робочої групи: робоча група вважає, що одноразове тестування на хронічний ВГС в Україні має відповідати рекомендаціям настанови AASLD/IDSA, 2019.

Рекомендації щодо одноразового тестування на ВГС (AASLD/IDSA, 2019)

Рекомендації щодо одноразового тестування на ВГС	
Рекомендація	Градация
Одноразове планове тестування на ВГС рекомендується для всіх осіб у віці 18 років і старше	I, B
Одноразове тестування на ВГС необхідно проводити для всіх осіб молодше 18 років, поведінкові практики, умови або обставини життя яких пов'язані з підвищеним ризиком зараження ВГС	I, B
Необхідно пропонувати періодичне повторне тестування на ВГС усім людям, поведінкові практики, умови або обставини життя яких пов'язані з підвищеним ризиком зараження ВГС	IIa, C
Рекомендується застосовувати щорічне тестування на ВГС в усіх осіб, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом, та чоловіків із ВІЛ-інфекцією, які практикують незахищений секс із чоловіками	IIa, C

Поведінкові ризики

- Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (поточне або коли-небудь у минулому, навіть якщо це було лише 1 раз).
- Інтроназальне вживання заборонених препаратів.
- Чоловіки, які мають сексуальні контакти з чоловіками.

Ризикова експозиція

- Особи, які перебувають або коли-небудь перебували на тривалому гемодіалізі.
- Особи, які зазнали черв'ячкової/парентеральної експозиції в нерегульованих умовах.
- Медичні працівники, працівники швидкої медичної допомоги та служби громадської безпеки, які зазнали травмування голкою, гострими предметами або експозиції до інфікованої ВГС крові через слизову оболонку.
- Діти, народжені інфікованими ВГС жінками.
- Особи, які коли-небудь перебували в ув'язненні.
- Особи, яким у минулому робили переливання крові або трансплантацію органів, у тому числі особи, які:
 - були поінформовані про те, що вони отримали кров від донора, який пізніше за результатами тесту виявився ВГС-позитивним;
 - отримали кров або компоненти крові, або трансплантати органів до липня 1992 року;
 - отримали концентрати фактора згортання крові, виготовлені до 1987 року.

Ризики, пов'язані з умовами та обставинами

- ВІЛ-інфекція.
- Сексуально активні особи, які збираються розпочати передекспозиційну профілактику ВІЛ.
- Нез'ясована етіологія хронічного захворювання печінки та/або хронічного гепатиту, у т.ч. підвищені рівні АЛТ.
- Донори паренхіматозних органів (органи від померлих та живих донорів) та реципієнти паренхіматозних органів.

Вірусний гепатит С

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 16.

Цілі лікування ВГС

Метою терапії є ліквідація ВГС задля:

- запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним із ВГС, у тому числі некротичному запаленню печінки, фіброзу, ЦП, декомпенсованому ЦП, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті;
- поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідації стигми;
- запобігання наступній передачі вірусу.

Кінцевою точкою терапії є досягнення СВВ, що визначається як відсутність РНК ВГС у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування. Оцінка відбувається за допомогою чутливого молекулярного методу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл. Як СВВ12, так і СВВ24 були прийняті регуляторними органами в Європі та США як кінцеві точки терапії, враховуючи те, що їх узгодженість становить $>99\%$ [38]. У регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення РНК ВГС недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл); у цьому випадку відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24).

Довгострокові спостереження за пацієнтами продемонстрували, що СВВ відповідає остаточному подоланню ВГС у переважній більшості випадків [39]. Визначення core Ag ВГС через 24 тижні після завершення лікування може бути використано як альтернатива аналізу на РНК ВГС, для того щоб визначити СВВ24, відповідно, у пацієнтів, у яких було виявлено core Ag до початку лікування [23, 24, 26, 40].

У пацієнтів із вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR відповідає стадії F3) і ЦП (F4) СВВ асоціюється зі зменшенням частоти декомпенсації захворювання, а також зменшенням, однак не повною ліквідацією, ризику розвитку ГЦК [8]. Таким чином, необхідно продовжити стеження за цими пацієнтами на випадок виникнення ГЦК.

Коментар робочої групи: для оцінки відповіді на противірусне лікування та прогнозування досягнення СВВ+ робоча група вважає за доцільне оцінювати також вірусне навантаження на 4-му та 12-му тижнях лікування.

Рекомендації

- Метою терапії є елімінація ВГС для:
 - запобігання ускладненням захворювань печінки та позапечінковим розладам, пов'язаним із ВГС, зокрема некротичному запаленню печінки, фіброзу, ЦП, декомпенсації ЦП, ГЦК, тяжким позапечінковим проявам і смерті;
 - поліпшення якості життя пацієнтів і ліквідації стигми;
 - запобігання наступній передачі вірусу (A1).
- Кінцевою точкою терапії є відсутність РНК ВГС у сироватці або плазмі крові через 12 (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після закінчення лікування, визначена за допомогою чутливої тест-системи (нижня межа для виявлення ≤ 15 МО/мл) (A1).
- Відсутність core Ag ВГС через 24 тижні після завершення лікування (СВВ24) може бути використана як альтернативна кінцева точка терапії у пацієнтів, у яких було виявлено core Ag до початку лікування, якщо аналізи на РНК ВГС недоступні та/або занадто дорогі (A1).
- Відповідь на лікування слід оцінювати через 24 тижні після завершення лікування у регіонах, де чутливі тест-системи для виявлення РНК ВГС недоступні та/або занадто дорогі, для оцінки вірусологічної відповіді можна використовувати якісні аналітичні системи з нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МО/мл) (B1).
- У пацієнтів із вираженим фіброзом і ЦП слід продовжити спостереження після досягнення СВВ, оскільки ризик розвитку ГЦК зменшується, однак не зникає повністю (A1).

Попередня терапевтична оцінка

Необхідно оцінити тяжкість захворювання печінки, а також визначити базові вірусологічні параметри, що будуть корисними при виборі терапії.

Пошук інших причин захворювання печінки

Слід систематично досліджувати інші можливі причини хронічного захворювання печінки або фактори, які можуть впливати на перебіг або прогресування захворювання. Усіх пацієнтів слід обстежити на наявність інших вірусів, що передаються через кров, зокрема ВГВ і ВІЛ. Невакцинованим пацієнтам слід запропонувати вакцинацію проти ВГВ та ВГ А. Необхідно оцінити рівень споживання алкоголю та рекомендувати пацієнту скоротити вживання алкоголю, якщо є така проблема. Окрім того, ВГС може спричинити розвиток різноманітних позапечінкових проявів, які необхідно враховувати під час лікування. Необхідно провести оцінку супутніх захворювань, зокрема серцево-судинних, алкоголізму, порушень функції нирок, аутоімунних розладів, генетичних або метаболічних захворювань печінки (наприклад, генетично зумовлений гемохроматоз, цукровий діабет або ожиріння) і можливість медикаментозно-індукованої гепатотоксичності.

Оцінка тяжкості захворювання печінки

До початку лікування необхідно провести оцінку тяжкості захворювання печінки. Особливо важливим є виявлення пацієнтів із ЦП (за шкалою METAVIR F4) або розвиненим (септальним) фіброзом (за шкалою METAVIR F3), оскільки вибір схеми лікування, а також прогноз після нього залежить від стадії фіброзу. Не потрібно оцінювати стадію фіброзу у пацієнтів із клінічними ознаками ЦП. У пацієнтів із ЦП слід оцінити прояви портальної гіпертензії, у тому числі варикозного розширення вен стравоходу. Кожні 6 місяців після завершення лікування потрібно обстежувати пацієнтів із вираженим фіброзом і ЦП на відсутність/наявність ГЦК. Оскільки у пацієнтів із вираженим фіброзом рівень АЛТ може бути в межах норми при кількаразовому визначенні рівня трансфераз, необхідно проводити оцінку тяжкості захворювання незалежно від рівня АЛТ.

При хронічному ВГС для оцінки тяжкості захворювання печінки до початку лікування слід застосовувати неінвазивні методи діагностики замість біопсії. У пацієнтів із хронічним ВГС для оцінки фіброзу та наявності портальної гіпертензії можна використовувати визначення щільності печінки. Слід враховувати фактори, які можуть негативно впливати на проведення обстеження, такі як, наприклад, ожиріння, високий рівень АЛТ тощо. Також можна використовувати добре вивчені біомаркери фіброзу. Як визначення щільності печінки, так і біомаркери успішно

використовують для встановлення наявності ЦП або відсутності фіброзу, але вони менш точні при визначенні проміжних стадій фіброзу [41]. Показники неінвазивних маркерів, на основі яких встановлюють стадії фіброзу у пацієнтів із хронічним ВГС до початку лікування, продемонстровано в таблиці [42-47]. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу, а також у місцях, де лікування проводиться поза межами спеціалізованих клінік, тести для визначення індексу співвідношення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) до тромбоцитів (APRI) та фіброзу (FIB-4), як правило, доступні, прості у виконанні та дешеві, а отримані за їх допомогою дані достатньо достовірні. Неінвазивні методи не слід використовувати для визначення стадії фіброзу після проведення лікування, оскільки вони недостовірні на цьому етапі.

Комбінація біомаркерів крові або комбінація вимірювання щільності печінки та аналізів крові підвищують точність обстеження [48, 49]. Біопсія печінки може знадобитися у випадках, коли відомо або існує підозра, що захворювання має змішану етіологію (наприклад, метаболічний синдром, алкоголізм або аутоімунна патологія).

