



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 1 (71) 2024 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37635



Доктор медичних наук,
професор

Тамара Христинич

Роль порушень маркерів
запалення, оксидантно-
протиоксидантного,
протеїназно-інгібіторного
гомеостазу, показників
холестеринового обміну
при остеоартрозі у поєднанні
з метаболічним синдромом

Читайте на сторінці 4



Лікар акушер-гінеколог

Валерія Шахбазова

Дієта для покращення
репродуктивного
здоров'я

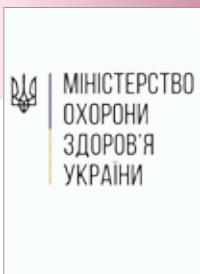
Читайте на сторінці 15



Подія

«Гнатишаківські
читання 2023»:
мультидисциплінарний
підхід у комбінованому
лікуванні раку шлунка
і підшлункової залози

Читайте на сторінці 10



Стандарт
медичної допомоги

Гепатоцелюлярна
карцинома

Читайте на сторінці 18

Спазмомен[®]

Отилонію бромід



ОТИЛОНІЮ БРОМІД

зменшує основні симптоми
синдрому подразненого кишечника -
абдомінальний біль та здуття в животі¹

запобігає загостренню синдрому
подразненого кишечника після
відміни лікування²

добре переноситься²

Спазмомен[®]
Отилонію бромід · Спазмолітичний засіб

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

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

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з 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; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **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 реакції 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. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹Battaglia 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.

²Clave 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.

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

Виробник: 1. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. 2. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. 3. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88.

UA-Spa-07-2023-V1-print затв. 26/12/2023

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

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)



Синдром подразненого кишечника: перехресні розлади, патофізіологія та сучасні стратегії лікування

Синдром подразненого кишечника (СПК) є одним з найпоширеніших захворювань органів травлення (до 20% серед дорослого населення). Характерними ознаками СПК є хронічний абдомінальний біль, порушення дефекації, метеоризм. Дотепер остаточно не з'ясована етіологія цього стану, проте доведено роль низки різнопланових, взаємопов'язаних між собою факторів у його розвитку. До них відносять: дисфункцію осі «мозок – кишечник», вісцеральну гіперчутливість, моторні порушення, підвищену проникність кишечника, запалення низького ступеня, дисбіоз. Саме тому для досягнення позитивного лікувального ефекту необхідна корекція усіх ланок патогенезу. Важливе місце серед лікарських засобів, що використовуються з цією метою, належить спазмолітикам, які нормалізують моторно-евакуаторну функцію кишечника.

СПК є одним з найбільш поширених функціональних розладів (ФР) органів травлення, що істотно погіршує якість життя пацієнтів [1]. За даними різних досліджень, від 10 до 25% дорослого населення страждають від цієї патології [2].

СПК характеризується абдомінальним болем і зміною характеру випорожнень (розвивається діарея або запор). Розрізняють основні підтипи: СПК із переважанням діареї (СПК-Д) – характеризується водянистими випорожненнями у понад 25% усіх актів дефекації та їх підвищеною частотою; СПК із запором (СПК-З) – переважають тверді або фрагментовані випорожнення зі зниженою частотою (менше 3 разів на тиждень); змішаний варіант СПК (СПК-ЗМ) – приблизно рівна частота епізодів діареї та запорів; невизначений варіант СПК (СПК-Н) не відповідає жодному з вищезазначених підтипів. Клінічна симптоматика при різних варіантах СПК може варіювати та з часом трансформуватися з одного підтипу в інший.

В Україні СПК є однією з найчастіших причин звернень до гастроентеролога (до 12% амбулаторних пацієнтів) [3]. За даними дослідження «СПК-контроль: оцінка факторів ризику, профілю пацієнтів і сучасних підходів до лікування СПК в Україні» (2019), серед хворих на СПК переважають жінки (63%) середнього віку (40,7±13,8 років) [4]. Структура СПК в Україні також варіює: СПК-Д – 37%, СПК-З – 25%, СПК-ЗМ – 19%, СПК-Н – 19%. Також привертають увагу особливості регіональної залежності розповсюдженості типів СПК. Так, у північному регіоні поширеність СПК-Д становить 56%, СПК-З – 22%, СПК-ЗМ – 7%, СПК-Н – 15%. Регіональні особливості переважання варіантів СПК: СПК-Д – північний (56%), центральний (39%) і східний (36%) регіони, СПК-З – південний (41%), СПК-ЗМ – західний (39%) регіон [4].

Нове уявлення про перехрещення СПК

СПК тривалий час діагностувався відповідно до Римських критеріїв, що базуються на клінічних симптомах [1]. З часом стало зрозуміло, що існує значне перехрещення СПК з іншими ФР шлунково-кишкового тракту (ШКТ), такими як функціональна диспепсія (ФД), запальні захворювання кишечника (ЗЗК), гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та інші (рис.).

Згідно з оновленими Римськими критеріями IV, коморбідність між ФРШКТ розглядається радше як їх природна

риса, ніж виключення [3]. Це підтверджено результатами великого інтернет-опитування, в якому 68,3% респондентів продемонстрували симптоми ФРШКТ одночасно в декількох відділах травного тракту [7]. Загалом, аналізуючи перехресні зв'язки між СПК та іншими захворюваннями, було виявлено, що існує очевидний перетин між СПК і ФРШКТ, а тривога і депресія є їхніми спільними характеристиками, що підтверджує важливу роль центральної нервової системи та осі «мозок – кишечник» у патологічному механізмі розвитку цих станів [8].

Функціональна диспепсія

ФД і СПК є найпоширенішими ФРШКТ. Основними симптомами ФД є постпрандіальне переповнення, ранне насичення, епігастральний біль і печіння в епігастрії. При поєднанні ФД і СПК-Д характерними є біль у животі, здуття живота та діарея. Однак при поєднанні ФД та СПК-З характерними є відчуття переповнення живота і запор. Результати дослідження 2022 р., в якому взяли участь 807 осіб, продемонстрували, що більшість пацієнтів (n=446; 55,3%), які мали СПК і ФД, мали більш тяжкі симптоми і були більш схильні до депресії та тривоги [10].

ГЕРХ

ГЕРХ – стан, при якому вміст шлунка рефлюксує та викликає неприємні симптоми, що проявляються у вигляді регургітації, печії, або має безсимптомний перебіг [11]. До Римських критеріїв IV мало досліджень вказувало на поєднання ГЕРХ і ФРШКТ [12], а СПК був фактором ризику розвитку ГЕРХ. Але зараз Фонд з вивчення захворювань ШКТ розглядає поєднання ФРШКТ і СПК як тенденцію. У таких пацієнтів кислотний рефлюкс і печія можуть проявлятися абдомінальним болем, а вісцеральна гіперчутливість і порушення моторики ШКТ можуть бути спільними механізмами. Однак поширеність хворих із поєднанням ГЕРХ і СПК (за різними критеріями) сильно варіює, а поєднання СПК і ГЕРХ, згідно з опитувальником, коливається від 3 до 79% [13].

ЗЗК

Хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК) є поширеними ЗЗК. Для ХК характерні хронічна або нічна діарея, абдомінальний біль, втрата маси тіла, тоді як ВК

характеризується кривавою діареєю з ректальною ургенцією та тенезмами [14, 15]. Хоча деякі біомаркери використовуються для розрізнення СПК і ЗЗК, ці захворювання також можуть поєднуватися. Пацієнти з поєднанням ЗЗК і СПК схильні до проявів у вигляді діареї та абдомінального болю. За даними метааналізу 2020 р., загальна поширеність симптомів типу СПК серед пацієнтів із ЗЗК становить 32,5% [16].

Патофізіологія та сучасні аспекти патогенетичної терапії СПК

Дослідження останніх кількох десятиліть виявили багатофакторний патогенез розвитку СПК, що включає порушення моторики кишечника, вісцеральну гіперчутливість, запалення кишечника низької інтенсивності, підвищену проникність кишечника, дисбаланс кишкової мікробіоти та психовегетативні розлади [17–22].

Моторні порушення характеризуються гіперреактивністю товстої кишки на різні стимули і змінами базального тону [23]. В основі їх розвитку лежить дисфункція кальцієвих каналів гладких м'язів кишечника. Як відомо, саме вхід іонів кальцію через потенціал-чутливі канали L-типу запускає скорочення гладеньких м'язів. При СПК спостерігається підвищена експресія та активність саме цих каналів, внаслідок чого розвивається їх гіперреактивність до різноманітних стимулів. Крім того, дисфункція кальцієвих каналів знижує поріг збудження гладеньких м'язів, підвищуючи їх базальний тонус. Це формує основу моторних порушень при усіх варіантах СПК – з діареєю, запором чи змішаному типі. Отже, вплив на кальцієву сигналізацію є важливим патогенетичним підходом у терапії СПК. З цією метою застосовуються спазмолітичні препарати, що блокують надлишковий вхід іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів. Це дозволяє зняти гіпертонус, зменшити спастичні скорочення і більову гіперчутливість при СПК [24].

Відповідно до результатів нещодавнього аналізу клінічного лікування СПК на основі опитувань, 84% (n=229) респондентів дали позитивну відповідь щодо ефективності спазмолітичних засобів у купіруванні симптомів СПК [25]. Одним зі спазмолітиків, який підтвердив свою ефективність при СПК, є отилонію бромід, що ефективно купірує абдомінальний біль, нормалізує частоту випорожнень у пацієнтів із СПК, оскільки механізм його дії безпосередньо пов'язаний із модуляцією активності кальцієвих каналів гладеньких м'язів кишечника.

Зокрема, в експериментальних дослідженнях отилонію бромід накопичувався в стінках ШКТ після перорального прийому з мінімальною системною абсорбцією [26]. Його ефекти досить складні, представлені в основному блокадою кальцієвих каналів L-типу, але також спостерігалось зв'язування з мускариновими рецепторами M1, M2, M4 і M5 [27]. Антагонізм M3-зв'язаних сигналів кальцію в клітинах крипт товстої кишки людини свідчить про антисекреторну дію у пацієнтів із СПК-Д [28]. Крім того, за рахунок антагонізму рецепторів тахікініну NK-2 отилонію бромід не тільки допомагає позбутися спазмів, але й зменшує периферичну сенсорну аферентну передачу до центральної нервової системи [29]. Ці ефекти свідчать про те, що отилонію бромід ефективний у зменшенні ключових симптомів СПК – спазму і болю в животі [30].

Таким чином, отилонію бромід є ефективним спазмолітиком у комплексній терапії СПК. Завдяки вираженій тропності до гладких м'язів кишечника, він чинить безпосередню місцеву дію, що реалізується через блокаду кальцієвих каналів і взаємодію з мускариновими рецепторами. Клінічно це проявляється спазмолітичним, антисекреторним та аналгетичним ефектами, що дозволяє ефективно купірувати ключові симптоми СПК. Відомим представником отилонію броміду в Україні є препарат Спазмомен® («Берлін-Хемі»), який за багато років застосування зарекомендував себе як дієвий засіб для лікування проявів СПК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Сочнева

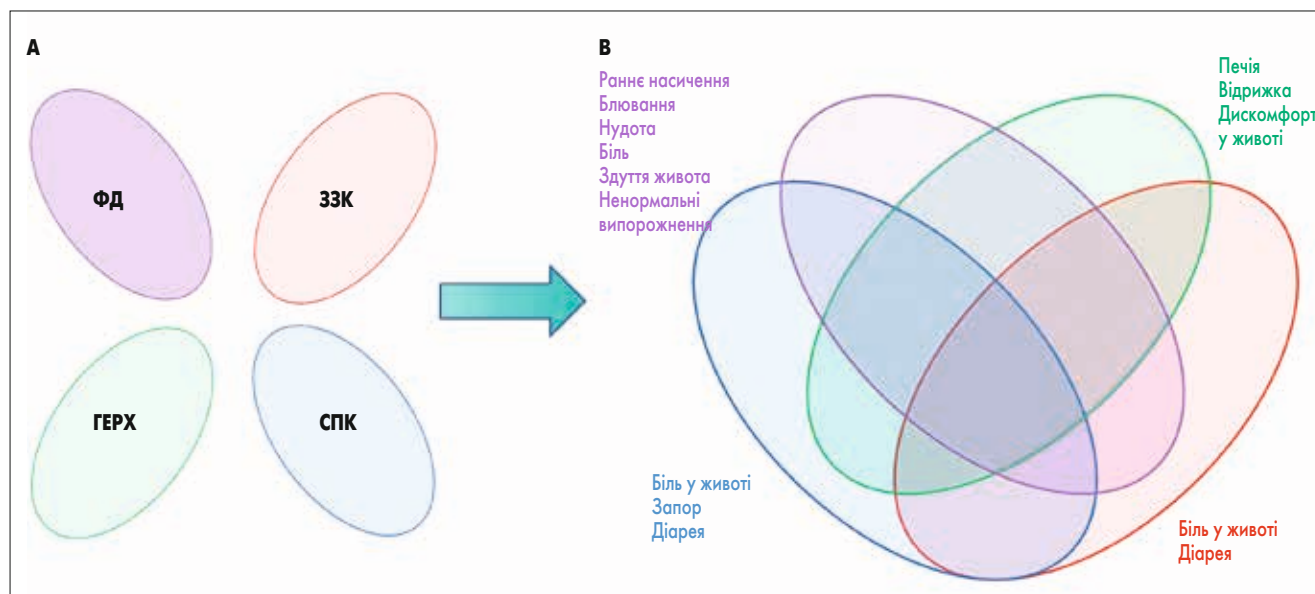


Рис. Погляд на поєднання ФРШКТ (адаптовано Е. Sinagra, 2016) [9]

Примітки. А: Римські критерії I описували ФР кишечника як незалежні захворювання; В: Римські критерії II і III визнали, що функціональні захворювання ШКТ перетинаються. Поширеність поєднання СПК і ФД становила 55,3%; поєднання СПК і ГЕРХ становило від 3 до 79% за даними опитувальника і від 10 до 74% за даними ендоскопії; метааналіз 2020 р. показав, що сукупна поширеність симптомів СПК становила 32,5%; лише 2,3% хворих мали поєднання симптомів з боку стравоходу, гастроудоденальної зони, кишечника та аноректальної зони.

Роль порушень маркерів запалення, оксидантно-протиоксидантного, протеїназно-інгібіторного гомеостазу, показників холестеринового обміну при остеоартрозі у поєднанні з метаболічним синдромом

Вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу остеоартрозу (ОА) у хворих із метаболічними розладами, які характеризують перебіг метаболічного синдрому (МС), зокрема цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, ожирінням (ОЖ), артеріальною гіпертензією (АГ), є актуальним, оскільки це пов'язано з неухильним збільшенням розповсюженості цього захворювання, недостатньою ефективністю лікування, особливо за коморбідності з іншими захворюваннями, які патогенетично пов'язані з порушеннями метаболічних процесів. ОА у пацієнтів із МС завдає величезних медико-соціальних збитків навіть економічно розвиненим країнам, причому наявність метаболічних розладів прискорює темпи прогресування суглобової патології. Вивчення клініко-патогенетичних взаємовпливів на перебіг такої поліморбідності також є доволі актуальним, оскільки сприятиме удосконаленню персоналізованого підходу до тактики лікування і реабілітації таких пацієнтів.