Коментар робочої групи: гістологічне дослідження пунктатів печінки за шкалою оцінок METAVIR є найбільш інформативним та об'єктивним, що дозволяє окремо враховувати як ступінь запалення, так і ступінь розвитку фіброзу печінки. В Україні проводиться, проте через інвазивність, високу вартість (більше 2000 грн) і для спрощення підходів до діагностики пацієнтів із ВГ цей метод рекомендований не на перших етапах обстеження.

Останніми роками виявлено недоліки біопсії, результатом цього стала поява неінвазивних методів оцінки фіброзу у пацієнтів із хронічним ВГС, що включають всебічний аналіз: біохімічні маркери, визначення індексу APRI та FIB-4, за наявності ресурсів проводиться еластографія чи FibroTest. Еластографія чи FibroTest призначаються також у випадках, коли результати APRI та FIB-4 потрапляють у «сіру зону» (для APRI це значення в межах 0,3-1,5, для FIB-4 – значення в межах 1,3-2,67).

Рекомендації

- Необхідно оцінити вплив коморбідних станів на перебіг захворювання печінки, а також запровадити відповідні коригувальні заходи (A1).
- Тяжкість захворювання печінки необхідно оцінити до початку лікування (A1).
- Слід виявляти пацієнтів із ЦП, оскільки необхідно коригувати їх схему лікування і обов'язково продовжувати спостереження за ними щодо ГЦК після завершення лікування (A1).
- Після завершення лікування також потрібно проводити спостереження за пацієнтами з вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F3) щодо ГЦК (B1).
- Попередньо необхідно оцінити ступінь фіброзу печінки за допомогою неінвазивних методів, біопсія печінки проводиться в окремих випадках або тоді, коли можливі додаткові етіологічні фактори (A1).
- Необхідно оцінити функцію нирок (креатинін/швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) (A1).
- Якщо виявлено відповідні симптоми, слід ідентифікувати позапечінкові прояви ВГС (A1).
- Невакцинованим пацієнтам необхідно запропонувати вакцинацію проти ВГВ та ВГ А (A1).

Таблиця. Показники маркерів, одержаних за допомогою неінвазивних методик, для оцінки ступеня фіброзу, у тому числі F3 (виражений фіброз) та F4 (ЦП)

Тест	Стадія фіброзу	Кількість пацієнтів	Точка відсічки (cutoff)	Площа під ROC-кривою	Чутливість	Специфічність	NPV	PPV	Посилання
FibroScan®	F3	560 ВГС-позитивних	10 кПа ^a	0,83	72%	80%	62%	89%	42
	F4	1855 ВГС-позитивних	13 кПа ^a	0,90-0,93	72-77%	85-90%	42-56%	95-98%	42, 44, 47
ARFI (VTQ®)	F3	2691 (в тому числі 1428 ВГС-позитивних)	1,60-1,27 м/с	0,94 (95% ДІ 0,91-0,95)	84% (95% ДІ 80-88%)	90% (95% ДІ 86-92%)	-	-	46
	F4	2691 (у тому числі 1428 ВГС-позитивних)	2,19-2,67 м/с	0,91 (95% ДІ 0,89-0,94)	86% (95% ДІ 80-91%)	84% (95% ДІ 80-88%)	-	-	46
Aixplorer®	F3	379 ВГС-позитивних	9 кПа ^a	0,91	90% (95% ДІ 72-100%)	77% (95% ДІ 78-92%)	-	-	45
	F4	379 ВГС-позитивних	13 кПа ^a	0,93	86% (95% ДІ 74-95%)	88% (95% ДІ 72-98%)	-	-	45
Fibrotest®	F4	1579 (у тому числі 1295 ВГС-позитивних)	0,74	0,82-0,87	63-71%	81-84%	39-40	93-94	44, 47
FIB-4	F4	2297 ВГС-позитивних	1-45 ^b	0,87* (0,83-0,92)	90%	58%	-	-	43
			3,25 ^b		55%	92%			
APRI	F4	16694 ВГС-позитивних	1,0 ^b	0,84* (0,54-0,97)	77%	75%	-	-	43
			2,0 ^b		48%	94%			

APRI – індекс відношення АСТ до тромбоцитів; ARFI – акустична променева імпульсна візуалізація; NPV – прогностичне значення негативного результату; PPV – прогностичне значення позитивного результату.

^a Шкали з граничними показниками щільності печінки (у кПа) відрізняються для FibroScan® та Aixplorer®.

^b Існують 2 граничних показники для FIB-4 та APRI відповідно, з їх власними чутливістю та специфічністю.

* Медіана (діапазон).

Якісні/кількісні аналізи на РНК ВГС та core Ag ВГС

Якісне/кількісне визначення РНК ВГС у сироватці або плазмі крові призначене для пацієнтів, які отримують протівірусне лікування. Визначення РНК ВГС повинно проводитися за допомогою достовірного чутливого аналізу, рівні РНК ВГС повинні бути виражені в МО/мл. Якісний та кількісний аналіз на виявлення core Ag ВГС за допомогою ІФА може бути виконаний, коли тести на РНК ВГС недоступні і/або занадто дорогі. Визначення рівня core Ag ВГС повинно виконуватися за допомогою достовірного аналізу і відображати рівні антигену в моль/л.

Визначення генотипу ВГС

Зважаючи на попередній досвід лікування та наявність ЦП, для того щоб підібрати лікування та визначити його тривалість, необхідне визначення генотипу ВГС, у тому числі субтипу 1 генотипу (1a або 1b). Генотипування/субтипуювання слід виконувати за допомогою аналізу, який дає змогу точно розрізнити субтипи 1a та 1b, тобто аналізу, в якому використовується 5' нетрансльована ділянка плюс частина іншої ділянки геному, як правило, та, що кодує core Ag, або ділянки, що кодує NS5B (не структурний білок 5B) [50]. Найбільш широко використовується метод, що ґрунтується на зворотній гібридизації за допомогою аналізу з використанням олігонуклеотидних зондів. Незабаром також буде доступним аналіз на основі глибокого секвенування [51].

У зв'язку з наявністю пангенотипних схем лікування ВГС можливо проводити лікування пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу ВГС. Така можливість буде особливо корисною у регіонах, де вірусологічні тести недоступні або їх вартість перевищує вартість протівірусного лікування, або для спрощення терапії в інших регіонах, для того щоб збільшити доступність медичної допомоги.

Аналізи для визначення резистентності ВГС

Немає стандартизованих обстежень для визначення стійкості ВГС до лікарських засобів (ЛЗ) у вигляді спеціальних наборів, які можна було б придбати. Перевірка резистентності переважно полягає у внутрішньолaborаторних методиках, що ґрунтуються на популяційному секвенуванні (секвенування за методом Sanger) або глибокому секвенуванні [52]. Такі тести доступні лише в обмеженій кількості лабораторій в Європі та ще кількох місцях у світі. Аналіз на резистентність ВГС може бути технічно складним завданням, зокрема, для інших генотипів, окрім 1 та 4, параметри наявних внутрішньолaborаторних аналізів значно відрізняються. Комплект для виконання аналізу на основі вивчення глибокого секвенування сьогодні перебуває на етапі розробки.

Доступність достовірного тесту на резистентність ВГС обмежена, немає єдиної думки щодо техніки виконання, інтерпретації та звітності про результати цих тестів. Крім того, існують високоефективні методи лікування пацієнтів зі встановленою до лікування резистентністю вірусу. Таким чином, не рекомендовано виконувати систематичне тестування на резистентність ВГС до початку лікування протівірусними ЛЗ прямої дії у пацієнтів, які раніше не отримували жодних ЛЗ для лікування ВГС [53].

Поточні рекомендації EASL пропонують використовувати схеми лікування, які не потребують проведення будь-яких аналізів на резистентність вірусу до початку лікування ЛЗ 1-ої лінії. Відповідно до рекомендацій EASL щодо лікування ВГС (2016), у тих регіонах, де такі схеми лікування недоступні або не відшкодовуються, а лікарі мають доступ до достовірних тестів на резистентність, для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів [54].

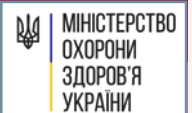
Рекомендації

- Якісне/кількісне визначення РНК ВГС у сироватці або плазмі крові повинно проводитися за допомогою чутливого аналізу з нижньою межею виявлення ≤ 15 МО/мл (A1).
- У країнах із низьким і середнім рівнем доходу, а також за певних умов у країнах із високим рівнем доходу можна використовувати якісний аналіз на РНК ВГС із нижньою межею виявлення ≤ 1000 МО/мл, якщо більш чутливі кількісні аналізи недоступні і/або занадто дорогі (B1).
- Якщо аналіз на РНК ВГС недоступний та/або занадто дорогий, може бути використано якісне/кількісне виявлення core Ag ВГС як сурогатного маркера реплікації вірусу методом ІФА (A1).
- Для того щоб підібрати лікування та його тривалість, окрім інших параметрів, до початку терапії слід визначити генотип ВГС, у тому числі субтип 1 генотипу (1a або 1b) (A1).
- Може бути призначено пангенотипну схему лікування ВГС у пацієнтів без ідентифікації генотипу та субтипу ВГС у тих регіонах, де генотипування є недоступним або занадто дорогим, а також для того, щоб полегшити доступність лікування (B1).
- Виконання аналізів на резистентність ВГС до початку лікування не рекомендується (B1).
- Відповідно до рекомендацій EASL щодо лікування ВГС (2016), у тих регіонах, де доступні лише схеми лікування, що потребують попереднього визначення резистентності вірусу, а лікарі мають доступ до достовірних тестів, які визначають резистентність вірусу до інгібіторів NS5A (охоплюючи амінокислоти з 24 до 93), для прийняття рішень щодо лікування можна керуватися результатами цих аналізів (B2).