ОА – це гетерогенна група захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними й клінічними проявами і наслідками. При цьому уражаються всі компоненти суглоба (насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і періартикулярних м'язів) [1]. Метаболічні розлади відіграють важливу роль у розвитку ОА, зумовлюючи не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, але й розвиток системних процесів. Вони сприяють виникненню та прогресуванню системного патологічного процесу в деяких органах і системах, ускладнюючи якість життя пацієнтів [2, 3]. ОА часто патогенетично пов'язаний зі складовими МС: інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією (ГЛ), ЦД 2 типу, ОЖ, АГ та ішемічною хворобою серця (ІХС), неалкогольною жировою (стеатотичною) хворобою печінки [4]. Існують паралелі між ОЖ, серцево-судинною патологією та наявністю ОА, зокрема, з ураженням суглобів кистей рук і нижніх кінцівок. У хворих на ОА у поєднанні з МС неодноразово виявляли значні порушення ліпідного обміну [5]. За даними різних джерел, частота діагностування поєднання АГ й ОА у хворих з ОЖ становить 53-78%.

Механізми розвитку ОА і метаболічних розладів взаємопов'язані через інтенсивність оксидативного стресу на клітинному рівні (що спочатку носить характер захисту), реакцію імунної системи на пошкодження, через розлади у регуляції ендокринних процесів і з боку генів.

Оксидативний стрес (ОС) бере участь у формуванні і прогресуванні ОА. Відомо, що ОС є порушенням рівноваги між прооксидантними й антиоксидантними системами в клітинах і тканинах [3]. У нормі відповідь клітин на реактогенні форми кисню (РФК) залежить від їх відновлювального потенціалу. Вони контролюють клітинні функції, безпосередньо регулюючи фактори транскрипції, оксидативно модифікуючи цистеїнові залишки молекул (NF-κB, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, NIF-1α), реалізуючи відповідь прозапальних цитокінів, активуючи систему протеолітичних кіназ, p38-каскади. Останні відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів [6].

ОС при ОА спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. Утворюються вільнорадикальні модифікації білків матриксу, з'являються внутрішньо- та міжмолекулярні ковалентні поперечні зв'язки [7]. Це стабілізує агрегати протеїнів, зокрема, фібрину, і робить їх стійкішими до утилізації. Формуються внутрішньосуглобові з'єднання і перебудовується структура судинної стінки, призводячи врешті до порушень мікроциркуляції [8]. У відповідь на коливання рівнів кисню хондроцити у хрящі продукують аномальні рівні РФК. Основними є супероксиданіон та монооксид нітрогену (NO), які забезпечують підвищення рівня пероксинітриту, перекису водню (H₂O₂), мілопероксидази і гіпохлористої кислоти. Завдяки залізу та H₂O₂ хондроцити вивільняють гідроксил-радикали. Вони вступають у реакцію з ненасиченими жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування [9].

Вільні радикали завдяки впливу на процеси внутрішньоклітинного сигналізування модулюють скорочення/дилатацію, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграцію, запалення та фіброз/склероз.

Продукти пероксидації регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення, зумовлюють пошкодження ендотелію судин, сприяють вазоспазму і підвищенню загального периферійного опору, що спричиняє підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ОА і зменшує антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів [10]. Відбувається це завдяки інгібуванню кальційаденозинтрифосфатази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцеві канали. При цьому збільшується внутрішньоклітинний вміст кальцію і посилюється тону та судинна скоротливість [11]. Наявність гіпокальціємії і гіперкальціурії у хворих є чинником зміни щільності шару субхондральної кістки, субхондрального остеопору, який негативно позначається на метаболічному статусі хрящової тканини.

При ОС виникає дисбаланс у системі антиоксидантів-прооксидантів. Первинні продукти вільнорадикального окислення ліпідів можуть мігрувати з місця безпосереднього утворення до екстрацелюлярного матриксу хрящів і там реалізовувати свою дію. Так, малоновий альдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, порушення біохімічних і біофізичних властивостей, робить їх схильними до деградації, реагує із залишками лізину і гістидину, утворюючи стабільні похідні (альдегідне окиснення) [12].

У свою чергу низькі рівні супероксиддисмутази суттєво зменшують вміст як супероксиду, пероксинітриту, так і оксиду азоту (вазорелаксанту). Зменшення біодоступності оксиду азоту і збільшення продукції пероксинітриту в цілому негативно позначається на перебігу ОЖ, ЦД 2 типу, на кардіоваскулярних подіях, які в першу чергу стосуються АГ у поєднанні з ОА [13]. **Тобто асоційоване з ОС пошкодження визначає порушення тону і структурне ремоделювання судин при ОА у поєднанні з АГ, ОЖ та ЦД (при яких страждає мікроциркуляторне русло).**

Є кілька механізмів, за допомогою яких мікроциркуляторні порушення можуть сприяти розвитку ОА. Дистальні відділи кісток особливо сприйнятливі до мікросудинних ушкоджень. АГ, підвищення згортання крові, утворення мікроемболів спільно із венозною оклюзією (зокрема за наявності венозної хвороби) можуть призводити до ішемії субхондральної кістки і пошкодження хряща [14].

Доведено, що при ОА субхондральна кістка знаходиться в стані гіперкоагуляції, гіпофібринолізу та тромбозу. Все це призводить до венозного стазу і гіпертензії, виникнення тромбозів і вогнищевих ішемічних некрозів кістки. Завдяки ангиогенезу у місці з'єднання суглобового гіалінового хряща і суміжної субхондральної кістки у хворих на ОА зменшується її товщина, що сприяє розвитку аномального біомеханічного навантаження і посилює дегенеративно-запальні зміни хряща.



Т.М. Христич



Д.О. Гонцарюк

За даними ряду дослідників, виявляються пошкодження ендотелію і порушення його функцій – зниження антитромбогенної активності судинної стінки, підвищення ригідності артерій, вираженість якої корелює з тривалістю процесу. У свою чергу, прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин поглиблює ішемієподібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу і потенціює подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [15].

Отже, інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів та білків призводить до порушення мікроциркуляції, вивільнення прозапальних цитокінів. Морфологічні структурні зміни колагену сприяють прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах за поєднання ОА і МС.

На пошкодження мембранної структури клітин при дисфункції системи «оксиданти – антиоксиданти» реагує імунна система (значення при цьому надається цитокіновій ланці), що у подальшому призводить до розвитку **хронічного системного запалення низьких градацій** і хронізації та прогресуванню ОА (а також захворювань, які супроводжують ОА). Одним із основних біологічних ефектів цитокінів є **забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом.** При ОА цитокіни були виділені із синовіальної тканини і хондроцитів у процесі руйнування хряща і субхондральної кістки (найважливіше значення в ініціації і прогресуванні деструктивних змін в хрящі має порушення метаболізму субхондральної кістки). Не виключається, що жирові тіла Гоффа (жирова тканина в ділянці крилоподібних складок колінного суглоба) також можуть бути джерелом продукції прозапальних цитокінів. Завдяки участі цитокінів та адипокінів (що віднесені до цитокінів) відбувається зменшення хондроцитами синтезу агрегану, колагенів, гіалуринової кислоти тощо. Так, показано, що зниженню синтезу ключового протеоглікану хрящової тканини – агрегану – в сироватці крові сприяє високий рівень інтерлейкіну (ІЛ)-18.

Встановлено, що **на клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють 4 класи цитокінів:**

- деструктивні: ІЛ-1β, ІЛ-17, ІЛ-18, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), лейкоцитарний інгібуючий фактор, онкостатин М;
- регуляторні: ІЛ-6, ІЛ-8;
- інгібуючі: ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, антагоніст рецепторів ІЛ-1, інтерферон-γ;
- анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту – ІФР, трансформуючий фактор росту – ТФР), рецептори кістково-морфогенетичного білка і хрящового морфогенетичного білка, а також фібробластні фактори росту (чинники ФФР-2, 4, 8) [16].

Більшість цитокінів, за винятком ІЛ-1 і ІЛ-4, діють переважно місцево, тому їх концентрація у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові [16, 17]. У випадку неспроможності місцевих захисних реакцій, цитокіни потрапляють у циркуляторне русло і їхня дія проявляється на системному рівні [11]. Головними медіаторами деструкції суглобових хрящів вважаються ФНП- α і ІЛ-1 β . Під їх впливом запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження з руйнуванням колагену і протеогліканів суглобового хряща завдяки матриксним металопротеїназам (ММП), знижуючи експресію тканинного інгібітора металопротеїнази. ІЛ-1 β і ФНП- α можуть викликати пошкодження ДНК, індукцію апоптозу хондроцитів, активацію гіперпродукції оксиду азоту і перекисних радикалів.

Відтак, ФНП- α і ІЛ-1 β вважаються одними з ключових прозапальних цитокінів, що беруть участь у патофізіологічних процесах при ОА. ФНП- α блокує синтез колагену II типу, протеогліканів і білків, що зв'язують протеоглікани [18]. Порушується рівновага між катаболічними та анаболічними процесами, хондроцити починають продукувати «неповноцінні» низкомолекулярні білки матриксу хряща, що призводить до зниження його амортизаційних властивостей і деградації. Синовіальний ангиогенез також викликають прозапальні цитокіни, сприяючи подальшій продукції медіаторів запалення синовіальними клітинами [19, 20]. Прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні й аутокринні фактори індукують аномальні клітинні відповіді, призводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу в клітинах, які диференціюються (гіпертрофовані хондроцити і клітини-попередники хондроцитів).

Родина ТФР, зокрема ТФР- β , що активно продукується остеобластами й хондроцитами, також відіграє важливу роль у патогенезі ОА. Встановлено, що саме ТФР- β відіграє певну роль на усіх етапах хондрогенезу, мезенхімальної конденсації, проліферації й остаточній диференціації хондроцитів. Це пов'язано з анаболічним ефектом, що сприяє синтезу макромолекул міжклітинної речовини хряща, макромолекул гіалінового хряща і гальмує їх деградацію [21]. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР- β , ймовірно, справляє стимулюючий вплив. У подальшому він гальмує термінальне диференціювання хондроцитів, зменшує ММП та збільшує пул змінених/гіпертрофованих хондроцитів. Такі ефекти здійснюються через різні сигнальні шляхи [11]. Отже, ТФР- β є одним із чинників, який запускає процес локального ремоделювання хрящової тканини. Ще одним таким чинником вважається ІФР, кісткові морфометричні протеїни і цитокіни, які продукуються остеобластами в субхондральній кістці при ОА із ЦД 2 типу. Вони можуть впливати на продукцію колагенази та інших протеолітичних ферментів у хрящі, що сприяє ремоделюванню/деградації хрящового матриксу.

Отже, на ранній або розгорнутій стадії патогенезу ОА інтенсифікується процес ремоделювання кісткової тканини в субхондральній кістці. Повторне навантаження призводить до локальних мікропереломів через склероз субхондральної кістки. У хворих на ОА підвищується анаболічна активність ІФР-системи у субхондральній кістці, викликаючи ріст клітин субхондральної кістки й формування кісткового матриксу. Активатор плазміногену (АП) – плазмін, який є місцевим регулятором ІФР-системи, зумовлює локальні зміни у суглобовому хрящі.

Відтак у кістковій та хрящовій тканині локальна індукція ІФР-1 і протеаз призводить з одного боку до ушкодження хряща, а з іншого – до потовщення субхондральної кістки, формування субхондрального склерозу (через інгібіцію ремоделювання кісткової тканини в остеобластах і порушення регуляторної функції плазміну за типом позитивного зворотного зв'язку). Тобто у цьому процесі задіяна протеазно-інгібіторна ланка патогенезу розладів у кістковій тканині суглобу.

Значення активності протеазно-інгібіторного балансу полягає у збереженні рівноваги між процесом протеолізу і фібринолізу. Його контролюють природні інгібітори. Проте при ОА (у тому числі у випадку поєднання з ОЖ, ЦД 2 типу, АГ) їх баланс порушується у бік переважання активності фібринолізу. Відомо, що з позиції молекулярних взаємодій ОА характеризується протеолітичною атакою, яка в однаковій мірі спрямована на екстрацелюлярний матрикс і клітинний компонент хряща [22].

При мікроскопічному дослідженні серед зруйнованих волокон колагену виявляють залишки клітин, їх лізосоми, а також поліморфноядерні лейкоцити, які проникають у зону ураження із синовіальної рідини. Вони є додатковими джерелами протеолітичних ферментів широкого спектра активності при ОА.

Багатьма дослідниками підкреслюється роль активаторів плазміногену у патогенезі ОА. У нормі головним джерелом плазміну є судинне русло. Там за рахунок ендотеліоцитів відбувається утворення тканинного активатора плазміногену з помірною активністю. У хворих на ОА із супутнім ОЖ підвищується концентрація фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів зі збільшенням фібринолітичної активності в плазмі крові [23]. При цьому в артритичних тканинах установа значна цитокін-опосередкована активність урокіназного АП. Урокіназний АП активує адгезію клітин, проліферацію синовіоцитів і набуття ними інвазивних властивостей. Значення плазміну полягає не тільки в активації каскаду протеолітичних ферментів, але і факторів ангиогенезу та росту, що свідчить про асоціацію з перебігом запальної реакції імунного генезу, прогресуванням ОА і супутніх компонентів МС. На можливість такого висновку вказує процес культивування фіброblastів у запалених суглобах при наявності фібрину і фібриногену, які у цей час є в надлишку. Це сприяє експресії молекул адгезії, продукції ІЛ-8 і ФНП- α . Тобто депозити фібрину можуть спричинити хемотаксис нейтрофілів та затримку лімфоцитів усередині суглобів, а також у віддалених від осередків місцях (завдяки дії молекул адгезії) [24], що свідчить про небактеріальний характер запалення.

У патогенезі остеофітозу, остеокістозу, остеоузурації, остеопорозу, субхондрального склерозу, ураження менисків, розвитку кіст Бейкера та ентезопатій бере участь ІР, на що вказують показники адсорбційно-глікемічного інтегрального коефіцієнта, глікемічного коефіцієнта міжфазної активності, модуля в'язкоеластичності та зміни статичного поверхневого натягу і фазового кута тензіограм за наявності МС. Інтегральні реологічні властивості сироватки крові хворих на ОА залежать від параметрів інсулінемії, тяжкості ІР, гіперглікемії, ГЛ, індексу маси тіла (ІМТ), гіперурикемії, гомоцистеїнемії, перебігу АГ і периферичного судинного опору. ІР у хворих на ОА сприяє зростанню біомаркерів руйнування хрящової тканини, якими є антитіла до колагену II, агрекану (продукту деградації матриксу хряща). При цьому запускається каскад катаболічних процесів за участі агрекіназ, колагеназ, металопротеїназ, синтетази оксида азоту, циклооксигенази-2 і руйнування хрящового матриксу, що зумовлене дією ІЛ-1 β , ТФР- α . Прогресування призводить до активації гуморального та клітинного імунітету, до деяких продуктів деградації хрящового матриксу і сприяє персистенції запалення суглобового хряща та синовіальної тканини [25].

Відомо, що єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів є анаеробно метаболізована глюкоза. Наявність гіперглікемії (як одного з основних симптомів МС) призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів та периатрикулярних тканин. Гіперглікемія і механізми формування й прогресування ОА взаємодіють як на локальному, так і на системному рівнях. Локальні ефекти окиснювально-го стресу і глікозилювання його кінцевих продуктів посилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може сприяти прогресуванню ОА при МС [26]. Дослідження виявили асоціацію ЦД із ОА суглобів кистей у людей віком 55–62 роки, причому вища частота ОА суглобів кистей була відзначена у підгрупі пацієнтів із надмірною масою тіла, ЦД і АГ [27, 28]. Відтак, ЦД 2 типу (коли атеросклероз набирає силу системного) ускладнює деструктивні процеси у тканинах колінних суглобів, і в 2 рази частіше виявляється ІІІ стадія [17, 19], а ОА, часто патогенетично пов'язаний з ІР, ЦД 2 типу, ОЖ, ГЛ, АГ та ІХС, у свою чергу впливає на прогноз перебігу цих захворювань.

У патогенезі МС значення має не тільки ІР, а й жирова тканина, яка є не лише депо енергії, а й ендокринним органом. Вона синтезує низку біологічно активних речовин – адипокінів (адипонектину, лептину), які беруть участь у багатьох видах обміну речовин: у регуляції метаболізму глюкози й адипоцитів, а також імунної та запальної відповіді при метаболічних розладах. Останнім часом приділяється увага вивченню впливу адипокінів

на виникнення і перебіг серцево-судинної та ревматичної патології, злякисних новоутворень тощо [29]. Дані літератури засвідчують, що адипонектин, лептин і вісфатин можуть впливати як на великі суглоби, так і на суглоби кистей. Підвищення їх рівня в сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук [30].

При ОЖ жирова тканина багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, прозапальні макрофаги, нейтрофіли й адипоцити, завдяки яким зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів і адипокінів (лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП- α , моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), NAMP1, CXCL5), що супроводжується формуванням хронічного системного запалення низьких градацій. Значення при цьому набуває гіперекспресія ферменту циклооксигенази 2, яка індукує синтез простагландинів, що беруть участь у розвитку запалення хондроцитів [31].

Джерелом адипокінів є також і власна жирова тканина суглобів, зокрема *інфрателлярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба*. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні 3 цитокіни, що продукуються водночас жирОВОЮ тканиною й ІПЖТ колінного суглобу: ІЛ-6, ФНП- α та судинний ендотеліальний фактор росту [31]. Підтвердженням цьому може бути наявність асоціації високого рівня деяких інтерлейкінів й адипокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, лептину) з прогресуванням ураження суглобового хряща при ОА [32]. Таким чином, **надмірна маса тіла є фактором ризику не тільки розвитку, але і прогресування ОА, тому що існує взаємозв'язок ОА із метаболічними розладами при ОЖ.**

При поєднаному перебігу ОА з МС спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів, наприклад, С-РБ, ІЛ-1 β , ФНП- α [121], лептину. Останній здатен викликати синтез ММП: колагенази, стромелініну, желатинази, мембранних протеїназ, металоеластази, спричиняючи пошкодження хряща при ОА, причому ступінь підвищення активності їх показників, як правило, корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини. Через дію лептину у хрящі посилюється синтез прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландину E2). При МС спостерігаються вищі рівні інсуліну та лептину, більш виражене прогресування ураження суглобів при співставному ІМТ, ніж при ізольованому ОА. Таке може свідчити про негативну роль ІР та адипокінів у метаболізмі суглобового хряща при ОА з МС.

Наявність метаболічних розладів при ОА колінних суглобів асоційована з більшою інтенсивністю болювого синдрому, гіршою рухливістю та якістю життя, за даними індекса Лекена й опитувальника EuroQol-5D [28]. Встановлено, що ОЖ часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах. За даними метааналізу, зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35% [33, 34, 35].

Одним із механізмів розвитку дегенеративних змін у суглобах є атеросклероз (роль відводиться порушенню обміну гомоцистеїну). Так, висловлюються гіпотези, що при патології серцево-судинної системи, яка є одним із механізмів розвитку і прогресування метаболічних розладів, асоційованих із МС, може виникати нестабільність атеросклеротичних бляшок. Саме це стає одним із чинників розвитку гострих коронарних явищ у пацієнтів із поєднаним перебігом ОА, АГ, ОЖ та ЦД 2 типу і не тільки. Атеросклеротичний процес також можна вважати тригером прогресування ОА. Посилення суглобового болювого синдрому часто характеризується високим плазмовим вмістом холестерину і тригліцеридів. Прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин поглиблює ішемієподібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу і потенціює подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [36, 37], обтяжуючи перебіг і прогноз. При зростанні АТ прогресування може мати латентний перебіг, тому що у ряді випадків формується гіпоалгезія. Пояснюється ця спорідненість (між високими значеннями АТ і зменшенням перцепції болю) відмінністю у рівні β -ендорфінів (у гіпертоніків він дещо зростає). Негативний факт такого перебігу болювого синдрому полягає у тому, що хворий не здатний належно оцінити

Продовження на стор. 6.

Роль порушень маркерів запалення, оксидантно-протиоксидантного, протеїназно-інгібіторного гомеостазу, показників холестеринового обміну при остеоартрозі у поєднанні з метаболічним синдромом

Продовження. Початок на стор. 4.

свої можливості, внаслідок чого створюються умови для подальшого механічного пошкодження суглобів через перевантаження хрящів [38]. Встановлено паралелі між ОЖ, серцево-судинною патологією та наявністю ОА, зокрема, з ураженням суглобів кистей рук і нижніх кінцівок.

У прогресуванні хронічного низькоінтенсивного запалення при атеросклерозі важливою є участь ММП та С-РБ. Збільшення вмісту С-РБ поряд із показниками ІЛ-1 ілюструє прозапальну активність цитокинової ланки імунної системи. Встановлено, що ММП відіграють важливу роль у ремоделюванні судин і зниженні еластичності артерій. Крім того, ММП-3 асоційована з ліпідовмісними структурами атеросклеротичних бляшок. На цьому етапі ОА клінічно маніфестує. Через ремоделювання судин, спричинене ГЛ, а також порушення кровопостачання суглобовий хрящ повільно ерозується, значно підвищується навантаження на субхондральну кістку, виникають мікропереломи, компенсаторно розвивається склероз субхондральної кістки. Подальшому руйнуванню хрящової тканини і кінцевих відділів трубчастих кісток (через втрату мінерального компонента кістки і зниження мінеральної щільності кісткової тканини) виникненню переломів сприяє підвищена жорсткість кісткової тканини [39, 40]. Через це прогресування уражень суглобів стає більш вираженим. **Якщо у такому випадку блокувати ІЛ-1, можна ефективно запобігти деструкції суглобового хряща. А блокада ФНП-α зменшує запалення в тканинах суглоба, що є позитивним моментом для прогнозування перебігу ОА.**

Порушення холестеринового обміну (який також вважається загальним патогенетичним механізмом ОА та МС) може сприяти розвитку дистрофічних змін у судинній стінці і суглобовому хрящі, прогресуванню АГ, ОА та інших складових МС [41]. В умовах дисліпідемії окислені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) знижують активність ендотеліальної NO-синтази і біодоступність NO [39]. У відповідь на шкідливу дію надлишкових ліпідів крові ендотелій реагує підвищеним синтезом вазоконстрикторів і недостатнім синтезом вазодилаторів. На мембрані ендотеліоцитів з'являються молекули адгезії, вони забезпечують проникнення в судинну стінку Т-лімфоцитів і макрофагів [42], тобто підтримують хронічне локальне запалення і сприяють прогресуванню ОА.

ЛПНЩ впливають на зменшення синтезу NO за рахунок інактивації ендотеліальної NOS, що підвищує утворення вільних радикалів. Відтак ЛПНЩ та їх окислені форми активують каскад патофізіологічних реакцій на клітинному рівні з подальшим ураженням органів-мішеней (у даному випадку суглобів) і розвитком серцево-судинних ускладнень. Ангіотензин II є основним антагоністом NO і не тільки пригнічує його синтез, але і перетворює вже синтезований оксид азоту на токсичний пероксинітрид, що руйнує ендотеліоцити й окислює ЛПНЩ, які стають шкідливими для рецепторів до ЛПНЩ і поглинання ними ЛПНЩ.

Ангіотензин II також підвищує експресію на ендотеліоцитах, які активують хронічне імунне запалення і сприяють розвитку і прогресуванню цілої низки системних кардіоваскулярних захворювань (АГ, атеросклерозу, ІХС, включаючи інфаркт міокарда, мозкові інсульти). Під впливом окислених ЛПНЩ посилюється адгезія лейкоцитів до ендотелію, моноцитами індукуються синтез ІЛ-1, експресія великої кількості ростових факторів, цитокинів, ФНП-α [43]. Порушується мікроциркуляція (в тому числі у суглобах). Окислені ЛПНЩ стимулюють мінералізацію судинної стінки, індукують експресію стимуляторів диференціювання й дозрівання остеокластів (моноцитарного хемотаксичного фактора і макрофагального колонієстимулювального фактора), що залежить від клітин судинного ендотелію. Окислені

ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини і розвиток остеопорозу та водночас сприяти ектопічній кальцифікації судинної стінки, змінюючи стан мікроциркуляції в суглобі.

Необхідно зауважити, що **морфогенез та функціонування структур хряща генетично детерміновані** [44]. Гени, які потенційно опосередковано впливають на функціональний стан і морфологію сполучної тканини й хряща, умовно *поділяють на 2 групи* – **структурні і ті, що впливають на метаболізм**: структурні гени, що кодують в основному білки матрикса сполучної тканини (переважно однойменні структурні білки) – *COL2A2* і *COL9A1*; *COMP* (Cartilage oligomeric matrix protein) – гени, що кодують олігомерний екстрацелюлярний матриксний протеїн хряща, який виконує функцію зв'язування полімерних колагенових волокон у міжклітинному просторі сполучної тканини; *MATN3* – матрилін 3; *AGC* (aggrecan gene) – гени, що кодують агрекан і асоціюють із ОА; *FRZB* (secreted frizzled-related protein 3 gene) – ген, що кодує здатність зрілого білка протидіяти передачі відповідних сигналів у хондроцитах, впливаючи на метаболізм у них; *GDF5* – гени-регулятори експресії генів ініціаторів остео- і хондрогенезу; *SMAD3* – ті, що регулюють активність ТФР-β; *ASPN* (asporin gene) – регулюють метаболізм хряща через зв'язування з ТФР-β; *DVWA* – гени, що кодують білок міжклітинного матриксу взаємодії з тубуліном і виконують зв'язуючі функції; *DIO2* – гени, що асоціюють із регуляцією тиреоїдних гормонів; *VDR* (vitamin D receptor gene) – асоціюють з обміном вітаміну D в організмі тощо [45].

Результати вивчення генетичної зумовленості ОА часто суперечливі. Основними генами, які можуть спричинити це захворювання, є гени II, VI, IX підтипів колагену і хрящового тромбоспондину, ММП. Мутації в гені *COMP* (олігомерний матриксний протеїн) призводять до розвитку ахондроплазій різного ступеня, а також до генералізації ОА. Такі мутації у *COMP* формують псевдоєпіфізарну дисплазію і супроводжуються ураженням великих суглобів. *ASPN*, *COMP*, *FRZB*, *COL2A1* – основні гени, поліморфізм яких відіграє роль у розвитку ОА в європеїдів. Генетична схильність до ОА може бути зумовлена і вродженою активністю цитокинів.

При молекулярно-біологічному дослідженні були виявлені зміни в гені ІЛ-1 (q11.2-q13), гені α-ланцюга рецептора ІЛ-4R (16p12.1), які регулюють диференціювання хондроцитів. Встановлено, що суб'єкти із вродженою високою продукцією ІЛ-1β у 95% випадків мають збільшений ризик розвитку ОА; наявність комплексу ІЛ 1α-ІЛ 1/3-ІЛ 1RN також підвищує такий ризик у 4 рази. У свою чергу наявність гаплотипу ІЛ 1/3-ІЛ 1RN знижує ризик розвитку ОА у 4 рази. Деякі спостереження свідчать про те, що дентин матриці білка 1 (DMP1) може відігравати важливу роль у підтримці хондрогенного фенотипу і його можливий участі у зміні матриці хряща ремоделювання й деградації в умовах ОА [46].

До виникнення остеоартриту можуть також призводити зміни в експресії мікроРНК. Зокрема, мікроРНК-140В регулює експресію генів у людському хрящі, яка безпосередньо кодує агреканазу ADAMTS-5, що розщеплює агрекан у хрящі. Ця мікроРНК вважається біологічним маркером для хрящової тканини. Її рівень істотно знижується при ОА [47].

Серед найважливіших результатів молекулярно-генетичних досліджень при ОА є встановлення ролі гену *NSOAS3* (ядерний рецептор коактиватор 3), пов'язаного з кульшовими суглобами і регулюванням гена *GDF5* чотирма факторами транскрипції.

Отже, патогенез ОА за МС (ОЖ, ЦД 2 типу, АГ) пов'язують із поєднанням множинних чинників (біомеханічних, епігенетичних, метаболічних, генетичних), які призводять до розвитку персистуючого хронічного

запалення усіх структур суглоба, залучення в патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних за етіологією, патогенезом, фенотипом та клінічним перебігом захворювань. ОА також ускладнює перебіг вищезазначених захворювань, зумовлюючи складнощі в лікуванні й знижуючи якість життя.

З огляду на пріоритетний напрямок розвитку сучасної медицини, спрямований на виявлення персоналізованих аспектів захворювань і ускладнень, вивчення генетичних особливостей розвитку ОА має значення для розпізнавання захворювання на ранніх стадіях і застосування своєчасних заходів для лікування і реабілітації [36]. **Якщо розглядати роль маркерів генетичної схильності до ОА в сукупності з розчинними біомаркерами (які можуть визначити важливу роль у відчутті болю), то можна розширити превентивні заходи диференційного підходу раніше рентгенологічних методів, оскільки використання МРТ дозволяє оцінити цілісність хряща, визначити його розміри і виявити патологічні зміни у хрящі та прилеглих складових частинах суглоба тільки при сформованому процесі. Тому можна вважати, що вивчення генетично-молекулярних аспектів перебігу ОА за мультиморбідності із АГ, АО і ЦД дозволить покращити ранню діагностику, прогнозування тяжкості перебігу ОА з урахуванням метаболічних та імунологічних предикторів, а також розглянути можливу залежність ефективності лікування, беручи до уваги окремі генетичні чинники ризику.**

Література

1. Курята О.В., Черкасова Г.В. Больовий синдром, маркери кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз, підходи до медикаментозної терапії та вплив ожиріння. Сімейна медицина. 2016; 5: 26-35.
2. Шуба В.Й. Остеоартроз: рання діагностика та лікування. Український медичний часопис. 2016; 1:59-66.
3. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. Curr Opin Rheumatol. 2013 Jan; 25 (1): 114-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
4. Casteda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. Rheumatology (Oxford). 2014 Jan; 53 (1): 1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247.
5. Chaffier K., Laigouillon M.C., Bougault C., Gosset M., Priam S., Salvat C. et al. Induction of the chemokine IL-8/KC by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2012 Dec; 79 (6): 604-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.013.
6. Choi J.W., Oh I.H., Lee C.H., Park J.S. Effect of synergistic interaction between abnormal adiposity-related metabolism and prediabetes on microalbuminuria in the general population. PLoS One. 2017 Jul 17; 12 (7): 0180924. doi: 10.1371/journal.pone.0180924.
7. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov; 23 (11): 1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
8. Kadam U.T., Blagojevic M., Belcher J. Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: a longitudinal study. J Gen Intern Med. 2013 Jul; 28 (7): 943-9. doi: 10.1007/s11606-013-2382-8.
9. Katz J.D., Agrawal S., Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2010 Sep; 22 (5): 512-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
10. De Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., van Osch G.J., Zuurmond A.M., Schoones J., Toes R.E. et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Dec; 20 (12): 1484-99. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.
11. Магомедов С., Осалчук Т.І., Кузуб Т.А., Поліщук Л.В., Баран Р.П. Метаболічні порушення сполучної тканини (хрящової) у хворих на остеоартроз колінного суглоба. Лабораторна діагностика. 2016; 4: 10-2.
12. Мороз А.В. Вплив артеріальної гіпертензії та ожиріння на клінічні прояви остеоартрозу. Буковинський медичний вісник. 2013; 17 (32): 57-61.
13. Choi J.W., Oh I.H., Lee C.H., Park J.S. Effect of synergistic interaction between abnormal adiposity-related metabolism and prediabetes on microalbuminuria in the general population. PLoS One. 2017 Jul 17; 12 (7): 0180924. doi: 10.1371/journal.pone.0180924.
14. Олійник М.О., Журавльова Л.В., Нессонова М.М. Вплив метаболічних порушень на вираженість рентгенологічних змін та спосіб їх прогнозування у хворих на остеоартроз і цукровий діабет II типу. Український ревматологічний журнал. 2016; 4: 58-63.
15. ...
16. Orita S., Koshi T., Mitsuka T., Miyagi M., Inoue G., Arai G. et al. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Jun 30; 12: 144. doi: 10.1186/1471-2474-12-144.