Продовження у наступному номері.



НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Створено офіс координації розвитку електронної охорони здоров'я

Для більш ефективної взаємодії партнерів та управління розвитком електронної охорони здоров'я, удосконалення ресурсного планування створено офіс координації розвитку електронної охорони здоров'я. Також у складі офісу будуть працювати проєктний та архітектурний комітети.

22 грудня під головуванням міністра охорони здоров'я відбулося перше засідання офісу, під час якого було представлено підсумки та результати року, зокрема щодо впровадження таких проєктів, як розширений неонатальний скринінг, електронні рецепти на антибіотики та наркотичні (психотропні) препарати, пілотні проєкти з розвитку телемедицини тощо, удосконалення роботи електронної системи охорони здоров'я, системи ЕЛІССЗ, MedData тощо.

Також було розглянуто та схвалено щорічну дорожню карту проєктів на 2023 рік. Загалом до дорожньої карти увійшли 107 цифрових проєктів у сфері охорони здоров'я, спрямованих на автоматизацію процесів для медичних працівників, підвищення якості, доступності та безпечності медичних послуг для пацієнтів тощо.

«Попри повномасштабну війну, яку РФ розгорнула проти України, ми продовжуємо розбудовувати сферу охорони здоров'я, у тому числі згідно з нашими євроінтеграційними планами. Розвивається цифровізація медицини (з'явилися нові функціонали та електронні сервіси); триває інтеграція в європейську цифрову спільноту (накреслений план дій до 2030 року); також ведеться робота з управління та впорядкування процесами. Так, цьогоріч вперше у колаборації з партнерами було сформовано дорожню карту проєктів eHealth. Вже маємо її чернетку на 2023 рік. І вперше проведено аудит ІТ-систем та реєстрів у сфері охорони здоров'я. Перелік можна продовжувати. Однак створення офісу координації розвитку електронної охорони здоров'я слід виокремити. Серед його завдань, зокрема, забезпечення міжвідомчої та міжсекторальної взаємодії всіх стейкхолдерів: органів державної влади, органів місцевого самоврядування, надавачів медичних послуг, бізнес-сектору, міжнародних та громадських організацій. Таким чином, враховуємо інтереси усіх партнерів щодо пріоритетів розвитку», – підкреслив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

«Створення такого офісу – це акумуляція зусиль, від якої в результаті всі отримають переваги: органи державної влади, органи місцевого самоврядування, надавачі медичних послуг, бізнес, міжнародні та громадські організації, а головне – українці – через прозорість та взаємодію різних

секторів», – говорить заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

Ліцензійні умови з медичної практики 2023: Кабмін подовжив термін реєстрації закладів та лікарів-ФОП в ЕСОЗ

Рішенням Уряду було подовжено термін обов'язкового підключення закладів охорони здоров'я та лікарів-ФОП до електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) до 31 березня 2023 року з урахуванням нинішньої ситуації.

При цьому зараз ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з медичної практики, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України, визначено, що заклади охорони здоров'я та інші суб'єкти господарювання, незалежно від форми власності, які провадять медичну практику, мають зареєструватися та вести базу медичну документацію в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ).

Нагадаємо, що ця вимога поширюється на всіх надавачів медичних послуг незалежно від рівня медичної допомоги, форми власності чи їх спеціалізації.

Також зауважимо, що вимога підключення до ЕСОЗ не передбачає укладення договору з Національною службою здоров'я України чи участь в програмі медичних гарантій. Окрім цього, зміни до Ліцензійних умов не зобов'язують керівників закладів охорони здоров'я отримувати нову ліцензію чи вносити зміни до чинних.

Згідно з чинними вимогами законодавства, заклади охорони здоров'я мають зареєструватися та вести медичні записи в електронній системі охорони здоров'я, а саме – медичні висновки про тимчасову неприцездатність, медичні висновки про народження, електронні рецепти, направлення тощо. Таким чином, поступова цифровізація медичної сфери дозволяє сформувати єдиний простір медичних даних, що, у свою чергу, має низку переваг як для пацієнтів, так і для медичних працівників.

Так, повна інформація про здоров'я пацієнта, а саме медичні записи, інформація про імунізацію, лабораторні дослідження, госпіталізації тощо буде зберігатися централізовано та захищено. А пацієнт матиме доступ до своєї електронної медичної карти, незалежно від того, в якому закладі він лікується – комунальному чи приватному. За потреби та, безумовно, згоди пацієнта доступ до такої інформації зможе мати кожен лікар, до якого звертається пацієнт, як державної клініки, так і приватний спеціаліст.

Для того щоб почати працювати в ЕСОЗ, медичному закладу чи лікарю-ФОП необхідно наступне.

Обрати медичну інформаційну систему. Безпосередньо зареєструвати заклад, керівника закладу, підрозділи та працівників у ЕСОЗ.

Уже після успішної реєстрації в ЕСОЗ користувачам стануть доступними ведення медичної картки пацієнта в електронному вигляді, сучасні міжнародні класифікатори та довідники, ефективні цифрові інструменти для лікаря, цифрові довідки та інша медична документація.

Сьогодні електронна система охорони здоров'я – наймасштабніша ІТ-система в Україні, в якій зареєстровано близько 35 млн українців, працюють близько 400 тисяч медичних та аптечних працівників.

МОЗ визначило проєкти наукових досліджень на 2023 рік

Міністерство охорони здоров'я України за результатами конкурсного відбору визначило проєкти наукових досліджень і розробок, виконання яких розпочнеться у 2023 році коштом державного бюджету України.

Цьогоріч на конкурсний відбір заклади вищої освіти та наукові установи, що належать до сфери управління МОЗ, подали 138 тем наукових досліджень і розробок, з яких 61 – нова та 77 – перехідні.

Комісія з питань науково-дослідних робіт та Національна наукова медична бібліотека України здійснили попередню оцінку матеріалів, поданих на конкурсний відбір. На засіданнях комісії, які тривали з 9 по 16 грудня 2022 року, було заслухано теми наукових досліджень і розробок, до матеріалів яких виникли зауваження комісії під час здійснення попереднього розгляду. За результатами засідання було ухвалено рішення щодо переліку тих наукових досліджень і розробок, які фінансуватимуться коштом держбюджету у 2023 році. Це передбачено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2022 року № 2376.

Крім того, було підбито підсумки публікаційної активності закладів вищої освіти та наукових установ, що належать до сфери управління МОЗ, і підготовлено зведені відомості про публікації у міжнародних виданнях бази даних – Web of Science та Scopus (ознайомитися можна за посиланням: https://moz.gov.ua/uploads/8/42813-vidomosti_sodo_publicacij_u_zarubiznih_vidannah_2021.docx).

<https://moz.gov.ua>

Ефективність та безпека рифаксиміну при ускладненнях цирозу печінки

Відомо, що основними ускладненнями цирозу печінки (ЦП) із портальною гіпертензією, які супроводжуються високим рівнем смертності, є печінкова енцефалопатія (ПЕ), варикозні кровотечі, спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) та гепаторенальний синдром (ГРС) [1-4]. Ці ускладнення є головними причинами смерті та найактуальнішими показами для трансплантації печінки таким пацієнтам.



С.М. Ткач

ПЕ є частим і серйозним ускладненням кінцевої стадії ЦП через розвиток печінкової недостатності або портосистемного шунтування [1]. За ступенем вираженості проявів ПЕ поділяється на мінімальну і явну (клас I-IV) за критеріями Вест-Хейвена [2]. Явна ПЕ (ЯПЕ) демонструє аномальний рівень аміаку в крові та неврологічні симптоми, включаючи астериксис, погіршення неврологічного та психічного стану, аж до розвитку коми, що призводить до суттєвого навантаження на систему охорони здоров'я та помітне зниження якості життя [3]. Переважно мінімальна ПЕ (МПЕ) охоплює когнітивні порушення, такі як розлади уваги, пильності, орієнтації та процесів навчання, які виявляються в першу чергу через зміни нейропсихометричних тестів. Повідомляється, що протягом клінічного перебігу ЦП ЯПЕ зустрічається в 30-40%, а МПЕ – у 20-80% усіх випадків ЦП [4]. Коли перший епізод ЯПЕ активно не лікується, близько 18,1% пацієнтів знову потрапляють до лікарні протягом перших 30 днів. Рецидиви ПЕ можуть посилювати клінічні симптоми і значно підвищують ризик повторної госпіталізації та смерті [5].

На даний час варіанти лікування ЯПЕ та МПЕ включають дисахариди, що не всмоктуються, такі як лактулоза і лактит; антибіотики, що діють у просвіті кишечника, такі як рифаксимін, паромоміцин і неоміцин; препарати, що сприяють позапечінковому метаболізму амонію, такі як L-орнітин-L-аспартат (LOLA); пробіотики [6] та рифаксимін, який на фармацевтичному ринку відомий як Ксифаксан (таблетки у дозуванні 550 мг) або Альфа Нормікс (таблетки у дозуванні 200 мг).