Повний список літератури знаходиться у редакції.



Біорегуляційна корекція синдрому функціональної недостатності підшлункової залози

На науково-практичній онлайн-конференції «Дні гастроентерології в Чернівці», яка пройшла 15-16 лютого 2024 року, про особливості діагностичних підходів і можливостей терапії розладів функціонування підшлункової залози (ПЗ) у своїй доповіді «Синдром функціональної недостатності ПЗ: диференціальна діагностика і можливості індивідуалізованої біорегуляційної корекції» розповіла професор кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського Національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук Лілія Степанівна Бабінець.



Л.С. Бабінець

Порушення процесу травлення може виникнути у будь-якому відділі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). На етапі порожнинного травлення основну роль у метаболізмі білків, жирів і вуглеводів відіграють жовч і ферменти ПЗ. На етапі пристінкового травлення розщеплені вуглеводи, пептиди і ліпіди захоплюються клітинами епітелію слизових оболонок ШКТ, відбувається їх обробка і підготовка до клітинного транспорту. Порушення травлення на перших двох етапах (мальдігестія, комплекс порушень, що виникають при всмоктуванні у тонкій кишці) – синдром мальабсорбції. Однак окремі етапи цього процесу настільки тісно пов'язані між собою, що у практичній діяльності їхнє розмежування практично неможливе.

Хронічний панкреатит (ХП) – це хронічне запальне пошкодження ПЗ з деструкцією екзокринної паренхіми, фіброзом і, на пізніх стадіях, деструкцією ендокринної паренхіми. У поліклінічній практиці лікарі мають справу з пацієнтами із ХП, у клінічній картині якого домінує не стільки больовий синдром, скільки стеаторея та інші прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, вторинного цукрового діабету (ЦД), розлади травлення. Протягом останніх 30 років спостерігається значне збільшення кількості пацієнтів із ХП, первинна інвалідизація яких у працездатному віці становить 15%, а смертність досягла 20%. Згідно зі статистичними даними, поширеність ХП у 2014 р. склала 873,8 тис. випадків (2,5 тис. на 100 тис. населення), а захворюваність – 76 тис. нових випадків встановленого діагнозу ХП. В Україні налічується майже 1 млн пацієнтів з діагностованим ХП (Ю.М. Степанов, 2017). У численних наукових публікаціях було показано, що у 40% пацієнтів із ХП виникає екзокринна недостатність органу, а в 50% – ЦД 2 типу (Н.В. Харченко, 2020; Т.М. Христин, 2018). В Україні стрімко зростає кількість хворих на ЦД, вона становить більше 2 млн осіб, а з урахуванням латентного ЦД та прихованої/недіагностованої інсулінорезистентності кількість пацієнтів з ураженням ПЗ сягає 5 млн осіб. За оцінкою експертів ВООЗ, у майбутньому прогнозується збільшення кількості хворих на ЦД до 300 млн (В.І. Паньків, 2019; Б.М. Маньковський, 2020).

Важливим недоліком лікувального процесу пацієнтів із ХП є відсутність чітко визначеного клінічного протоколу стандартизованої терапії хворих, особливо на етапі амбулаторного лікування (Г.Д. Фадєєнко, О.В. Колеснікова, 2020). Враховуючи те, що ХП є поліетіологічним захворюванням, часто поєднується з іншими патологіями, супутні патології стають причиною формування і поглиблення функціональної недостатності ПЗ, вегетативної дисфункції, ендотоксикозу, трофологічних порушень, дисбіозу товстої кишки, імунodefіциту, остеопорозу, що значно погіршує прогноз і клінічний перебіг.

До основних клінічних симптомів і синдромів ХП відносять: больовий синдром (виразкоподібний біль за типом лівобічної ниркової коліки, синдром правого підребер'я з жовтяницею, дисмоторний синдром у сполученні з відчуттям важкості після прийому їжі, блювання, біль розповсюджений, без чіткої локалізації); диспептичний синдром; синдром зовнішньосекреторної недостатності (проявляється мальдігестією, поліфекалією, лієнтереею, гіповітамінозом, анемією, порушенням статевої функції та гіпотонією); ентеропанкреатичний синдром (дисбактеріоз, вторинний ентерит); алергічний синдром (медикаментозна та характерна екзема, риносинусопатія); синдром ендокринних порушень (явища гіперінсулінізму з клінікою гіпоглікемічних станів або панкреатогенний ЦД).

Відомо, що панкреатичні ферменти виділяються для кожної порції хімусу. Загальне фізіологічне постпрандіальне надходження панкреатичних ферментів складає: ліпази 360 000-720 000 ОД, амілази 90 000 ОД, трипсину 27 000-90 000 ОД. ПЗ може виділяти до 2 млн ОД ліпази на добу. Зазвичай пацієнти озвучують наступні скарги при порушенні травлення на тлі ХП: важкість у шлунку, дискомфорт після прийому їжі, метеоризм, здуття, порушення дефекації (часті позиви, рідкий кал). При тяжких формах недостатності ПЗ може спостерігатися втрата маси тіла, нудота, періодичне блювання, стеаторея, підвищена ламкість кісток, ураження серцево-судинної та нервової систем через недостатнє засвоєння вітамінів і мікроелементів.

Не лише ХП може призводити до функціональної недостатності роботи ПЗ. Серед панкреатичних причин виділяють: ХП, гострий панкреатит, аутоімунний панкреатит, рак ПЗ, доброякісні новоутворення ПЗ, муковісцидоз, синдром Швахмана – Даймонда.

До позапанкреатичних причин, що сприяють розвитку ендокринної та екзокринної недостатності ПЗ, відносять: ЦД, виразковий коліт, целіакію, синдром Шегрена, вікові зміни, куріння, оперативні втручання на шлунку і стравоході, терапію аналогами соматостатину, запальні захворювання слизових шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК).

Клінічне виявлення ферментної недостатності встановлюється при наявності 2 з 3 наступних діагностичних ознак: симптоми мальдігестії/мальабсорбції, нутритивні маркери порушення всмоктування та засвоєння мікроелементів і вітамінів, рівень еластази-1, С-13-тест або коефіцієнт абсорбції жиру у разі доступності.

Основні підходи до ведення пацієнтів із функціональною недостатністю ПЗ мають базуватися на вищезазначених клінічних критеріях. Це нормалізація харчування щодо вмісту основних нутрієнтів, білків, жирів і вуглеводів, проведення адекватної замісної терапії.

Згідно з Наказом МОЗ України 1204 від 04.07.2023 року «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит», призначення препаратів ферментів при порушенні екзокринної функції ПЗ можна звести до схеми, наведеної у таблиці.

Вищезазначені причини функціональної недостатності виділення травних ферментів включають зумовлені також значною кількістю позапанкреатичних факторів, серед яких запальні захворювання шлунка та ДПК мають найбільше значення, тому що зустрічаються найчастіше. Тривалий перебіг хронічного гастродуоденіту, виразкової хвороби шлунка і ДПК, запалення слизової тонкої кишки призводять до атрофії функціонально активної тканини ПЗ, порушення умов активації та денатурації панкреатичних ферментів, що проявляється вторинною ферментною недостатністю. І якщо гострий панкреатит, зазвичай, піддається комплексній стаціонарній/амбулаторній терапії, а при ХП проводиться замісна терапія, то порушення цілісності слизових оболонок ШКТ і, як наслідок, персистуючі запальні процеси безпосередньо впливають на діяльність ПЗ, що провокує розвиток «порочного кола»: постійний прийом замісної терапії, покращення травлення, загострення хронічного запального процесу слизової ШКТ внаслідок розширення дієтичних обмежень, погіршення функціональної активності ПЗ. Тому комплексна терапія ХП і регенерація слизових оболонок при хронічному гастродуоденіті, запальних захворюваннях кишечника як з метою попередження загострення, так і з метою покращення засвоєння мікронутрієнтів,

вітамінів і мінералів, ефективно допоможе досягти нормалізації функції ШКТ, ефективного відновлення функцій ПЗ, так і зменшення частоти виникнення больового синдрому.

У клінічній практиці зафіксовано, що більше половини випадків гастродуоденітів може ускладнюватися ферментною недостатністю. При запальних захворюваннях, зокрема ДПК, відбувається зміщення рівня рН, що призводить до інактивації або прискореного розщеплення ферментів ПЗ і погіршує процес травлення. Натомість самостійно запальний процес у слизових призводить до порушення вироблення секретину і холецистокініну, що проявляється зниженням синтезу ферментів. Тому для ефективного відновлення слизових шлунка і ШКТ успішно застосовується препарат **Мукоза композитум** компанії HEEL. Засіб в ін'єкційній формі успішно пригнічує запалення слизових ШКТ, відновлює їх структуру, нормалізує всмоктування нутрієнтів, покращує процес травлення і збереження імунної функції ШКТ. Прийом препарату як у складі комплексної терапії, так і окремо сприяє нормалізації мікрофлори кишечника, проявляє дезінтоксикаційну, спазмолітичну, секретомоторну та протизапальну дію. Такий широкий спектр терапевтичного впливу препарату надає завдяки оптимальному поєднанню індивідуальних властивостей 36 потенційованих компонентів, що входять до його складу. Етапи впливу препарату **Мукоза композитум** можна відслідковувати на двох фазах: I фаза – відновлення структури і функцій слизових, II фаза – відновлення регуляторного балансу слизових і їх функцій.

До складу препарату **Мукоза композитум** також входить витяжка з ПЗ, що додатково покращує прогноз лікування при поєднаних захворюваннях ШКТ. Розчин застосовують внутрішньом'язово,

підшкірно, внутрішньоскірно, у разі необхідності – внутрішньовенно у формі ін'єкції 1-3 рази на тиждень залежно від стану пацієнта, що специфічно стимулює роботу ПЗ, прискорює регенерацію слизових при запаленні різних типів і локалізації, у тому числі ШКТ із виразковими дефектами, не викликаючи розвиток дисбактеріозу, що часто спостерігається при класичній терапії виразкової хвороби.

У лікуванні панкреатичної недостатності, згідно з уніфікованим протоколом, важливе місце посідає ферментозамісна терапія. Успішність цієї терапії забезпечується повноцінним функціонуванням пристінкового травлення і цілісністю слизової ШКТ. У хворих на панкреатит завжди спостерігається порушення пристінкового травлення різного ступеню вираженості і пошкодження слизової травного каналу. Комплексний препарат **Мукоза композитум** чинить регенеруючу, імуномодулювальну, протизапальну, дезінтоксикаційну, муколітичну, секретомоторну дію та оптимізує процес регенерації всіх слизових організму. На рівні ШКТ **Мукоза композитум** забезпечує повноцінне функціонування II фази пристінкового травлення, відновлює слизову, що дозволяє комплексно вирішувати питання менеджменту синдрому мальдігестії.

Підготувала Катерина Пашинська



Таблиця. Протокольний стандарт призначення ферментозамісної терапії				
	Діагнози	Симптоми	Стартова доза на основний прийом їжі	Тривалість застосування
Первинна недостатність ПЗ	ХП, муковісцидоз, панкреатотомія, пухлинне руйнування голівки ПЗ	Часті рідкі випорожнення, стеаторея, зниження маси тіла	40 000-50 000 ОД (на добу не менше 150 тис. ОД)	Постійно
Вторинна недостатність ПЗ	Жовчокам'яна хвороба, хронічний холецистит, хронічний гастродуоденіт, синдром надмірного бактеріального росту, виразкова хвороба ДПК, синдром подразненого кишечника тощо	Симптоми диспепсії, стеаторея періодично, незначне зниження маси тіла	25 000-40 000 ОД (на добу не менше 100 тис. ОД)	На час лікування основного захворювання

МУКОЗА КОМПЗИТУМ

Лікарський засіб

Дія

- Регенеруюча
- Імуномодулююча
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна
- Муколітична
- Секретомоторна

Показання

Запальні та ерозивно-виразкові процеси слизових оболонок

- шлунково-кишкового тракту
- сечостатевої шляхів
- верхніх і нижніх дихальних шляхів

Дисбіоз кишечника

Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб та повний перелік окремих побічних реакцій знайдено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Мукоза композитум, розчин для ін'єкції. РП. UA/2946/01/01 від 02.07.2020. **Склад.** Діючі речовини: Argentum nitricum D6, Alropra bella-forma D10, Camothus americanus D4, Cephaelis ipecacuanha D8, Colibacillum Nosode D20, Hydrastis canadensis D4, Kalium bichromicum D8, Xerostrum D10, Lachesis D10, Mandragora radix siccata D10, Mandragora cundurango D6, Momordica balsamina D6, Mucosa coli suli D8, Mucosa ductus choledochi suli D6, Mucosa duodeni suli D8, Mucosa jejuni suli D8, Mucosa jejunalis suli D8, Mucosa metajuni suli D8, Mucosa oesophagi suli D8, Mucosa oris suli D6, Mucosa pyloridis suli D8, Mucosa pylori malle D8, Mucosa recti suli D8, Mucosa vesicae felleae suli D8, Mucosa vesicae seminalis suli D8, Natrium diethylsulfocarbolicum D8, Oxalis acetosella D6, Parthenociss suli D10, Phosphorus D8, Pylastilla griseola D6, Serratia agalactiae D6, Strychnos nuxvomica D13, Sulfur D8, Ventriculus suli D8, Veratrum album D4; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Протипоказання:** Перший триместр вагітності. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Інтервалістериль до тваринного білка. **Побічні реакції.** У поєднанні випадках можливі алергічні реакції, зміни у місці введення.

Виробник: «Біологія Хайнрихт» Хельм ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Маєт захищеною Законом ЧСР УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ від 22.02.2024 р.



Удосконалення моделі інтернатури у 2024 році: проєкт змін

Команда Міністерства охорони здоров'я розробила проєкт змін до чинного Положення про інтернатуру, що спрямовані на комплексне вдосконалення чинної моделі, і запрошує долучитися до громадського обговорення. Йдеться, зокрема, про удосконалення організації розподілу і зарахування в інтернатуру, якості практичної частини підготовки в інтернатурі, покращення кадрового забезпечення сфери охорони здоров'я, адже ми отримуємо зворотній зв'язок від лікарів, студентів та викладачів і бачимо наявні проблеми чинної моделі.

Так, нове положення збільшує кількість медзакладів, в яких може здійснюватися працевлаштування і практична підготовка інтернів. Заклади охорони здоров'я комунальної та державної форм власності, які є надавачами медпослуг за програмою медичних гарантій та в яких є посади лікарів-інтернів, матимуть підтримку від Національної служби здоров'я України. Для цього їм потрібно буде підписати з НСЗУ договір за пакетом «Забезпечення кадрового потенціалу системи охорони здоров'я шляхом організації надання медичної допомоги із залученням лікарів-інтернів».

Лікар-спеціаліст, який закінчив програму підготовки в інтернатурі коштом державного бюджету, буде забезпечуватися робочим місцем за спеціальністю у закладі охорони здоров'я, до якого його було розподілено за результатами рейтингового розподілу (як він відбуватиметься у 2024 році, читайте далі). Якщо такої можливості немає, департамент охорони здоров'я місцевої держадміністрації буде зобов'язаний забезпечити вакантну посаду для цього лікаря-спеціаліста в іншому закладі охорони здоров'я.

Яким буде алгоритм рейтингового розподілу у 2024 році?

- У лютому МОЗ інформує департаменти охорони здоров'я про планову кількість вакантних посад лікарів-інтернів.
- Упродовж березня департаменти охорони здоров'я надають МОЗ інформацію щодо кадрових потреб медзакладів області й вакантних посад лікарів-інтернів.
- У травні МОЗ доводить до закладів вищої медичної освіти інформацію щодо вакантних посад лікарів-інтернів за спеціальностями у медзакладах в областях, на які можна буде розподіляти випускників.
- Рейтинговий розподіл в інтернатуру проводить комісія закладу вищої освіти для випускників, які навчалися за державним замовленням та коштом фізичних (юридичних) осіб.
- Випускники, які навчалися за держзамовленням і відмовилися від отриманих пропозицій, мають право вступити в інтернатуру наступного року на умовах, передбачених Положенням про інтернатуру. Випускники, які навчалися коштом фізичних (юридичних) осіб і відмовилися від отриманих пропозицій, самостійно обирають місце проходження інтернатури.
- Заяви іноземців та осіб без громадянства приймають до участі у рейтинговому розподілі на місця для підготовки в інтернатурі коштом фізичних (юридичних) осіб. Обов'язкова умова – державний сертифікат про рівень володіння українською мовою не нижче середнього рівня першого ступеня, що видається Національною комісією зі стандартів державної мови.
- Згідно з проєктом змін демобілізовані військовослужбовці-випускники закладів вищої освіти мають право проходити підготовку в інтернатурі коштом державного бюджету за умови наявності вільних місць державного замовлення.

Які суб'єкти здійснюють зарахування до інтернатури?

- Департамент охорони здоров'я – у разі проходження практичної частини підготовки в інтернатурі у закладі охорони здоров'я комунальної форми власності. Зарахування здійснюють на посади лікарів-інтернів.
- Керівник закладу вищої освіти (ЗВО) – у разі проходження інтерном підготовки в інтернатурі коштом фізичних (юридичних осіб).
- Керівники закладів охорони здоров'я державної форми власності, що належать до сфери управління відомств, у разі влаштування випускника на посаду лікаря-інтерна.

Проєкт змін передбачає, що якщо лікар-інтерн не може здобути повного переліку компетентностей, передбачених програмою підготовки в інтернатурі, у закладі охорони здоров'я, до якого його розподілено, керівник такого медзакладу зобов'язаний спільно з куратором інтернатури в ЗВО забезпечити визначення та відрядження интерна до іншого закладу охорони здоров'я.

Тривалість відрядження протягом одного навчального року не може перевищувати 30% часу, передбаченого на практичну частину підготовки в інтернатурі у навчальному році.

На час такого відрядження за лікарем-інтерном гарантовано зберігається посада за основним місцем роботи. Фінансування підготовки в інтернатурі коштом державного бюджету у цей час здійснюється за основним місцем роботи.

Передбачено також включення нового розділу до Положення про інтернатуру, в якому визначено особливості приймання на навчання та організації підготовки іноземців та осіб без громадянства за програмою первинної спеціалізації «Загальна лікарська практика». Серед них наступні.

- Прийом на навчання здійснюється на підставі заяви випускника до закладу вищої освіти без участі в рейтинговому розподілі випускників в інтернатуру.
- Студенти мають право на проходження підготовки як українською, так і англійською мовами.
- Кураторами здобувачів освіти можуть бути науково-педагогічні працівники клінічних кафедр закладів вищої освіти, які володіють англійською мовою на рівні не нижче В2 і надають медичну допомогу пацієнтам в закладах охорони здоров'я, що є клінічними базами кафедр закладів вищої освіти.
- Тривалість підготовки за програмою спеціалізації становить 1 рік.

Запрошуємо долучитися до громадського обговорення і разом змінити на краще українську медичну освіту.

За матеріалами <https://moz.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
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії 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»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

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 chaplyzhenko@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: березень 2024 р.

Замовлення № 0142.

Наклад 12 750 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірності 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.

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Роль порушень маркерів запалення, оксидантно-протиоксидантного, протеїназно-інгібіторного гомеостазу, показників холестеринового обміну при остеоартрозі у поєднанні з метаболічним синдромом	
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк	4-6
«Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід у комбінованому лікуванні раку шлунка і підшлункової залози	
Н.А. Володько, О.О. Ковальов, Н. Убога та ін.	10-11
Дієта для покращення репродуктивного здоров'я	
В.В. Шахбазова	15

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Синдром подразненого кишечника: перехресні розлади, патофізіологія та сучасні стратегії лікування	3
Біорегуляційна корекція синдрому функціональної недостатності підшлункової залози	
Л.С. Бабінець	7
Маастрихтський консенсус VI щодо лікування інфекції <i>Helicobacter pylori</i> : фокус на стандартну потрійну терапію	16-17
Гепатоцелюлярна карцинома Стандарт медичної допомоги	18-22

ГЕПАТОЛОГІЯ

Можливості терапевтичної корекції метаболічноасоційованої жирової хвороби печінки: фокус на комбінацію адеметіоніну та глутатіону	
А.Е. Дорофєєв	13

НОВИНИ МОЗ

Вірусні гепатити і рак:
як пов'язані і як запобігти

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – найпоширеніший тип первинного раку печінки (85-90%) і на сьогодні є найчастішою причиною смерті людей із вірусним гепатитом (ВГ) В і С. За даними ВООЗ, ГЦК – третя найпоширеніша причина смертності від раку в усьому світі (830 тис. випадків щорічно).

Це злоякісне новоутворення формується в печінці. Найчастішою причиною раку печінки є цироз, який виникає через інфікування людини ВГ В чи С, зловживання алкоголем, впливу токсичних речовин на організм тощо.

Водночас, за даними ВООЗ, близько 350 млн людей в усьому світі живуть із хронічними вірусними гепатитами, а щороку фіксується приблизно 3 млн нових випадків інфікування. Проте більшість людей навіть не здогадується про свій статус, оскільки перебіг ВГ може тривалий час бути безсимптомним, а симптоми можуть проявитися лише на пізніх стадіях.

Наразі Україна централізовано закуповує швидкі діагностичні тести для виявлення ВГ В і С. Завдяки цьому пройти тестування можна у свого сімейного лікаря і вже за 15 хвилин дізнатися результат.

Запобігти ускладненням від ВГ можна завдяки вакцинації та лікуванню ВГ новими препаратами прямої противірусної дії, ефективність якого становить 95%.

Тестування на ВГ, вакцинація проти ВГ та доступ до сучасних препаратів – це ефективні заходи для виявлення та запобігання ГЦК. А вчасно діагностований та вчасно пролікований гепатит – ключовий підхід до зниження ризику розвитку ГЦК та збереження здоров'я печінки.

Центр громадського здоров'я також наголошує, що зловживання алкоголем може впливати на розвиток різних типів раку. Зокрема, й надмірне вживання алкоголю пов'язане з удвічі вищим ризиком розвитку двох типів раку печінки (ГЦК та внутрішньопечінкової холангіокарциноми). Дослідження свідчать, що навіть невеликі дози алкоголю є шкідливими, оскільки печінка може виробляти токсичні речовини з алкоголю ще до розвитку цирозу, що може сприяти розвитку раку печінки.

Нагадаємо, 4 лютого – Всесвітній день боротьби з раком. Його мета – привернути увагу суспільства до проблеми раку, підвищити обізнаність щодо його профілактики та лікування.

За матеріалами <https://www.phc.org.ua/>

Галицькі Експозиції 2024

Львівський медичний форум

21-23 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України;
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА;
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРНЕРИ ФОРУМУ:

інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО** АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

«Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід у комбінованому лікуванні раку шлунка і підшлункової залози



Рак шлунка (РШ) посідає 5-те місце у світі за поширеністю серед злоякісних пухлин. Останнім часом спостерігається зміна частоти уражень різних анатомічних ділянок шлунка: зменшується захворюваність на рак дистального відділу, але зростає захворюваність на рак кардії та шлунково-стравохідного з'єднання, особливо у молодих пацієнтів. Незважаючи на те що рак підшлункової залози становить лише 3,1% від усіх злоякісних пухлин, він є 4-ю за частотою причиною смерті від раку. Результати клінічних досліджень останніх 10 років дали змогу змінити стратегії лікування. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід у комбінованому лікуванні раку шлунка і підшлункової залози», що відбулася у Львові, стала одним із заходів, спрямованих на покращення результатів діагностики і лікування зазначених видів патології.



Відкрила читання доповіддю «Анатолій Іванович Гнатишак — засновник пост-модерної школи онкології» **завідувачка кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Наталя Антонівна Володько:**

— Дослідники Львівської наукової школи онкології шукають її витoki в науковому спадку професора Гаврила Парфентійовича Ковтуновича, постать якого заслуговує окремої конференції. Він народився на Чернігівщині, пройшов складний шлях від фельдшера, студента Київського медичного інституту до вихованця Київської хірургічної школи. Абдомінальна хірургія та хірургія гепатобіліарної зони завжди були предметом його великої цікавості, і врешті 5 глав монографії професора М.М. Петрова (керівника його докторської дисертації) були написані Г.П. Ковтуновичем. У 1945 році він розпочав свою діяльність у Львівському державному медичному інституті, де створив кафедру пропедевтичної хірургії. Львівський період життя і діяльності Г.П. Ковтуновича виявився найбільш плідним. Вчений започаткував свою онкологічну школу, підготував велику групу талановитих хірургів, серед яких був і Анатолій Іванович Гнатишак.

Саме професор А.І. Гнатишак став спадкоємцем і очолив кафедру хірургії в 1960 році та вже через 6 років створив першу в СРСР кафедру онкології. Вчений виконав низку оригінальних наукових досліджень в онкології, поєднав клінічну базу з науковими дослідженнями, створюючи потужну наукову школу. У полі зору професора А.І. Гнатишака була не лише медицина, на тлі активної громадянської позиції його цікавили філософські витoki медицини, психологія, психоаналіз, мистецтво, етика як загальна наука та, зокрема, питання деонтології й лікарської етики.

Приймаючи рішення про створення нової кафедри, Анатолій Іванович базувався на положеннях, що онкологія і хірургія не тотожні речі. Онкологія — це мультидисциплінарна галузь, яка об'єднує широкі напрями медицини: радіологію, хіміотерапію та фундаментальні науки. Такі погляди привели вченого до ідеї індивідуалізації лікування онкологічних хворих, розвитку якої є сучасна концепція персоналізованої терапії.

Підхід А.І. Гнатишака був значно ширшим: він ставив питання про першопричину явищ, про рушійну силу Всесвіту, що привело його до захоплення філософією, теологією, а з іншого боку — фундаментальною наукою генетикою. У 1996 році А.І. Гнатишак писав: «Будучи онкологом, я все життя займався генетикою, хоча не мав права вивчати питання генетики лише з точки зору онкології, тому прагнув пізнати її ширше і глибше. Способи ліквідації генетичних порушень можна зарахувати до найсміливіших намагань людини втрутитися у «свята свя-тих» творіння Природи».

Способи, якими людина намагається репарувати хворий геном, вчений поділяв на 3 групи:

- використання природних механізмів репарації, закладених у самому геномі;
- використання живих компонентів та інших організмів;
- конструкція штучного гена людини.

У поглядах вченого переплелися наука, філософія і теологія. Аналізуючи з математичною точністю можливість еволюції людського геному і зіставляючи їх із часом існування планети Земля, вчений приходив до висновку, що виникнення життя — не результат випадкових мутацій, а цілеспрямований творчий процес. У молекулі ДНК 5 хімічних сполук здатні забезпечити всю морфологію та функції живих організмів, включаючи людину з її головним мозком, який дозволяє думати, досліджувати природні і надприродні процеси.

Паралельно Анатолій Іванович займав активну громадянську позицію. Його слова тісно переплітаються з реаліями сьогодення: «Це одна із великих трагедій людства, що некомпетентні і патологічно амбітні його псевдолідери намагаються дати оцінку тим проблемам, зрозуміти суть яких за рівнем своїх знань і масштабами мислення вони неспроможні. Менш або більш усвідомлений комплекс неповноцінності штовхає таких людей

до руйнівного впливу на розвиток цивілізації взагалі. Хто цього не розуміє, той не може з'ясувати причини морального й інтелектуального падіння суспільства...» (А.І. Гнатишак, 1996).

Духовний спадок вченого був спрямований на розвиток постмодерної школи онкології, основними особливостями якої є:

- створення широкої мережі спеціалістів-одномумців;
- широкий погляд на проблему (науковий, практичний, філософський, культурологічний);
- навчальні інвестиції в майбутнє.

Оскільки така школа була створена у Львові, ми називаємо її львівською, хоча до неї належать спеціалісти, які живуть і працюють за межами Львова й України. Ми, кафедра й онкоцентр як одне ціле, намагаємося плекати традицію Львівської наукової школи онкології.



Доповідь «Профілактика і скринінг раку шлунка» представив **завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики Запорізького державного медико-фармакологічного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов:**

— Оскільки нещодавно була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини, розпочну доповідь із цитати Альфреда Нобеля: «Занепокоєння — найгірша отрута для шлунка». Через

подібні погляди все ХХ століття виразку і гастрит лікували неврологі. У 1926 році Нобелівську премію за найбільший внесок в експериментальну медицину отримав Йоханнес Андреас Фібігер, який дійшов висновку, що РШ — це інфекційна хвороба, яку спричиняє особливий вид круглих черв'яків *Spiroptera carcinoma*. Згодом ця теорія була визнана хибною, і присудження премії оголосили «однією з найбільших помилок, допущених Каролінським інститутом». Побоюючись передчасних і недоствірних результатів, Нобелівський комітет не присуджував премію за дослідження в галузі раку протягом 40 років.

Однак РШ все ж таки інфекційна хвороба. У 1899 році професор Краківського (Ягеллонського) університету Валерій Яворський, досліджуючи промивні води шлунка, виявив у них бактерії спіральної форми, які назвав *Vibrio rugula*. Вчений припустив, що ці бактерії можуть відповідати за розвиток виразки шлунка, й опублікував про своє відкриття статтю польською мовою в «Довіднику зі шлункових захворювань». Публікація тривалий час залишалася непоміченою, оскільки превалювала думка, що бактерії не можуть жити в кислому середовищі.

Але спіралеподібна *Vibrio rugula* була бактерією *Helicobacter pylori*, яка мігрувала з Африки близько 60 000 років тому. Вона передається людині з зараженою водою та їжею. В 2005 році лауреатами Нобелівської премії стали Баррі Маршалл і Робін Воррен, які довели: цей мікроорганізм є специфічним патогеном, а не опортуністичною інфекцією, що супроводжує запалення. Дослідження виконано уже в післягенному еру, а канцерогенез РШ за участю *Helicobacter pylori* був описаний колумбійським професором Пелайо Корреа та отримав назву «каскад Корреа». У 2012 році на форумі Американського товариства клінічної онкології П. Корреа вперше представив доповідь «Рак шлунка як інфекційна хвороба».