Ефективність та безпека рифаксиміну при ПЕ за даними метааналізів

Рифаксимін є похідним рифаміцину SV і за хімічною назвою є 4-дезоксид-4'-метилпіридо-(1',2'-1,2)-імідазо-(5,4C)-рифаміцином SV [7]. Як пероральний препарат з поганою абсорбцією і протимікробний засіб широкого спектру дії, рифаксимін був схвалений Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування ПЕ [8]. У клініках рифаксимін рекомендовано як засіб першого вибору для профілактики рецидиву ПЕ або як засіб доповнення до дисахаридів, що не всмоктуються, для лікування пацієнтів із ЯПЕ або МПЕ [9].

На сьогодні проведено 10 метааналізів, включаючи 7 систематичних оглядів [10-16] і 3 мережеві метааналізи [17-19], що були опубліковані, щодо ефективності та безпеки рифаксиміну для лікування ПЕ. Більшість цих метааналізів була зосереджена на одному типі ПЕ, а їхні результати здаються двозначними і непослідовними. Тому в останньому огляді був проведений пошук усіх відповідних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) лікування рифаксиміном пацієнтів із ПЕ з 1991 по 2020 рр., а також виконано метааналіз для всебічної оцінки ефективності та безпеки рифаксиміну порівняно з плацебо або іншими активними препаратами (дисахаридами, що не всмоктуються, іншими антибіотиками, LOLA та пробіотиками) для фармакологічного лікування ЯПЕ та МПЕ або профілактики рецидивів ПЕ [20].

Визначення результатів

Поліпшення ЯПЕ, скасування МПЕ та запобігання рецидивам ПЕ були розраховані за часткою, коли рифаксимін значно покращував ступінь ПЕ, усував когнітивні розлади та зменшував повторні епізоди

ПЕ відповідно. Смертність була проаналізована за кількістю смертей під час періоду лікування. Побічні ефекти рифаксиміну та інших пероральних препаратів у цьому дослідженні оцінювали наступним чином: загальні побічні явища, абдомінальний біль, діарея, нудота, втома та блювання. Рівень аміаку в крові був виявлений наприкінці лікування. Повторна госпіталізація визначалася як кількість повторно госпіталізованих пацієнтів через розлад або епізод виникнення ПЕ [21]. Психічний стан оцінювався відповідно до класифікації Кона. Ступінь тяжкості плескаючого тремору оцінювався відповідно до спрощеної системи оцінювання (0 – відсутність махових рухів; 1 – рідкісні плескаючі рухи; 2 – безперервні махові рухи; 3 – неможливо пройти тест). Нижче представлені первинні та вторинні результати останнього метааналізу.

При аналізі первинних результатів оцінювали поліпшення ЯПЕ, скасування (реверсію) МПЕ, профілактику рецидивів ПЕ, смертність та побічні явища.

Поліпшення ЯПЕ

10 РКД повідомили про покращення ЯПЕ під впливом рифаксиміну порівняно з іншими активними препаратами (дисахаридами, що не всмоктуються, або іншими антибіотиками) [10-16]. Всього 252 хворих були в групах прийому рифаксиміну та 223 пацієнти – у контрольній групі. Загальні результати показали, що рифаксимін перевершував інші активні препарати за зниженням ступеня ПЕ пацієнтів із гострою або хронічною ЯПЕ (відносний ризик – ВР – 1,11; 95% довірчий інтервал – ДІ – 1,02-1,21; $p < 0,022$). Подальший аналіз підгруп показав, що лікування рифаксиміном було краще, ніж дисахаридом, що не всмоктуються, з точки зору покращення ЯПЕ (ВР 1,13; 95% ДІ 1,02-1,26; $p < 0,017$), тоді як різниці між рифаксиміном та іншими антибіотиками не було (ВР 0,5; 95% ДІ 0,89-1,22; $p = 0,575$). Також встановлено, що зі збільшенням тривалості лікування спостерігалася тенденція до поступового покращення класу ЯПЕ.

Скасування МПЕ

4 РКД порівнювали рифаксимін із плацебо або іншими активними препаратами при ліванні реверсії МПЕ. Після лікування протягом 1-6 міс. рифаксимін значно покращив когнітивні порушення у пацієнтів із МПЕ (ВР 1,82; 95% ДІ 1,12-2,93; $p < 0,015$). Аналіз підгруп показав, що лікування рифаксиміном було краще, ніж плацебо, з точки зору реверсії МПЕ (ВР 2,75; 95% ДІ 1,93-3,92; $p < 0,01$), тоді як суттєвої різниці між рифаксиміном та іншими активними препаратами не було (ВР 1,12; 95% ДІ 0,93-1,35; $p = 0,244$) [20].

Профілактика рецидиву ПЕ

9 РКД повідомили дані щодо рифаксиміну проти контролю (плацебо або дисахариди, що не всмоктуються) для профілактики рецидивів ПЕ. Зведені дані показали, що рифаксимін значно знижував ризик рецидиву епізодів ПЕ порівняно з контролем (ВР 1,33; 95% ДІ 1,18-1,49; $p < 0,01$). Подібні висновки спостерігалися при аналізі підгруп (рифаксимін проти дисахаридів, що не всмоктуються: ВР 1,33; 95% ДІ 1,06-1,66; $p < 0,012$; рифаксимін проти плацебо: ВР 1,32; 95% ДІ 1,15-1,52; $p < 0,01$). Також виявлено, що зі збільшенням тривалості лікування тенденція до повторних епізодів поступово зменшувалася.

Смертність

13 досліджень повідомляли про ризик смертності, порівнюючи лікування рифаксиміном ($n = 798$) з контролем (плацебо або інші активні препарати, $n = 849$) у пацієнтів із різними типами ПЕ. Результати як загального, так і підгрупового аналізу показали відсутність статистичної різниці в ризику смертності між двома групами (загальний: ВР 0,82; 95% ДІ 0,54-1,24; $p = 0,340$; рифаксимін проти інших активних препаратів: ВР 0,66; 95% ДІ 0,36-1,20; $p = 0,176$; рифаксимін порівняно з плацебо: ВР 0,99; 95% ДІ 0,56-1,75; $p = 0,974$).

Побічні явища

У 17 РКД ($n = 1867$) оцінювали загальну кількість несприятливих подій, пов'язаних з медикаментозним лікуванням, включаючи біль у животі, нудоту, втому, діарею та блювання. Загальна зведена статистика показала, що немає різниці в ризику загальних несприятливих подій між рифаксиміном та контрольною групою (ВР 0,73; 95% ДІ 0,54-0,98; $p > 0,036$). Аналіз підгруп також виявив, що рифаксимін зменшував частоту діареї порівняно з іншими активними препаратами (ВР 0,14; 95% ДІ 0,04-0,49; $n = 555$; $p < 0,002$), тоді як щодо інших чотирьох побічних явищ не спостерігалася різниці між двома групами ($p > 0,05$) [20].

При аналізі вторинних результатів оцінювали динаміку рівню аміаку в крові, психометричні показники та рівень повторної госпіталізації.

Рівень аміаку в крові

Пацієнти у 12 РКД отримували рифаксимін ($n = 371$), при цьому спостерігалися нижчі рівні аміаку в крові порівняно з пацієнтами, які отримували інші активні препарати (дисахариди, що не всмоктуються, та інші антибіотики, $n = 365$), хоча різниці не досягала статистичної значущості (WMD -8,63; 95% ДІ від -19,94 до -2,68; $p = 0,135$).

Психометричні показники

Зміни психічного стану, плескаючий тремор та індекс PSE спостерігався в обох групах лікування при застосуванні рифаксиміну порівняно з іншими активними ліками (дисахаридами, що не всмоктуються, та іншими антибіотиками). Загальне покращення психометричних показників між цими групами препаратів було статистично значущим на користь використання рифаксиміну (психічний стан: WMD -0,30; 95% ДІ від -0,53 до -0,06; $n = 458$; $p < 0,014$; плескаючий тремор: WMD -0,28; 95% ДІ від -0,51 до -0,05; $n = 396$; $p < 0,017$; індекс PSE: WMD -1,84; 95% ДІ від -3,37 до -0,30; $n = 388$; $p < 0,019$).

Повторна госпіталізація

Метааналіз показав статистично значуще зниження в порівнянні з частотою повторної госпіталізації в групах, які отримували рифаксимін, з групами, які отримували плацебо або лактулозу (ВР 0,58; 95% ДІ 0,40-0,85; $n = 615$; $p < 0,004$).

Обговорення

Останній метааналіз оновив існуючі докази щодо ПЕ, здійснив систематичний і комплексний пошук в усіх відповідних базах даних без мовних обмежень і ретельно перевіряв, ідентифікував та включив відповідні дослідження, оцінив велику вибірку, яка включала 2979 пацієнтів у 28 РКД, опублікованих з 1991 по 2018 рік [20-30]. Окрім того, було проведено відповідний аналіз

підгруп для первинних результатів, таких як ефективність, смертність і побічні ефекти, оцінку лікування рифаксиміном відповідно до препаратів порівняння (рифаксимін проти плацебо або інших активних препаратів). Нарешті, була оцінена якість доказів для кожного окремого результату, щоб отримані результати були більш надійними.