Helicobacter pylori впливає на слизову оболонку шлунка через індукцію запалення або безпосередньо на епітеліальні клітини, індуюючи синтез білка CagA (через цитотоксинасоційований ген А). Цей бактеріальний білок відіграє активну роль у гастро-канцерогенезі через онкогенні мутації в клітинах слизової оболонки шлунка на тлі атрофічного гастриту, викликаного CagA позитивними штамами *Helicobacter pylori*. На ранній стадії гастриту бактерії за рахунок прямого і непрямого впливу прискорюють атрофічні процеси у слизовій оболонці, а на пізній стадії розвиваються кишкова метаплазія, карцинома *in situ* та інвазивний рак, зумовлені онкогенними мутаціями. Міжнародна агенція з вивчення раку класифікувала бактерію *Helicobacter pylori* як канцероген групи 1А для людини.

Існує ще один біологічний канцероген — вірус Епштейна — Барр (ВЕБ), який виявляють у 5% хворих на аденокарциному

шлунка проксимальних локалізацій. Захворювання частіше розвивається у чоловіків; характерні лимфоїдні інфільтрати в пухлині і відносно сприятливий прогноз.

Питання впливу біологічних канцерогенів є дуже актуальними сьогодні в Україні під час війни, тому що відбувається масове переміщення населення і порушення санітарно-гігієнічних норм. Це призводить до зростання ризику поширення вірусів і бактерій, а саме — *Helicobacter pylori* (РШ), вірусу папіломи людини (рак шийки матки), ВЕБ (рак шлунка, носоглотки і неходжкінські лімфоми). Слід зауважити, що під час війни також збільшується потенційний вплив так званих фізичних канцерогенів: токсичного пилу з умістом азбесту, що потрапляє в повітря при руйнуванні будівель, диму, пилу, дрібних твердих наночастинок, які належать до канцерогенів класу 1А.

За епідеміологічними даними більше половини всіх хворих на РШ проживають у країнах Східної Азії — Японії, Китаї, Кореї, де захворюваність майже в 10 разів перевищує показники США та Євросоюзу. Основними етіологічними чинниками РШ є *Helicobacter pylori*, ВЕБ, вірус гепатиту В, атрофічний гастрит та ахлоргідрія, вживання алкогольних напоїв, куріння, харчові канцерогени, вплив шкідливого виробництва на вугільних і нікелевих шахтах, азбестових рудниках, підприємствах із виробництва гуми і лісоматеріалів. Перенесені операції на шлунку, генетичну схильність і групу крові II(A) також можна вважати факторами підвищеного ризику розвитку РШ.

Стадія атрофічного гастриту, що виявляють майже у 500 млн людей у світі, є критичною точкою каскаду Корреа. У його основі лежить інфекційний механізм, асоційований з *Helicobacter pylori*, та аутоімунний. Захворювання протягом тривалого часу може мати безсимптомний перебіг або супроводжуватися болем в епігастрії, печією, метеоризмом, відрижкою. Слід зазначити, що атрофічний гастрит також є основною причиною дефіциту вітаміну В₁₂, який може призвести до периферичної нейропатії, хвороби Альцгеймера, депресії та деменції. У пацієнтів з атрофічним гастритом наявний підвищений ризик зараження COVID-19 і навіть смерті від коронавірусної хвороби порівняно з загальною популяцією. У масштабних дослідженнях показано тісний зв'язок між атрофічним гастритом, *Helicobacter pylori* та РШ. Частота захворювання залежить від зони ураження ділянок шлунка, наприклад, тотальне ураження слизової шлунка збільшує ризик розвитку раку в 90 разів.

Однак не лише біологічні та фізичні канцерогени спричиняють підвищення ризику розвитку РШ. Становлять загрозу харчові канцерогени, серед яких є ацетальдегід (АА), що синтезується мікробами ротової порожнини після вживання алкогольних напоїв, потрапляє в шлунково-кишковий тракт (ШКТ) із тютюновим димом, алкоголем і різними продуктами харчування. При атрофічному гастриті мікробіота ротової порожнини активно розмножується в слизовій шлунка і синтезує АА зі спирту і цукру. Це призводить до накопичення канцерогену у верхніх і нижніх відділах ШКТ, наслідком чого можуть бути порушення репарації ДНК, зміни хромосом, утворення аддуктів, які викликають пошкодження в онкогенах і генах-супресорах. Злоякісні пухлини, пов'язані з АА, розвиваються в тих анатомічних ділянках, які зазнають його найбільшого впливу: слизовій оболонці ротової порожнини, стравоходу, шлунка, верхніх дихальних шляхів. Ризик підвищується у разі наявності генетичних факторів, що впливають на метаболізм алкоголю й альдегідів, куріння, частого вживання алкогольних напоїв, неналежної гігієни ротової порожнини.

Отже, первинна профілактика РШ — це боротьба з АА. Незважаючи на те що АА активно використовується у харчовій промисловості, необхідні запобіжні заходи, що полягають у визначенні концентрації цієї речовини у продуктах харчування, зміні технології їх виробництва і тим самим усуненні (або значному зниженні) впливу АА на організм людини. На ринку багатьох країн Європи є промислові алкогольні напої та харчові продукти з концентрацією АА нижчою за межу мутагенної безпеки або повністю безканцерогенні.

Відносно скринінгу РШ слід зазначити, що гастроскопія з біопсією не є ефективним методом діагностики атрофічного гастриту, а патологічний діагноз захворювання легкого ступеня, як правило, суб'єктивний. Скринінг РШ за допомогою функціонально-діагностичного тесту «Гастропанель» дозволяє у краплі

крові, взятої з пальця, виявити антитіла до гелікобактерної інфекції, визначити рівень пепсиногенів I, II і гастрину-17. Цей тест є частиною діагностики і стратегії лікування інфекції *Helicobacter pylori* й атрофічного гастриту. Біомаркери тесту дозволяють замінити 80% непотрібних ендоскопій для діагностики й скринінгу передпухлинних захворювань шлунка. Після ерадикації *Helicobacter pylori* захворювання, пов'язані з цією інфекцією, мають тенденцію до зниження.

Генетичний тест на спадковий РШ, асоційований з мутаціями гена *CDH1*, впроваджений і успішно виконується в Україні. При виявленні патологічної мутації потрібно робити профілактичну гастректомію. Заходи з профілактики спадкового РШ включають генетичне консультування та тестування на наявність мутації *CDH1* у молодих пацієнтів із персеподібноклітинним дифузним РШ, якщо родичі хворіли на РШ. За наявності мутації *CDH1* може розглядатися профілактична гастректомія у молодому віці, а після процедури рекомендоване спостереження.

Таким чином, слід наполягати на аналізі вмісту АА в алкогільних напоях і харчових продуктах, рекомендувати зміни технологій, що забезпечують зниження вмісту канцерогенів у продуктах харчування (первинна профілактика РШ). Найкращою стратегією профілактики РШ є ерадикація *Helicobacter pylori*. Однак слід враховувати, що навіть успішна антибіотикотерапія не дає змоги виликати атрофічний гастрит.

Перспективним напрямом може бути імунізація проти *Helicobacter pylori*, роботи над створенням вакцин уже проводяться. Слід також продовжити пошук інших бактерій шлункового мікробіому, що можуть відігравати важливу роль у розвитку атрофічного гастриту і РШ.



Про сучасні досягнення системної терапії в лікуванні пухлин верхніх відділів ШКТ розповіла керівниця відділення дослідження і розвитку лікування раку, доцент кафедри медицини Університету Вісконсину (Медисон, США), доктор медицини **Наталія Убога**. Основні акценти доповідки зробила на огляді ранніх стадій захворювання, лікування прогресуючої/метастатичної хвороби, езофагогастральної карциноми Her2- та Her2+, а також нових біомаркерів і стратегій терапії:

— При виборі стратегії лікування слід враховувати анатомічну і молекулярну гетерогенність верхніх відділів ШКТ, яка зумовлює вибір біомаркерів залежно від типу мутації. На сьогодні ми тестуємо PD-L1, Her2 і мікросателітний статус. При тестуванні PD-L1 у пухлинах верхніх відділів ШКТ необхідно враховувати, що ми не бачимо вираженої експресії PD-L1 позитивними клітинами пухлин. Тому виконується комбінована позитивна оцінка, яка враховує кількість позитивних пухлинних клітин, лімфоцитів і макрофагів, тобто клітин мікрооточення пухлини.

Розглядаючи підхід до лікування ранніх стадій раку верхніх відділів ШКТ, слід враховувати, що хірургічної резекції недостатньо через високу частоту рецидивів. Необхідні мульти-модальні підходи, що включають хіміопроменевою терапію та езофагектомію при пухлинах стравоходу і стравохідно-шлункового з'єднання (СШЗ), а також періопераційну терапію при РШ.

Ад'ювантна імунотерапія схвалена після хіміопроменевої терапії та резекції пухлин стравоходу відповідно до результатів дослідження CheckMate 577, які підтвердили переваги застосування ніволумабу в ад'ювантному режимі у хворих на рак стравоходу. Результати тривалішого спостереження показали, що використання ніволумабу сприяло подовженню безрецидивної виживаності, медіана якої складала 22,4 міс, порівняно з плацебо (11,8 міс). У травні 2021 року Управління за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило ад'ювантне лікування ніволумабом протягом одного року для пацієнтів із залишковою хворобою після хіміопроменевої терапії та резекції.

Дослідження імунотерапії при ранніх стадіях раку верхніх відділів ШКТ тривають, вони мають на меті отримати відповідь про доцільність її додавання до хіміотерапії (ХТ) у пацієнтів із РШ і СШЗ. У дослідження III фази ATTRACTION-5 включено близько 700 пацієнтів, які були рандомізовані після резекції й отримували ад'ювантну терапію ніволумабом. Однак не виявлено впливу цього препарату на безрецидивну виживаність.

У глобальному багаточетровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази KEYNOTE-585 оцінюють ефективність і безпеку використання пембролізумабу + ХТ порівняно з плацебо + ХТ як неоад'ювантного/ад'ювантного лікування локалізованого аденокарциноми шлунка або СШЗ. Результати проміжного аналізу, проведеного незалежним комітетом з моніторингу даних, показали, що дослідження досягло однієї з основних кінцевих точок, значно зменшилася частка залишкової патології та досягнуто статистично значущого покращення повної патогістологічної відповіді порівняно з ХТ. Однак безрецидивна виживаність у групі пембролізумабу не була статистично значущою.

Підхід до лікування пацієнтів із мікросателітною нестабільністю (МСН) або мутаційним навантаженням пухлини (МНП) дещо відрізняється. Під час лікування хворих, яких можна включити до однієї з трьох популяцій (із високим МНП, із високою МСН і позитивних за PD-L1), у всіх пацієнтів завдяки імунотерапії спостерігалася поліпшення рівня відповіді і збільшення виживаності без прогресування. Однак залишаються відкритими питання: чи можна у таких пацієнтів не застосовувати ХТ

у 1-й лінії терапії прогресуючого захворювання або відмовитися від ХТ, променевої терапії та/або хірургічного втручання при лікуванні ранньої стадії хвороби? Відповіді на них ми повинні отримати в процесі клінічних досліджень.

При імунотерапії гастроєзофагеальної аденокарциноми з негативним статусом Her2- ніволумабу застосовували в комбінації з ХТ у 1-й лінії лікування в порівнянні з ХТ (CheckMate 649). За результатами спостереження протягом 36 міс загальна виживаність складала 21% і була вищою у пацієнтів із рівнем експресії пухлинами PD-L1 ≥ 5 . Застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ (бажано з дисплатином) забезпечувало кращі результати при рівні експресії PD-L1 ≥ 10 .

Частота аденокарциноми верхніх відділів ШКТ зі статусом Her2+ складає 15-20%, тому тест на Her2 показаний при неоперабельних, рецидивуючих пухлинах або наявності метастатичного ураження. Слід зауважити, що одночасні зміни в інших сигнальних каскадах і зміни експресії з негативним статусом Her2 можуть вплинути на варіанти терапії.

Результати рандомізованого клінічного дослідження III фази KEYNOTE-811, в якому оцінювали ефективність включення при Her2+ РШ пембролізумабу до схеми лікування трастузумаб + ХТ на основі препаратів платини, були обнадійливими. На підставі отриманих даних пембролізумабу був схвалений FDA. Рекомендовано застосовувати його у складі схеми пембролізумаб + трастузумаб + препарат платини. Ця схема показана у 1-й лінії терапії місцево-поширеної неоперабельної або метастатичної HER2+ аденокарциноми шлунка чи СШЗ. Імовірність виживаності підвищується при вищому коефіцієнті ампліфікації та більшому рівні експресії клітин Her2, однак вона може втрачатися після застосування трастузумабу, що також впливає на кінцевий результат.

Таким чином, встановленими біомаркерами раку верхніх відділів ШКТ є PD-L1, МСН, МНП, тому вибір терапії на підставі визначення останніх покращує її ефективність. Проводяться клінічні дослідження нових агентів і біомаркерів.

На основі профілів ефективності і токсичності необхідно виділяти пріоритети комбінацій лікарських засобів та їх послідовність для досягнення вищої ефективності терапії.



Доповідь «Спадковий фактор у канцерогенезі раку шлунка і підшлункової залози» представила професор відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» (м. Львів), доктор медичних наук **Наталія Іванівна Кічера**:

— Досягнення в галузі молекулярної біології останніх десятиліть зумовили значний вплив на розуміння природи ініціалізації та прогресування злоякісних новоутворень. Вивчення генетичних дефектів може бути важливим для кращого розуміння зв'язку генотипу і фенотипу в сім'ях хворих на РШ.

Приблизно від 1 до 3% випадків РШ є спадковими, 40% випадків зумовлені мутацією в гені *CDH1*, що призводить до підвищення ризику розвитку як дифузного РШ, так і лобулярного раку грудної залози. У чоловіків — носіїв мутації гена *CDH1* до 80 років ризик виникнення РШ становить 70%, у жінок — 56%. Ризик розвитку раку грудної залози у жінок — носіїв мутації *CDH1* — становить приблизно 40%.

Ген *CDH1* розташований на 16-й хромосомі в ділянці 16q22 і кодує білок E-кадгерин. Зниження його експресії часто корелює з несприятливим прогнозом при карциномі внаслідок високого інвазивного потенціалу. Виявлення генетичних порушень, які лежать в основі росту пухлин, дозволяє ідентифікувати специфічні молекулярні маркери і розробляти на їх основі тести ранньої діагностики пухлин, що особливо актуально для сімей із високим ризиком розвитку раку.

За результатами популяційного дослідження, виконаного в Китаї, на основі даних секвенування 153 пацієнтів із РШ ідентифіковано 35 мутацій генів. Найпоширенішими були мутації 5 генів: *TP53* (59%, переважно у чоловіків), *DRD2* (14%), *CDH1* (14%), *AKAP9* (15%), *ATM* (12%). Доказами генетичної схильності до РШ є дані епідеміологічних досліджень та описи випадків сімейного РШ. Систематичний метод «випадок — контроль» і когортний аналіз пацієнтів із РШ продемонстрували, що ризик РШ у родичів першого ступеня спорідненості збільшується у 2-3 рази.

Нашим колективом за допомогою клініко-генеалогічного аналізу досліджено частку захворювань на РШ у 192 родинах, що мали дітей із гострою лейкемією. Встановлено, що в цій групі частота РШ (28 сімей; 14,6%; від 1 до 4 випадків РШ на сім'ю) достовірно перевищувала таку в контрольній групі зі 192 родин, що мають практично здорових дітей відповідного віку і статі (19 сімей; 9,9%; 1-2 випадки на сім'ю). Всі випадки РШ визначено у родичів другого-третього ступеня спорідненості з пробандом, траплялися у чоловіків у 1,5 разу частіше, ніж у жінок. В обох групах серед родичів другого-третього ступеня спорідненості із РШ не виявлено достовірної різниці щодо віку початку хвороби.

У контексті злоякісних новоутворень ШКТ, особливо при раку підшлункової залози, все більше привертають увагу носії мутацій генів *BRCA1/2*, які кодують білки, що задіяні в репарації ДНК. Також у носіїв мутацій генів *BRCA1/2* ризик раку грудної залози дорівнює 50-80%, а ризик раку яєчника — 40%. Середній вік захворювання на рак грудної залози у носіїв мутації гена *BRCA1* становить приблизно 40 років. При раку підшлункової залози (протокова аденокарцинома) найчастіше

визначаються зміни в генах *KRAS* (77-96%), *TP53* (55-63%) *SWI/SNF* (35%) *SMAD4* (24-50%). Тому розширене тестування може покращити стратифікацію ризику і вчасно виявити осіб із злоякісною пухлиною при обтяженому сімейному анамнезі.

При медико-генетичному тестуванні ідентифікуються гени осіб, схильних до сімейного раку, що є важливим кроком для профілактики і лікування пробандів і їхніх родичів. Слід зауважити, що носії патогенних мутацій не завжди можуть хворіти на рак шлунка чи підшлункової залози. Оцінка генетичного ризику раку може бути потужним інструментом для виявлення варіантів патогенних генів у сім'ях, щоб допомогти зрозуміти, хто серед родичів має високий ризик виникнення раку шлунка або підшлункової залози. На сьогодні таким інструментом є комплексна NGS — панель MyGene, яка включає 37 генів для скринінгу щодо спадкової схильності до розвитку раку грудної залози, яєчника, передміхурової, підшлункової залози. Окрім того, до складу панелі MyGene включені біомаркери для визначення синдромів хромосомної нестабільності: синдромів Ніймегена, Луї — Бар, Блума, анемії Фанконі. Це група рідкісних хвороб з аутосомно-рецесивним типом успадкування, спільними ознаками яких є феномен підвищеної ламкості хромосом, комбінований імунodefіцит, підвищена чутливість до іонізуючого випромінювання і високий ризик розвитку онкологічної патології.

На завершення доповіді хочу сказати: сьогодні в Україні ми повинні поширювати культуру життя на противагу культурі смерті, проявом якої є еваназія, аборт, смертна кара, геноцид, війна...



Про ендобіліарне стентування у паліативному лікуванні пацієнтів з обтураційною жовтяницею онкологічного генезу розповів професор кафедри хірургії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук **Василь Іванович Коломійцев**:

— Ендоскопічна декомпресія жовчних проток шляхом ендобіліарного стентування набула широкого застосування завдяки мінімальній інвазивності і незначній травматичності у хворих із механічною жовтяницею, особливо на ґрунті обструкції біліарної системи пухлинним процесом. Як правило, показаннями у таких пацієнтів є гепаторенальний синдром, тобто розвивається біліарна гіпертензія, що призводить до порушення функції печінки і супроводжується порушенням ниркового кровотоку з розвитком енцефалопатії.

Ендобіліарне стентування пройшло свій еволюційний шлях: спочатку використовувалися ангіографічні катетери, потім — пластикові стенти, зараз широко застосовуються саморозширювальні металеві стенти (SEMS), які відрізняються діаметром, матеріалом і покриттям (покрите і непокрите).

Згідно з клінічними рекомендаціями щодо стентування Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE), не рекомендується передопераційне дренування жовчних шляхів у пацієнтів із раком позапечінкових жовчних шляхів. Однак показане використання SEMS для дренування позапечінкових жовчних шляхів перед плановим хірургічним лікуванням у разі холангіту, відкладання операції, планування неоад'ювантної ХТ. Протягом десятиліть тривали наукові дослідження та дискусії відносно ендобіліарного стентування до хірургічного втручання, наразі ESGE рекомендує для передопераційного дренування застосовувати SEMS діаметром 10 мм.

Перед встановленням стента ESGE рекомендує оцінити резектабельність пухлини за допомогою візуалізаційних досліджень, а біліарний дренаж виконувати ендоскопічно. При невдачі слід використовувати черезшкірне втручання або під контролем ендоскопії.

Для паліативного лікування обструкції позапечінкових жовчних шляхів злоякісного генезу ESGE рекомендує застосовувати SEMS, які мають значну перевагу в тривалості відведення жовчі. При порівнянні покритих SEMS з антирефлюксним клапаном відмічено їх більш тривалу спроможність, ніж звичайних покритих стентів. Обнадійливі результати продемонстрували покриті SEMS із системами захисту від міграції, включаючи розвальцьовані кінці і клапани фіксації. Але у жодному дослідженні не порівнювали ідентичні конструкції стентів із антиміграційною системою чи без неї. Черезшкірне або ендоскопічне застосування радіоактивного стента сприяло довшій тривалості життя пацієнта. Актуальним залишається питання доступності і вартості стентів.

При неспроможності біліарного стента у хворих із пухлинами ESGE рекомендує заміну пластикового стента на SEMS, а при обструкції SEMS — дренування пластиковим стентом або ще одним SEMS. Відсутні ефективні засоби запобігання обструкції пластикових стентів, без особливого успіху ми застосовували жовчогінні препарати, препарати для зменшення літогенності жовчі й антибіотики.

Рекомендації ESGE для профілактики розвитку гострого ятрогенного панкреатиту після втручання включають ректальне введення диклофенаку або індометацину безпосередньо перед процедурою або відразу після її завершення. Профілактичне введення антибіотиків показане лише обмеженому колу пацієнтів — з імуносупресією, очікуваною швидкою обструкцією, хоча введення з антибіотиками контрастної речовини зменшує кількість післяопераційних ускладнень.

Підготувала **Валентина Момот**

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

лікарський гепатит • токсичний гепатит •
• жирова інфільтрація печінки • стеатоз



Таблетки №20

ГЕПАВІСТА

ДЕТОКС

- S- аденозилметіоніну – **400 мг**
- глутатіону – **250 мг**

- » зменшує вираженість клінічних симптомів та патологічних змін в клітинах печінки
- » усуває дефіцит адеметіоніну та глутатіону^{1,2}
- » нормалізує метаболічні процеси у клітинах печінки
- » покращує антиоксидантну здатність клітин
- » сприяє регенерації клітин печінки²
- » нормалізує ліпідний спектр крові²

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
vista.org.ua

Можливості терапевтичної корекції метаболічноасоційованої жирової хвороби печінки: фокус на комбінацію адеметіоніну та глутатіону

Метаболічноасоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є однією з найактуальніших проблем сучасної гепатології та внутрішньої медицини в цілому. Стрімке зростання поширеності ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу в популяції призвело до істотного збільшення кількості хворих на МАЖХП, яка охоплює спектр патологічних станів від неускладненого стеатозу до алкогольної хвороби печінки та цирозу, що розвиваються на тлі надлишкового нагромадження ліпідів у гепатоцитах. Саме на актуальності проблеми МАЖХП у сучасному світі, адже це захворювання спостерігається у кожного четвертого дорослого мешканця планети, акцентував увагу професор кафедри терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Андрій Едуардович Дорофєєв у доповіді «Сучасні можливості надання терапевтичної допомоги пацієнтам із МАЖХП» у рамках II Міжнародної школи «Сучасний лікар: від теорії до практики».

МАЖХП є однією з найпоширеніших патологій гепатобілярної системи. За даними епідеміологічних досліджень, близько 25% дорослого населення планети мають ознаки МАЖХП, а в деяких країнах Південної Америки, США, Канаді та Мексиці цей показник сягає 45% (Е.Е. Powell, 2021; Z.M. Younossi, 2016). Висока медико-соціальна значимість проблеми зумовлена не лише значною поширеністю МАЖХП, але й її тісним взаємозв'язком із компонентами метаболічного синдрому (МС) – ожирінням, ЦД 2 типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією. Доведено, що наявність та прогресування МАЖХП асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та кардіоваскулярною смертністю.

Згідно із сучасними даними, стеатоз печінки спостерігається у 90% хворих з ожирінням (рис.). У 20% цих пацієнтів розвивається стеатогепатит (запальна реакція на тлі надмірного накопичення жиру в клітинах печінки), який протягом 15 років у понад 10% пацієнтів прогресує і призводить до цирозу печінки та може стати причиною летального наслідку. Тому рання діагностика і своєчасне лікування МАЖХП мають критичне значення. Крім того, важливо підкреслити, що МАЖХП може асоціюватися з ураженням інших органів травної системи, зокрема підшлункової залози. Інсулінорезистентність, накопичення ектопічного жиру та ліпопротеїнових частинок здатні індукувати стеатоз панкреатоцитів, що в подальшому може призвести до розвитку панкреатиту або ЦД 2 типу. Особливо несприятливим таким сценарієм є за наявності в пацієнта додаткових факторів ризику (D.M. Torres, 2012; M. Rugivagodom, 2022).

Серед факторів ризику МАЖХП важливу роль відіграють генетичні чинники, зокрема поліморфізми генів, що контролюють продукцію прозапальних цитокінів, лептинову сигналізацію та метаболізм ліпідів. Слід зазначити, що ризик розвитку і прогресування МАЖХП зростає з віком, особливо за наявності інсулінорезистентності. Цікаво, що низька маса тіла при народженні, яка може бути наслідком недостатнього харчування або голодування матері під час вагітності, асоціюється з підвищеним ризиком МАЖХП у дитини у подальшому житті. Цей феномен пояснюється епігенетичним програмуванням обміну речовин плода в умовах дефіциту нутрієнтів (A. Albillos, 2020; Y. Zhao, 2022).

Надмірна маса тіла та ожиріння є ключовими факторами ризику МАЖХП. Близько 80% пацієнтів із МАЖХП мають підвищений індекс маси тіла. Малорухливий спосіб життя також є вагомим фактором ризику МАЖХП. Доведено, що у фізично активних осіб ризик розвитку захворювання в 2-3 рази нижчий порівняно з тими, хто веде сидячий спосіб життя. Крім того, встановлено, що на розвиток МАЖХП впливають рівень освіти та матеріальне становище. Захворювання частіше спостерігалось серед осіб із низьким освітнім та економічним статусом, особливо в розвинених країнах. Безумовно, характер харчування відіграє провідну роль у патогенезі МАЖХП. Рацион із високою енергетичною цінністю, збагачений насиченими жирними кислотами і рафінованими вуглеводами, з низьким вмістом харчових волокон є одним з основних аліментарних факторів ризику захворювання (Е.Е. Powell, 2021; H. Bing, 2022; R. Sharma, 2022).

Разом із цим слід враховувати, що у розвитку МАЖХП часто відіграють роль декілька факторів, включаючи медикаментозно-індуковані ураження печінки. Жирова дистрофія гепатоцитів є неспецифічною морфологічною ознакою токсичного впливу на печінку багатьох лікарських засобів. Гепатотоксичні препарати здатні посилювати оксидативний стрес і порушувати метаболізм ліпідів, сприяючи прогресуванню МАЖХП. Також необхідно враховувати роль хронічної інтоксикації, асоційованої з коморбідними захворюваннями. В Україні актуальною проблемою

залишається туберкульоз, який може супроводжуватися ураженням печінки. Те ж стосується і хронічної інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, яка нерідко перебігає без жовтяниці і тому своєчасно не діагностується. Серед неінфекційних захворювань, здатних індукувати розвиток МАЖХП, важливе значення мають хронічні захворювання легень, запальні захворювання кишечника, ревматоїдний артрит.

Клінічна картина МАЖХП зазвичай має неспецифічний характер. Підозра на наявність МАЖХП може виникнути за наступних умов:

- при наявності метаболічних порушень, таких як ожиріння, ЦД та МС;
- при підвищенні рівня печінкових ферментів у сироватці крові;
- при хронічній втомі і слабкості нез'ясованого генезу;
- за відсутності інших причин вторинного накопичення жиру в печінці, зокрема надмірного вживання алкоголю (>30 г/день для чоловіків і >20 г/день для жінок) або прийому стеатогенних медикаментів;
- виключенні інших захворювань печінки за допомогою лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Спектр супутніх захворювань при МАЖХП доцільно розглядати у рамках МС, який включає збільшення маси тіла, окружності талії, артеріального тиску, рівня глюкози і тригліцеридів натще. За наявності цих критеріїв можна диференціювати первинну і вторинну МАЖХП. Первинна МАЖХП асоціюється з наявністю метаболічних факторів ризику і компонентів МС, а саме:

- окружність талії ≥ 94 см у чоловіків та ≥ 80 см у жінок європейської раси;
- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст. або застосування антигіпертензивної терапії;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або наявність ЦД 2 типу;
- рівень тригліцеридів у сироватці крові $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків та $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок.

Вторинна МАЖХП розвивається під впливом інших етіологічних чинників, не пов'язаних із метаболічними порушеннями, зокрема нерациональне харчування, вживання алкоголю, гепатотоксичних медикаментів тощо. У клінічній практиці переважають випадки стеатогепатиту змішаної етіології. Найбільш часто спостерігається поєднання трьох основних тригерних факторів: прийом алкоголю, надмірне споживання висококалорійної їжі та ожиріння. Ці чинники сприяють розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Застосування потенційно гепатотоксичних лікарських засобів також може посилювати оксидативний стрес і призводити до прогресування стеатозу в стеатогепатит (Ю.М. Степанов, 2014). Диференційна діагностика МАЖХП та АХП ускладнюється схожістю морфологічних змін, оскільки обидва захворювання можуть проявлятися стеатозом, стеатогепатитом, фіброзом і цирозом. Утім, визначення домінуючого етіологічного фактору має принципове значення для вибору оптимальної лікувальної тактики.

Слід зазначити, що наявність МАЖХП як компоненту МС асоціюється з істотним зростанням кардіоваскулярного ризику. Встановлено, що при поєднанні МАЖХП з іншими критеріями МС ризик серцево-судинної смертності збільшується на 57%, а за наявності додаткових факторів ризику летальність від ускладнень цирозу печінки зростає в 5-10 разів (G. Musso, 2011). У структурі



А.Е. Дорофєєв

загальної смертності пацієнтів із МАЖХП серцево-судинні захворювання становлять 38%, тоді як цироз печінки – лише 9%. Ці дані свідчать про те, що вплив на патогенетичні ланки МАЖХП дозволяє суттєво знизити ризик кардіоваскулярних катастроф.

Одним із додаткових маркерів вираженості фіброзу печінки при МАЖХП є підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові (V. Tahan, 2008).

Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, основним методом лікування МАЖХП залишається модифікація способу життя, спрямована на поступове зниження маси тіла. Медикаментозна терапія цього захворювання сьогодні не має достатньої доказової бази. Корекція харчового раціону та обмеження вживання алкоголю видаються простими і дієвими заходами, але потребують належної прихильності пацієнта і нерідко психологічної підтримки. Серед фармакологічних засобів, що досліджуються при МАЖХП, певний інтерес представляють гепатопротектори, зокрема комбінація S-аденозил-L-метіонін (адеметіоніну) та глутатіону.

Адеметіонін посилює процеси β -окислення вільних жирних кислот і синтез глутатіону в гепатоцитах, сприяє елімінації тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності з печінки, чинить мембраностабілізуючу дію. Також препарат виявляє протизапальний та антифібротичний ефекти за рахунок зниження продукції прозапальних цитокінів (зокрема фактора некрозу пухлин) та підвищення синтезу протизапального інтерлейкіну-10.