Отримані результати показали, що рифаксимін мав значний сприятливий вплив на покращення ЯПЕ, реверсію МНЕ та запобігання рецидиву ПЕ порівняно з плацебо. Лікування рифаксиміном було краще, ніж іншими активними препаратами для зниження рівня ПЕ, запобігало епізодам її прориву, показало поліпшення психометричних показників і зменшення частоти повторних госпіталізацій. Крім того, лікування рифаксиміном було визнано безпечним і добре переносимим пацієнтами з різними типами ПЕ. Не було різниці у частоті негативних ефектів, що спостерігалися, між рифаксиміном і контролем. Включені дослідження показали, що рифаксимін викликав біль у животі у 4,4% пацієнтів, діарею – у 4,0% випадків, блювання – у 3,6% випадків, втому – у 8,7% випадків, периферичний набряк – у 14,9% випадків, інфекцію *Clostridium difficile* – у 1,5% випадків протягом усього періоду лікування.

Таким чином, останній метааналіз оновив наявні докази та продемонстрував, що терапія рифаксиміном є ефективною та добре переноситься пацієнтами з ЦП та різними типами ПЕ [20]. Подальший аналіз підгрупи підкреслив, що ефект рифаксиміну був більш сприятливим для покращення ступеня ЯПЕ, запобігання рецидиву ПЕ, покращення клінічних ознак і симптомів і зниження частоти загальних побічних ефектів, ніж звичайні активні препарати, такі як дисахариди, що не всмоктуються. Усі первинні та вторинні результати включених РКД належали до доказів середньої або високої якості. Традиційна терапевтична доза рифаксиміну для лікування ПЕ у включених РКД становила 1100–1200 мг/добу. Вважається, що необхідні майбутні дослідження для визначення оптимальної дози рифаксиміну для різних типів ПЕ.

Ефективність та безпека рифаксиміну при СБП та ГРС за даними метааналізу

Відомо, що СБП пов'язаний із 70% щорічних рецидивів і 30% ризику смерті. ГРС може виникати приблизно у 18% пацієнтів із декомпенсованим ЦП протягом 1 року і має рівень смертності 76% [5, 23].

У пацієнтів із ЦП одним із основних патогенетичних механізмів розвитку СБП є надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці, який сприяє транслокації кишкових бактерій у системний кровообіг. У поєднанні з порушенням функції клітин Купфера печінкової ретикулоендотеліальної системи це призводить до вторинної появи бактерій та їх проліферації в асцитичній рідині [31]. Традиційно для зниження захворюваності і рецидивів СБП використовується антибіотикопрофілактика хінолонами або триметопримом – сульфаметоксазолом. Така профілактика може призвести до селективної деконтамінації кишки та позитивних змін у системній гемодинаміці, що, у свою чергу, зменшує ймовірність розвитку СБП. Це ж поняття було поширено на зниження ймовірності розвитку ГРС і підвищення виживаності пацієнтів при ЦП та асциті [5]. Однак ці препарати пов'язані із суттєвою системною токсичністю, їхнє застосування викликає схильність до розвитку резистентної до антибіотиків кишкової флори [32–34]. Останнім часом спостерігається значний інтерес до використання рифаксиміну для профілактики СБП та ГРС. В останньому систематичному огляді і метааналізі проведена оцінка ролі рифаксиміну для первинної та вторинної профілактики СБП та ГРС [31]. Результати представлені нижче.

Рифаксимін та асоціація із СБП

13 досліджень із 1703 пацієнтами були включені в проведений аналіз. Об'єднане відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ становило 0,40 (0,22–0,73), Q-тест Кокрена $p=0,004$; $I^2=58\%$. Відповідно до структури GRADE, це докази низької якості. При аналізі чутливості після виключення двох досліджень, в яких було зафіксовано деяке погіршення [35, 36], об'єднане ВШ із 95% ДІ становило 0,29 (95% ДІ 0,20–0,44), Q-тест Кокрена $p=0,63$; $I^2=0\%$. У підгруповому аналізі за типом контролю (тобто пацієнти, які отримували лікування хінолонами або не отримували антибіотиків) об'єднане ВШ становило

0,42 (95% ДІ 0,14–1,25), Q-тест Кокрена $p=0,06$; $I^2=55\%$, для порівняння з хінолонами. У порівнянні з групою без антибіотиків об'єднане ВШ становило 0,40 (95% ДІ 0,18–0,86), Q-тест Кокрена $p=0,005$; $I^2=64\%$.

При аналізі підгруп на основі дизайну дослідження 506 пацієнтів увійшли до підгрупи РКД, з них 270 отримали рифаксимін. Об'єднане ВШ становило 0,41 (95% ДІ 0,22–0,75), Q-тест Кокрена $p=0,33$; $I^2=13\%$. У підгрупі обсерваційного дослідження 416 пацієнтів отримували рифаксимін і 846 не отримували. Зведене ВШ становило 0,37 (95% ДІ 0,15–0,88), Q-тест Кокрена $p=0,002$; $I^2=66\%$. Аналіз чутливості після виключення двох досліджень [36, 37] показав, що об'єднане ВШ становило 0,19 (95% ДІ 0,10–0,34), $I^2=0\%$. При аналізі підгруп за типом профілактики 4 дослідження оцінювали рифаксимін для первинної профілактики [34, 37–39] і 2 оцінили його для вторинної профілактики [32, 33]. Об'єднане ВШ для первинної профілактики становило 0,28 (95% ДІ 0,16–0,50), Q-тест Кокрена $p=0,51$; $I^2=0\%$. Зведене ВШ для вторинної профілактики становило 0,20 (95% ДІ 0,07–0,59), Q-тест Кокрена $p=0,36$; $I^2=0\%$.

Рифаксимін і зв'язок із ГРС

Було проведено 5 досліджень із 546 пацієнтами; 258 пацієнтів отримували рифаксимін, 288 – не отримували. Зведене ВШ становило 0,25 (95% ДІ 0,13–0,50), Q-тест Кокрена $p=0,60$; $I^2=0\%$ [31, 35, 38]. Упередженість публікації не оцінювалася через малу кількість досліджень у цьому аналізі. Якість доказів відповідно до системи GRADE оцінена як низька.

Обговорення

Таким чином, в останньому метааналізі надано докази ефективності застосування рифаксиміну для профілактики СБП та ГРС. Сьогодні Американська асоціація з вивчення захворювань печінки та Європейська асоціація дослідження печінки рекомендують тривалий профілактичний прийом норфлоксацину або триметоприм-сульфаметоксазолу для профілактики СБП пацієнтам із прогресуючим захворюванням печінки та асцитом, які або мають в анамнезі СБП, або мають білок асцитичної рідини менше 1,5 г/дл і принаймні одну з наступних ознак: сироватковий креатинін не менше 1,2 мг/дл, азот сечовини у крові не менше 25 мг/дл, сироватковий натрій менше або рівний 130 мекв/л, а тяжкість ЦП за шкалою Чайлда – P₁ не менше 9 балів із рівнем білірубину не менше 3 мг/дл [40]. Метааналіз досліджень із залученням 534 пацієнтів виявив зниження СБП на 34% і підвищення виживання пацієнтів із некомпенсованим ЦП на 9%, які отримували антибіотикопрофілактику [31].

Вважається, що розвиток СБП у хворих на ЦП із асцитом спричинений збільшенням кишкового бактеріального навантаження, що призводить до транслокації бактерій у кров і зниження активності печінкової ретикулоендотеліальної системи при тяжких захворюваннях печінки. Обидва можуть призводити до вторинного інфікування асцитичної рідини. У пацієнтів також підвищується рівень ендотоксинів і цитокінів, таких як інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини- α , що, у свою чергу, призводить до зниження системного судинного опору, вищого серцевого викиду і підвищення ризику ниркової недостатності та смерті [31]. Однак тривале лікування з системним норфлоксацином може призвести до появи резистентних штамів бактерій, що потенційно підвищує ризик розвитку СБП. 2 дослідження показали покращення виживання пацієнтів, які отримували профілактику СБП. На практиці рифаксимін використовується в основному для профілактики рецидиву ПЕ. Оскільки дія рифаксиміну зосереджена всередині шлунково-кишкового тракту, вважається, що він має низький ризик появи резистентних штамів бактерій [41, 42].

Таким чином, рифаксимін може відігравати певну роль у селективній деконтамінації кишечника, що призводить до зниження ймовірності бактеріальної транслокації. Рифаксимін також може знизити рівень ендотоксинемії, інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлини- α , а усі вони пов'язані з розвитком СБП та ГРС. Тому рифаксимін може бути доречним для профілактики СБП у хворих на ЦП та асцит. Проведений первинний аналіз надав докази на користь захисної дії рифаксиміну проти розвитку СБП, який, на жаль, обмежувався значною неоднорідністю. Окремий підгруповий аналіз обмежених РКД також показав, що

рифаксимін мав захисний ефект проти СБП. Так само було показано, що рифаксимін знижує ризик розвитку СБП, коли застосовується для первинної або вторинної профілактики.

Також було підтверджено, що рифаксимін має захисні властивості проти розвитку ГРС, тому може бути корисним для зниження ризиків розвитку ПЕ, СБП та ГРС у хворих на ЦП. Дійсно, попередній метааналіз [14] 12 РКД показав зниження смертності на 32% при застосуванні рифаксиміну у пацієнтів із ЦП при асциті і ПЕ.

Висновок

Таким чином, в останніх РКД та метааналізах представлені докази захисної дії рифаксиміну проти розвитку ПЕ, СБП і ГРС у хворих на ЦП. У хворих на ПЕ зафіксовано покращення ступеня ЯПЕ, запобігання рецидиву ПЕ, покращення клінічних ознак і симптомів і зниження частоти загальних побічних ефектів, ніж у звичайних активних препаратів, таких як дисахариди, що не всмоктуються. Усі первинні та вторинні результати включених РКД належали до доказів середньої або високої якості. Хоча РКД показали перевагу рифаксиміну при СБП та ГРС, на жаль, якість доказів за системою GRADE була низькою. Подальші високоякісні РКД ефективності рифаксиміну проти поточного стандарту лікування є виправданими. Рифаксимін має потенційні переваги перед хінолонами внаслідок того, що він системно не засвоюється і може запропонувати більш відповідний антимікробний профіль.

Література

- American Association for the Study of Liver, D. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2014; 61 (3), 642–659. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.042.
- Ferenci P. Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)* 2017; 5 (2): 138–147. doi:10.1093/gastro/gox013.
- Weissenborn K., Bokemeyer M., Krause J., Ennen J., Ahl B. Neurological and Neuropsychiatric Syndromes Associated with Liver Disease. *Aids* 2005; 19 (Suppl. 3): S93–S98. doi:10.1097/01.aids.0000192076.03443.6d.
- Romero-Gómez M., Córdoba J., Jover R., del Olmo J.A., Ramirez M., Rey R. et al. Value of the Critical Flicker Frequency in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45 (4): 879–885. doi:10.1002/hep.21586.
- Tapper E.B., Halbert B., Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients with Cirrhosis: A Multistate Population-Based Cohort Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (8): 1181–e2. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.009.
- Ridola L., Cardinale V., Riggio O. The burden of Minimal Hepatic Encephalopathy: from Diagnosis to Therapeutic Strategies. *Ann. Gastroenterol.* 2018; 31 (2), 151–164. doi:10.20524/aog.2018.0232.
- Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a Poorly Absorbed Antibiotic: Pharmacology and Clinical Potential. *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl. 1): 36–66. doi:10.1159/000081990.
- Al Sibae M.R., McGuire B.M. Current Trends in the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5 (3): 617–626. doi:10.2147/tcrm.s4443.
- Bajaj J.S., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Saecian K., Wegelin J.A. et al. Rifaximin Improves Driving Simulator Performance in a Randomized Trial of Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140 (2): 478–e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.08.061.
- Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Jiang L.M., Chen Y.P., Wang L. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides in the Management of Hepatic Encephalopathy: a Meta-Analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20 (11): 1064–1070. doi:10.1097/MEG.0b013e3283282f470.
- Eltawil K.M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. Rifaximin vs. Conventional Oral Therapy for Hepatic Encephalopathy: a Meta-Analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (8): 767–777. doi:10.3748/wjg.v18.i8.767.
- Hu W., Tang S.H. Rifaximin in the Treatment of Chronic Hepatic Encephalopathy: a Meta-Analysis. *Chin. Hosp. Pharm. J.* 2013; 33 (17): 1444–1449.
- Wu D., Wu S.M., Lu J., Zhou Y.Q., Xu L., Guo C.Y. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 236963. doi:10.1155/2013/236963.
- Kimer N., Krag A., Moller S., Bendtsen F., Gluud L.L. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123–132. doi:10.1111/apt.12803.
- Wang Y.F. Rifaximin Prevents Recurrence of Hepatic Encephalopathy: a Meta-Analysis. *Chin. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 24 (9): 1133–1136.
- Zhuo G.Y., Xiang T., Zhang P.Y., Zhang X.D., Luo L., Zhang J.M. et al. Effects of Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides in Hepatic Encephalopathy. *GastroHep* 2019; (1): 22–32. doi:10.1002/ygh2.207.
- Zhu G.Q., Shi K.Q., Huang S., Wang L.R., Lin Y.Q., Huang G.Q. et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: the Comparative Effectiveness and Safety of Interventions in Patients with Overt Hepatic Encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (7): 624–635. doi:10.1111/apt.13122.
- Cai X.J., Wang L., Hu C.M. Efficacy of Different Drugs in the Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Network Meta-Analysis Involving 826 Patients Based on 10 Randomized Controlled Trials. *J. Cel Biochem* 2018; 119 (10): 8336–8345. doi:10.1002/jcb.26886.
- Dhiman R.K., Thumbaru K.K., Verma N., Chopra M., Rath S., Dutta U. et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (4): 800–e25. doi:10.1016/j.cgh.2019.08.047.
- Han X., Luo Z., Wang W. et al. Efficacy and Safety of Rifaximin Versus Placebo or Other Active Drugs in Critical Ill Patients With Hepatic Encephalopathy. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:696065. doi: 10.3389/fphar.2021.696065.
- Shamseya M.M., Madkour M.A. Rifaximin: a reasonable alternative for norfloxacin in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients with HCV-related liver cirrhosis. *Alex J Med* 2016; 52: 219–226.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Війна та проблема антибіотикорезистентності: комплексні заходи боротьби

Сьогодні антибіотикорезистентність (АБР) зростає до загрозливо високих рівнів у всьому світі. Така поширеність пов'язана з появою нових механізмів стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів, які створюють перешкоди для лікування інфекційних захворювань. Ключовою причиною АБР є нераціональне застосування антибактеріальної терапії. В рамках V Міжнародного конгресу Antibiotic resistance STOP, який відбувся під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, провідні світові та вітчизняні експерти обговорили ключові питання боротьби з АБР.

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

даними, такі мікроорганізми, як *Lactobacillus*, *Rothia*, *Fusobacterium nucleatum*, асоціюються з розвитком колоректального раку.

Колонізація патобіонтами порожнини рота, зокрема *F. nucleatum*, може також впливати на імунну систему. Наявні дані, що цей патобіонт розпізнається Toll-подібними рецепторами на поверхнях епітеліальних клітин, що призводить до активації прозапальних сигнальних шляхів. Ключовий патоген *P. gingivalis* здатен маніпулювати цими шляхами і викликати цілеспрямоване та точне зниження вироблення специфічних хемокінів і призводити до так званого хемокінового паралічу. Постійна активація сигнальних шляхів клітин-хазіяїна також обмежує тимчасовий масштаб явища, що може сприяти циклічному характеру руйнування тканин пародонту. Таким чином, сучасні методи дослідження дають можливість висвітлити полімікробну синергію як наслідок багатогранних фізичних та метаболічних міжмікробних взаємодій і вплив на перебіг захворювань.

Голова правління Української академії педіатричних спеціальностей доктор медичних наук, професор Марина Євгенівна Маменко сфокусувала свою доповідь на проблемі АБР та сучасних підходах до вибору антибактеріальних засобів у педіатричній практиці:

— В останні роки у світі відзначаються особливі умови для формування АБР. Не останню роль у цьому зіграла пандемія COVID-19. Саме поширення коронавірусу стало однією з ключових причин нераціонального застосування антибіотиків у світі. 2022 р. ознаменувався початком повномасштабної війни з росією на території нашої країни, що також пов'язано з численними факторами росту АБР, у тому числі відсутністю можливості надання кваліфікованої медичної допомоги та зростання частоти самолікування. Останній фактор, як відомо, є ключовим чинником нераціональної антибіотикотерапії та, відповідно, зростання АБР. Сучасні дані підтверджують, що війна стала причиною частого призначення антибіотиків за принципом «що є в наявності», адже окупація регіонів агресором чинила значний вплив на систему охорони здоров'я і деякі регіони були відізані від можливості постачання медикаментів, у тому числі й антибактеріальних засобів. Звичайно, всі ці умови не відповідають принципам раціональної антибіотикотерапії.

У 2017 р. ВООЗ представила класифікацію Access, Watch, Reserve (AWaRe), спрямовану на стримування тенденції до зростання АБР у світі й підвищення безпеки та ефективності використання антибактеріальних засобів. Класифікація включає 180 антибіотиків, які розподілені на 3 групи: доступні (Access), під наглядом (Watch) та резервні (Reserve), із зазначенням їх фармакологічних класів, кодів анатомо-терапевтично-хімічної класифікації та статусу в списку основних лікарських засобів ВООЗ.

Група Access включає антибактеріальні засоби широкого спектру дії для лікування поширених інфекційних синдромів. Загалом група включає 48 антибіотиків, 19 з яких включені в орієнтовний перелік основних лікарських засобів для дітей, розроблений ВООЗ, в якості емпіричного вибору 1-ої або 2-ої лінії терапії. Антибіотики першого вибору, як правило, мають вузький спектр дії з позитивним співвідношенням користь/ризик та низьким потенціалом резистентності. Антибіотики другого вибору, як правило, мають більш широкий спектр дії, але вищий потенціал резистентності або менш сприятливе співвідношення користь/ризик.

У групі Watch представлені антибіотики з найбільш високим потенціалом АБР. Також препарати цієї групи відносяться до переліку критично важливих антимікробних засобів для медицини. Саме на антибіотики групи Watch повинні бути спрямовані локальні та національні програми моніторингу резистентності. Загалом група налічує 110 антибіотиків, 11 з яких рекомендовані як препарати першого або другого вибору для лікування певних інфекційних синдромів.

До групи Reserve включені антибіотики, які слід розглядати як варіанти останнього призначення, або спеціально розроблені для специфічної категорії пацієнтів і показань. Антибіотики цієї групи повинні бути доступними, але їх застосування необхідно адаптувати до дуже специфічних умов, коли всі альтернативи виявилися неефективними. Група налічує 22 антибіотика, які включені до списку основних лікарських засобів ВООЗ. Саме ці лікарські засоби повинні підлягати ретельному моніторингу використання, у тому числі в межах національних програм, з метою збереження їх ефективності.

Підготувала **Анна Хиць**



Доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Кочусева свою доповідь присвятила питанню збереження мікрофлори шлунково-кишкового тракту (ШКТ):

— Загальновідомо, що мікрофлора кишечника (МК) виконує ряд життєво важливих функцій (захисну, імунну, травну, зокрема метаболічну) та впливає на нейронну діяльність. Захисна роль МК полягає у виробництві протимікробних факторів, наприклад, перекису водню та молочної кислоти, активації місцевої імунної відповіді та сприянні бар'єрної функції кишечника. Імунна роль полягає у виробництві імуноглобуліну А, контролі локального та загального запалення, а також впливі на кишковий епітелій.

Що стосується метаболічної функції МК, її роль вже давно відома і полягає у здатності продукувати вітаміни, здійснювати ферментацію вуглеводів та метаболізм канцерогенних факторів. В останні роки увага медичної спільноти прикута до ролі МК у роботі осі «кишечник — мозок».

Сучасний рівень знань про роль МК у забезпеченні життєдіяльності людини дає змогу порівнювати її з однією із систем організму. Розрізняють нормо- та дисбіоз. Під нормобіозом розуміють фізіологічну рівновагу якісного та кількісного складу МК. Дисбіоз визначають як втрату корисних мікробів, поширення патобіонтів (патогенної мікробіоти) та зменшення різноманітності МК. Клінічні ознаки дисбіозу переважно належать до симптомів ураження органів травної системи. До їх появи може призвести складний комплекс патологічних змін м'язового шару та нервових елементів ШКТ, морфологічних порушень слизової оболонки, спричинених іншими факторами. Клінічні симптоми — діарея, запор, нудота, блювання, здуття, метеоризм, абдомінальний біль та зниження імунітету.

Відповідно до міжнародних гайдлайнів, при наявності гострої діареї показана комплексна терапія, яка включає регідратацію, дієтотерапію, ентеросорбцію та застосування пробіотичних речовин. Так, у рекомендаціях Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (IDSA) зазначено, що пробіотичні препарати можуть бути запропоновані для зниження тяжкості і тривалості симптомів інфекційної або антимікробної діареї у дорослих та дітей. Антибіотикасоційована діарея — це комплекс патологічних зрушень у складі МК із відповідними клінічними проявами, пов'язаний із дисбактеріозом, що розвивається внаслідок прийому антибіотиків. За даними, майже у 40% пацієнтів після прийому антибактеріальних засобів розвивається діарея. Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) у своїх рекомендаціях зазначає, що лікування пробіотиками на додаток до стандартної терапії ефективно знижує тривалість та інтенсивність симптомів гастроентериту.



Про біологічні аспекти АБР *Helicobacter pylori* у своїй доповіді розказав кандидат біологічних наук Олександр Костянтинів Коляда:

— На сучасному етапі АБР *H. pylori* є ключовою причиною невдач лікування антибіотикасоційованої патології, серед низки яких найбільше значення для людства має, зокрема, аденокарцинома шлунка. Деякі автори припускають, що особи з персистенцією *H. pylori*

протягом 20 років мають набагато вищий ризик розвитку онкологічних захворювань ШКТ у майбутньому. Проте важливо розуміти, що наразі розрізняють різні штами *H. pylori*, і не всі з них характеризуються онкогенними ризиками. Особливість АБР *H. pylori* пов'язана з тим фактом, що більшість антибактеріальних препаратів, потрапляючи в шлунок, залишаються там нетривалий час, чого, як правило, недостатньо для прояву активності препарату проти бактерії. Окрім того, саме по собі середовище шлунка, зокрема низький рівень рН, обмежує активність антибактеріальних засобів. Ще одним фактором є обмежена дифузія антибактеріальних препаратів у слизову шлунка.

Ще одним фактором, пов'язаним із АБР *H. pylori*, є різна чутливість бактерії до антибактеріальних препаратів. Наразі

відомо, що різні штами *H. pylori* по-різному реагують на призначену терапію. Так, наприклад, є штами, чутливі до метронідазолу, що забезпечує ерадикацію максимального рівня вже на 4-ий день, тоді як резистентність штаму до призначеного препарату пов'язана з неефективністю ерадикаційної терапії. За даними метааналізу W.L. Peterson, резистентність штаму *H. pylori* до метронідазолу знижує ефективність класичної потрійної терапії в середньому з 92 до 44%. Ці дані свідчать, що наявність резистентності штаму навіть до одного з компонентів потрійної терапії суттєво знижує ефективність такої схеми лікування. У 2018 р. були оприлюднені результати дослідження A. Savoldi та співавт., в якому оцінювали поширеність АБР *H. pylori* до кларитроміцину, метронідазолу, левофлоксацину, амоксициліну та тетрацикліну. Згідно з отриманими результатами, показники АБР становили $\geq 15\%$ в усіх регіонах ВООЗ.



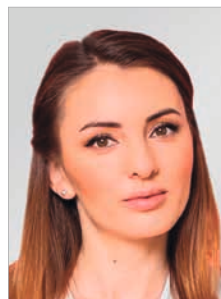
Спільна доповідь президента ГО «Асоціація стоматологів України», професора кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Ірини Петрівни Мазур та кандидата медичних наук Мар'яни Володимирівни Слободяник була присвячена темі сучасних тенденцій оцінки мікробіому людини:

— Сучасні дослідження для аналізу мікробіому включають мікробіологічні, мікологічні та цитологічні дослідження, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і визначення маркерів прозапальної та імунної відповіді. Після початку пандемії COVID-19 усе більша увага прикута до ПЛР-ідентифікації збудника, що дозволяє точно ідентифікувати коронавірусну інфекцію.

Сьогодні для аналізу мікробіому людини широко використовуються такі методи дослідження, як ПЛР та флуоресцентна мікроскопія. Остання є надзвичайно важливою для стоматологічної галузі, оскільки дозволяє виявити епітеліальні клітини та інтерналізацію *Porphyromonas gingivalis*, а також простежити їх акумуляцію в перинуклеарному просторі. В останні роки популярності також набирають новітні напрямки дослідження в біології та медицині, що мають назву Omics-технології. Ця група представлена геномікою, протеомікою, метаболікою, метагеномікою та транскриптомікою. Представники Omics-групи визначаються як нові галузі біології/медицини, що вивчають колективну характеристику та кількісну оцінку сукупності біологічних молекул, які віддзеркалюються в структурі, функціях і динаміці організму. Об'єктом їх дослідження є геном, протеомом та метаболом.

З метою визначення генетичного складу мікробіому людини використовуються технології секвенування та мас-спектрометрії, які дозволяють ідентифікувати членство мікробного співтовариства, їх функціональну активність та молекулярні продукти. Цей метод заснований на ідентифікації гіперваріабельного гену рибосомної РНК *16S* у бактерій. Окремо також виділяють метагеномне секвенування, яке дозволяє оцінити всі мікробні царства (бактеріальні, грибові, вірусні), а також забезпечує більш глибоке дослідження усієї ДНК шляхом вмісту пангеномного гена.

Практичне значення біологічних досліджень для клініциста криється у такому понятті, як «транзиторна бактеріємія». Наприклад, сучасні дослідження свідчать, що мікроорганізми ротової порожнини можуть колонізувати не лише ротіву порожнину, а й інші ектопічні ділянки організму, що впливає на імунну відповідь і патогенез захворювань, а також здатне сприяти або загострювати захворювання в інших системах органів. Результати нещодавнього метагеномного дослідження продемонстрували наявність взаємозв'язку між стоматологічними хворобами і мікробіомом ротової порожнини. *P. gingivalis* має асоціацію з розвитком злоякісних новоутворень ротової порожнини, підшлункової залози, кардіоваскулярними захворюваннями, а також хворобою Альцгеймера. У дослідженні J.R. Willis та співавт. (2020) була визначена асоціація між мікробіомом ротової порожнини та ураженням різних органів і систем. Згідно з отриманими



Вплив уперше виявленого ожиріння на анатомію серця в дітей

Згідно з Національною програмою вимірювання дітей (National Child Measuring Programme, NSMP) в Англії приблизно кожна 4-та дитина віком 10-11 років страждає на ожиріння і ризикує набути захворювання, пов'язане з ожирінням, у дорослому віці. Нещодавно дослідники з Королівського коледжу Лондона вперше виявили вплив ожиріння на анатомію серця в підлітків, зокрема як серце адаптується до ожиріння та додаткових навантажень, пов'язаних з надмірною масою тіла, незалежно від інших природних чинників впливу, асоційованих із дорослішанням.

Дослідження, опубліковане в European Heart Journal: Cardiovascular Imaging, є першим, яке дослідило серце дитини у форматі 3D, і зокрема лівий шлуночок (ЛШ).

Використовуючи комплексні дані магнітно-резонансних сканувань серцево-судинної системи 2631 дитини віком 10 років (51,3% – дівчатка), дослідники реконструювали 3D-анатомію ЛШ кожного досліджуваного. Дані були отримані з популяційного проспективного когортного дослідження Generation R, яке проводили в Нідерландах за участю дітей, починаючи з внутрішньоутробного періоду життя, із великим обсягом даних, що використовували для вивчення розвитку серцево-судинної системи і ранніх серцево-судинних факторів ризику.

Значне ремоделювання серця за умови перевищення межі надмірної маси тіла

У процесі випробування виявили, що ЛШ набуває круглого поперечного перерізу, а також відхиляється від нормальної вертикальної симетрії – явище, яке зазвичай виявляють у пацієнтів зі стенозом аорти.

Важливим відкриттям, на думку дослідників, є те, що ремоделювання серця в дітей віком 10 років стає значущим, коли індекс маси тіла (ІМТ) становить майже 19 кг/м² (у дорослих це відповідає ІМТ 25 кг/м²).

За словами професора Пабло Ламата з Королівського коледжу Лондонської школи біомедичної інженерії та візуалізації (King's College London's School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, Велика Британія), у майбутньому наведений приклад ремоделювання може послужити основою для моделей прогнозування ризику і підвищити усвідомлення важливості здорового способу життя з дитинства.

Науковці акцентували увагу на тому, що підвищений ризик серцево-судинних захворювань, пов'язаних з ожирінням, зумовлений не тільки артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом (ЦД), обструктивним апное під час сну, ішемічною хворобою серця, але й структурно-функціональними змінами самого серця, що є головною причиною смерті, якій можна запобігти.

Проаналізувавши Дослідження серця Богалуси, результати якого продемонстрували, що ожиріння в дітей пов'язане з розширенням і гіпертрофією ЛШ у дорослому віці, учені дійшли висновку, що ІМТ був єдиним незалежним фактором цієї патології серця. Як зазначили науковці, епідеміологічні дослідження в педіатричній популяції показують, що гіпертрофія ЛШ розвивається у відповідь на ожиріння в дитячому віці.

Приклад ремоделювання підтверджує вплив ожиріння

Учені визначили унікальні анатомічні особливості, пов'язані з дитячим ожирінням, які можуть допомогти в стратифікації ризику, додавши, що результати їхніх досліджень демонструють, як серце адаптується до підвищення ІМТ, збільшуючи як округлість форми, так і товщину стінки міжшлуночкової перегородки для подолання підвищеного навантаження.

За словами провідного наукового співробітника Мацея Марциняка, ожиріння в дітей, безумовно, є серйозною проблемою, оскільки воно може негативно вплинути на їх розвиток. Якщо клініцисти матимуть більше інформації стосовно такого впливу, вони зможуть вести просвітницьку роботу серед пацієнтів щодо необхідності дотримуватися здорового способу життя ще з дитинства.

Завдяки проведеним випробуванням і опублікованим висновкам розуміння і кількісне визначення впливу ожиріння на розвиток дитини стають набагато зрозумілишими. Учені сподіваються, що результати їхніх досліджень допоможуть виявляти індивідуальні майбутні ризики в дорослому віці.

Як наголосив М. Марциняк, у майбутньому такий аналіз дасть можливість дізнатися про інші приклади ремоделювання, пов'язані з певним способом життя, чинниками довкілля та іншими критеріями.

Impact of Obesity on Children's Heart Anatomy Revealed for First Time, Dr. Rob Hicks, Medscape, Jan 18, 2022.

Дослідження ефективності синтетичних канабіоїдів у зниженні маси тіла при ожирінні

Учені планують залучити першого пацієнта до пілотного дослідження зі втрати маси тіла за допомогою набілому – штучного канабіоїду, схожого на активний компонент рослини маріхуани (канабісу).

Як повідомляє доктор філософії Джастін Метісон із Центру наркозалежності та психічного здоров'я Університету Торонто (м. Онтаріо, Канада) у статті в U of T News, хоча канабіс асоціюється з «раптовим нападом голоду», але, як це не парадоксально, ті, хто регулярно вживає канабіс, насправді мають нижчі ІМТ, ризик ожиріння та розвитку діабету, ніж ті, хто його не вживає.

У своєму інтерв'ю Medscape Medical News Дж. Метісон також пояснив, що було чимало доказів ефективного використання канабіоїдів для схуднення, але, на жаль, ліки, випробувані раніше, зокрема антагоністи канабіоїдних рецепторів (такі як римонабант), мають серйозні побічні ефекти з боку психічного здоров'я людини.

Водночас набілон, схвалений для лікування нудоти, є безпечним і може бути ефективним для зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням, що підтверджують дослідження за участю тварин. Тому група вчених на чолі з доктором філософії Бернардом Ле Фоллом із кафедри психіатрії, наркоманії медичного факультету Темерті Університету Торонто розробили дослідження доцільності і безпеки такого методу, щоб перевірити цю гіпотезу. За словами доктора Метісона, вони сподіваються побачити ефекти [схуднення] без серйозних психічних наслідків.

Перше дослідження набілому для схуднення при ожирінні

Дельта-9-тетрагідроканабінол (Δ9-ТГК) є основною психоактивною сполукою, що міститься в рослині маріхуані, і одним із багатьох канабіоїдів.

Доктор Бернард Ле Фолл і його колеги опублікували дослідження, яке показало, що Δ9-ТГК зменшував набір маси тіла в мишей із ожирінням, спричиненим дієтою, але не в худих мишей.

Нинішнє дослідження здійсненності проекту досліджуватиме потенційний ефект набілому, синтетичного канабіоїду, подібного до природного Δ9-ТГК, на схуднення в осіб з ожирінням.

Набілон під торговою маркою Cesamet схвалений Управлінням із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) для лікування нудоти і блювання, спричинених хімотерапією раку. У Канаді цей препарат представлений під різними торговими назвами, він також є в продажу в аптечній мережі як лікарський препарат загального призначення.

У клінічних дослідженнях найпоширенішими побічними ефектами набілому були сонливість, запаморочення, сухість у роті та відчуття ейфорії.

Дослідники планують залучити 60 чоловіків і жінок віком 25-45 років з ІМТ >30 кг/м², які раніше не вживали канабіс. Пацієнти будуть рандомізовані на прийом плацебо, низьких (до 2 мг на добу) або високих (до 6 мг на добу) доз набілому протягом 12 тижнів. Набілон випускатиметься як лікарський засіб загального призначення у вигляді капсул по 0,5 мг, які треба приймати двічі на добу.

Первинними кінцевими точками стали безпека (несприятливі та серйозні несприятливі явища) і здійсненність (виключення/відмова від дослідження).

Вторинними – ефективність (зниження маси тіла і черевного жиру).

Іншими вторинними кінцевими точками стали:

- зміни мікробіому кишечника (на основі аналізу зразків калу на початку дослідження і на 12-му тиж);
- рівні в крові метаболічних маркерів, таких як глюкоза, інсулін, холестерин, лептин і грелін (на початку дослідження і на 5-му, 9-му і 12-му тиж);
- реакція нервової системи у відповідь на зображення їжі та контрольні зображення оцінюватимуться за допомогою функціональної МРТ. Дослідники очікують отримати результати випробування через 2 роки.

Trial Will Test Synthetic Cannabinoid for Weight Loss in Obesity, Marlene Busko, Medscape, Jan 19, 2022.

Депресія і ЦД діють спільно, підвищуючи загальну смертність

Метою дослідження шотландських учених була оцінка ризику смерті від усіх причин, а також специфічної смертності залежно від наявності діабету, депресії чи обох цих станів.

Участь у проспективному когортному дослідженні за типом «випадок – контроль» узяли 499 830 осіб віком від 40 до 69 років, дані яких було взято з Biobank Сполученого Королівства і які були зареєстровані на будь-якому з 22 британських сайтів протягом 2006-2010 рр. із подальшим спостереженням за допомогою зв'язку з національними наборами даних. Критеріями виключення були біполярний розлад або шизофренія в анамнезі.

Ключові результати

- На початку дослідження 86% осіб не мали ані депресії, ані ЦД, 8% мали лише депресію, 5% – лише ЦД, 1% – страждали на обидва стани та ін. Середній вік учасників становив 58 років.
- У середньому за 6,8 року спостереження було зареєстровано 13 724 смертельні випадки (2,7%). Із них 7976 (1,6%) – унаслідок онкопатологій, 2827 (0,6%) – через захворювання кровообігу, 2921 (0,6%) – через інші причини.
- Після повного корегування потенційних факторів ризику і порівняння з пацієнтами, які не страждали на депресію і ЦД, ризик смерті від усіх причин виявився на 26% вище в осіб із лише депресією, на 62% вище – із лише ЦД і на 116% вище в пацієнтів із супутніми ЦД і депресією. Усі три відмінності між групами були значущими.
- Ризики «смерті від усіх причин» і внаслідок раку перевищували суму ризиків, пов'язаних лише із ЦД і депресією, що свідчило про взаємодію за адитивною шкалою. Однак статистичні дані щодо адитивної взаємодії були лише за умови наявності «смерті від усіх причин» і раку.
- Синергічний ефект депресії на загальну смертність перевищив очікуваний адитивний ефект через будь-який розлад окремо і був значною мірою зумовлений раком та іншими причинами, окрім захворювання кровообігу та раку.

Висновки. Отже, це перше дослідження, в якому кількісно оцінили вплив коморбідних станів (депресії та ЦД) на смертність від раку і від інших причин, за винятком захворювань кровообігу. Отримані результати свідчать про потенційні переваги лікування депресії в пацієнтів із ЦД, а також про важливість пошуку додаткових корисних заходів за допомогою подальших досліджень.

Depression and Diabetes Synergistically Boost All-Cause Death, Mitchel L. Zoler, Medscape, Jan 11, 2022.

Підготувала Дарина Павленко



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



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