Комбінація адеметіоніну та глутатіону (Гепавіста Детокс, «Віста») присутня на фармацевтичному ринку України та успішно застосовується для базисної терапії МАЖХП протягом тривалого часу. S-аденозил-L-метіонін є ключовою амінокислотою, що забезпечує нормальне функціонування гепатоцитів, регулює численні метаболічні процеси, чинить антиоксидантну дію, сприяє підвищенню рівня ендогенного глутатіону в печінці. Крім гепатопротекторних властивостей, адеметіонін виявляє нейропротекторну та антидепресивну активність, що має велике значення в умовах хронічного стресу, зумовленого зовнішньою агресією проти України. Адеметіонін регулює процеси апоптозу гепатоцитів, впливаючи на експресію відповідних генів.

Глутатіон є потужним внутрішньоклітинним антиоксидантом і детоксикантом, що підвищує резистентність гепатоцитів до ушкоджуючих факторів, нейтралізує токсичні сполуки, запобігає їх абсорбції в шлунково-кишковому тракті, а також забезпечує регенерацію інших антиоксидантних систем (вітаміни С та Е). Ефективність і безпечність глутатіону підтвержені в багатьох клінічних дослідженнях.

Гепавіста Детокс є комбінованим препаратом, що містить унікальне поєднання адеметіоніну та глутатіону, які характеризуються потужною цитопротекторною дією, чинять комплексний гепатопротекторний ефект, зменшуючи оксидативний стрес, покращуючи детоксикаційну функцію печінки та стимулюючи регенерацію гепатоцитів.

Рекомендована доза препарату Гепавіста Детокс для дорослих становить 1 таблетку двічі на добу, за годину до або через 2 години після прийому їжі, її необхідно запити склянкою води. Курс прийому може проводитися двічі на рік або за рекомендацією лікаря. Оптимальна тривалість курсу становить 4-6 тижнів.

Таким чином, МАЖХП є важливою медико-соціальною проблемою, що характеризується складним і багатофакторним патогенезом, потребує комплексної діагностики з урахуванням можливості розвитку коморбідних уражень інших органів і систем. Терапевтичні заходи при МАЖХП мають бути комплексними та індивідуалізованими, включати модифікацію способу життя і застосування патогенетично обґрунтованих гепатопротекторів, зокрема комбінації адеметіоніну та глутатіону (Гепавіста Детокс). Гепавіста Детокс є ефективним засобом для комплексного захисту та нормалізації функції печінки, що містить унікальну комбінацію адеметіоніну і глутатіону з доведеною цитопротекторною та нейропротекторною дією.

Підготувала Анна Сочнева

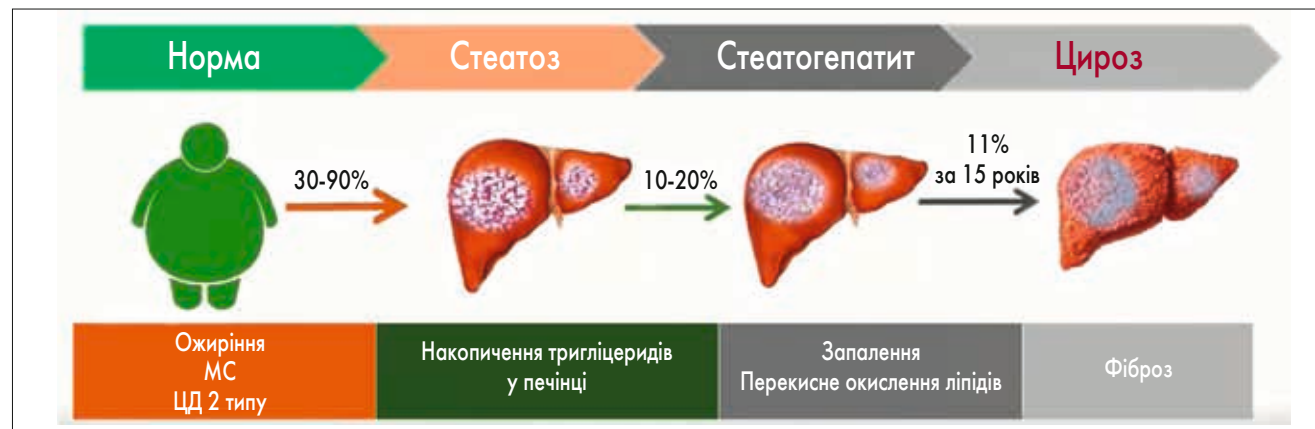


Рис. Природний перебіг МАЖХП

Втрата маси тіла та частота виявлення онкологічних захворювань: чи існує зв'язок?

Зниження маси тіла без явної причини може бути ознакою прихованого онкологічного захворювання. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між необґрунтованою втратою маси тіла і подальшим, протягом 12 місяців, діагностуванням раку.

Методи. У проспективне когортне дослідження включили жінок віком 40 років і старше, учасниць дослідження Nurses' Health Study, спостереження за якими тривало з 1978 по 2016 рік, та чоловіків віком 40 років і старше, учасників дослідження Health Professionals Follow-Up Study, спостереження за якими проводили з 1988 по 2016 рік. Основною кінцевою точкою вважали діагноз рак, встановлений протягом 12 місяців після зниження маси тіла.

Результати. Учасниками дослідження були 157 474 особи, середній вік яких становив 62 роки, 71% склали жінки. Протягом 1,64 млн людино-років спостереження було виявлено 15 809 випадків раку (частота – 964 на 100 000 людино-років).

Протягом 12 місяців спостереження після зміни маси тіла частота виявлення раку склала 1362 на 100 000 людино-років, якщо йшлося про втрату 10% і більше, порівняно з частотою 869 на 100 000 людино-років серед осіб, у яких зменшення маси тіла не було (різниця 493 на 100 000 людино-років; 95% довірчий інтервал – ДІ – 391-594; $p < 0,001$).

Рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ; стравоходу, шлунка, печінки, жовчних проток, підшлункової залози) часто виявляли в осіб із нещодавнім зменшенням маси тіла: 173 на 100 000 людино-років при втраті >10% маси тіла порівняно з 36 на 100 000 людино-років без зменшення маси тіла (різниця між групами 137 на 100 000 людино-років; 95% ДІ 101-172; $p < 0,001$).

Висновки. Втрати маси тіла протягом попереднього року асоційована з підвищенням частоти виявлення раку, зокрема, раку верхніх відділів ШКТ. Необґрунтована втрата маси тіла може бути важливим клінічним маркером прихованого онкологічного захворювання та вимагає подальшого обстеження пацієнтів.

Wang Q.L., Babic A., Rosenthal M.H. et al. Cancer Diagnoses After Recent Weight Loss. JAMA. 2024 Jan 23; 331(4): 318-328. DOI: 10.1001/jama.2023.25869

Вегетаріанство та ризик розвитку раку ШКТ: метааналіз обсерваційних досліджень

Рак ШКТ є однією з найпоширеніших форм злоякісних новоутворень у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2020 році було зареєстровано близько 5 млн нових випадків раку ШКТ та 3,5 млн смертей від цього захворювання. Профілактика раку ШКТ є важливим завданням системи охорони здоров'я, і дієта може відігравати значну роль у зниженні ризику розвитку злоякісних новоутворень цієї локалізації.

Методи. Метою систематичного огляду та метааналізу було оцінити зв'язок між вегетаріанською дієтою і ризиком розвитку пухлин ШКТ. Виконано пошук відповідних обсерваційних досліджень у базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library та Web of Science до серпня 2022 року. Основною кінцевою точкою вважали пухлини ШКТ.

Результати. Критеріям включення відповідали 8 досліджень, з яких 7 були когортними та 1 – типу «випадок – контроль». Загальна кількість учасників склала 686 691.

Виявлено негативний зв'язок між вегетаріанською дієтою та гастроентерологічними пухлинами (зниження ризику на 23%: відносний ризик – ВР – 0,77; 95% ДІ 0,65-0,90) порівняно з невегетаріанською дієтою.

На тлі вегетаріанської дієти ризик виникнення раку шлунка знижувався на 59% (ВР 0,41; 95% ДІ 0,28-0,61), а колоректального раку на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ 0,76-0,95). При цьому зниження ризику раку верхніх відділів ШКТ не відзначено.

Виявлено достовірне зниження ризику раку ШКТ у чоловіків (на 43%, ВР 0,57; 95% ДІ 0,36-0,91), але у жінок ризик достовірно не знижувався.

Вегетаріанський раціон сприяв зниженню ризику формування пухлин ШКТ у північноамериканців на 26% (ВР 0,76; 95% ДІ 0,61-0,95), в азіяців на 57% (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26-0,72), тоді як у європейців зниження ризику не було достовірним.

Висновки. Дотримання вегетаріанського раціону асоційоване зі зниженням ризику розвитку пухлин ШКТ. Ці результати підкреслюють потенційну роль рослинної дієти в профілактиці раку ШКТ, особливо раку шлунка та колоректального раку. Однак необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі цього захисного ефекту, та для розробки оптимальних дієтичних рекомендацій для зниження ризику виникнення раку ШКТ.

Bai T., Peng J., Zhu X. et al. Vegetarian diets and the risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of observational studies. European journal of gastroenterology & hepatology. 2023; 35(11): 1244-1252. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002643

Харчові добавки та ризик розвитку раку: результати французького проспективного дослідження NutriNet-Sante

Емульгатори, такі як моно- та дигліцериди жирних кислот (Е471) і карагінани (Е407 та Е407а), широко використовуються в харчовій промисловості для покращення текстури й стабільності продуктів. Однак їх вплив на здоров'я людини недостатньо вивчений. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між споживанням емульгаторів з їжею та ризиком розвитку раку.

Методи. Дослідники з Університету Сорбонни та Університету Парижа Сіте проаналізували дані 92 тис. дорослих учасників французької когорти NutriNet-Sante, які не мали діагностованого раку на момент включення в дослідження. Середній вік учасників становив 44,5 року. Споживання емульгаторів з їжею оцінювали на основі даних про харчування, наданих учасниками. За час спостереження було діагностовано 2604 випадки раку.

Результати. Аналіз показав, що вищий рівень споживання моно- та дигліцеридів жирних кислот (Е471) в 1,15 разу підвищував ризик розвитку онкологічних захворювань. При цьому ризик раку молочної та передміхурової залози збільшувався в 1,24 та 1,46 разу відповідно.

Крім того, ризик розвитку раку молочної залози збільшувався в 1,32 разу при вищому споживанні загальних карагінанів (Е407 та Е407а) і в 1,28 разу при споживанні карагену (Е407). Однак дослідники не виявили зв'язку між будь-яким з емульгаторів і ймовірністю виникнення колоректального раку.

Висновки. Результати дослідження свідчать про наявність зв'язку між більшим споживанням карагінанів та моно- і дигліцеридів жирних кислот і підвищенням ризику розвитку раку молочної та передміхурової залози. Ці дані підкреслюють необхідність подальших досліджень для детальнішого вивчення причинно-наслідкових зв'язків між споживанням емульгаторів і ризиком розвитку раку. Крім того, отримані результати можуть бути корисними для розроблення рекомендацій щодо здорового харчування та зниження ризику онкологічних захворювань.

Sellem L., Srour B., Javaux G. et al. Food additive emulsifiers and cancer risk: Results from the French prospective NutriNet-Sante cohort. PLoS Med. 2024 Feb 13; 21(2): e1004338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004338

Селен і вітамін Е для профілактики рецидиву та прогресування неінвазивного раку сечового міхура: рандомізоване клінічне дослідження

Поверхневий рак сечового міхура є поширеним онкологічним захворюванням, яке характеризується високим ризиком рецидиву і прогресування. У попередніх дослідженнях припустили потенційну користь селену та вітаміну Е в профілактиці раку, однак їх вплив на перебіг поверхневого раку сечового міхура залишався невизначеним. Метою цього дослідження було вивчити вплив селену та/або вітаміну Е на ризик прогресування чи рецидиву захворювання у пацієнтів з уперше діагностованим поверхневим раком сечового міхура.

Методи. Дослідники проаналізували чотирирічні дані 270 дорослих пацієнтів з уперше діагностованим поверхневим раком сечового міхура, які отримували лікування в 10 британських центрах. Середній вік учасників становив 69 років. Пацієнтів рівномірно розподілили в 4 групи для отримання селену (200 мкг на день дріжджів із високим вмістом мікроелемента) плюс плацебо, вітаміну Е (200 МО на день d-альфа-токоферолу) плюс плацебо, селену плюс вітаміну Е та плацебо плюс плацебо. Лікування тривало в середньому 1,5 року, спостереження – понад 5 років. Оцінювали періоди до розвитку рецидиву, прогресування захворювання, а також безпечність лікування і загальну виживаність.

Результати. У дослідженні не виявлено впливу селену на безрецидивний інтервал. Неочікуваним стало те, що вживання добавки вітаміну Е статистично значуще (на 46%) було пов'язано з прискореним розвитком рецидиву захворювання. Значущих відмінностей щодо впливу на тривалість періоду без прогресування або загальну виживаність між двома добавками не виявлено.

Висновки. Прийом добавок селену та вітаміну Е не знижує ризику рецидиву у пацієнтів із поверхневим раком сечового міхура і не впливає на прогресування захворювання або загальну виживаність. Навпаки, добавки вітаміну Е можуть бути шкідливими для цієї популяції пацієнтів. Ці результати підкреслюють необхідність обережного використання дієтичних добавок в онкологічних хворих і важливість подальших досліджень для розроблення ефективних стратегій профілактики рецидивів і прогресування поверхневого раку сечового міхура.

Bryan R.T., Pirrie S.J., Abbotts B. et al. Selenium and Vitamin E for Prevention of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023 Oct 2; 6(10): e2337494. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37494

Чи асоціюється цукровий діабет з ризиком розвитку раку товстої кишки?

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу (ЦД2) є поширеним метаболічним захворюванням, яке пов'язане з підвищеним ризиком розвитку різних типів раку, зокрема колоректального раку (КРР). Однак взаємозв'язок між наявністю ЦД2 та ризиком розвитку КРР у різних популяціях недостатньо вивчений. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між ЦД2 та ризиком розвитку КРР у популяції південно-східних штатів США.

Методи. Дослідники проаналізували дані 54 597 пацієнтів з 12 південно-східних штатів США, які перебували під медичним спостереженням не менше двох років з 2002 по 2009 рік. У дослідження відбирали пацієнтів із ЦД2, але серед них могли опинитися і люди з ЦД 1 типу, оскільки відомості про діагноз надавали самі учасники. Середній вік пацієнтів становив 51 рік. КРР виявили у 289 осіб із ЦД та 197 учасників без цього захворювання.

Результати. Ризик появи КРР у пацієнтів із ЦД2 виявився підвищеним на 47%. Найбільш значуще підвищення зафіксовано серед учасників без колоноскопії (ВР 2,07) та серед курців (ВР 1,62). Ризик розвитку КРР був найвищим протягом перших 5 років після встановлення діагнозу ЦД (ВР 2,55).

Дослідники дійшли висновку, що расова або етнічна належність, стать, маса тіла та рівень доходу не мають значущого впливу на ризик КРР у пацієнтів із ЦД.

Висновки. Отримані дані свідчать про необхідність включення в план обстеження пацієнтів із ЦД скринінгу КРР, золотим стандартом якого вважається колоноскопія. Підвищення частоти проведення колоноскопії у пацієнтів із ЦД може значно знизити тягар КРР. Ці результати підкреслюють важливість ранньої діагностики і профілактики КРР у пацієнтів із ЦД і необхідність подальших досліджень для розроблення оптимальних стратегій скринінгу і спостереження за цією групою ризику.

Lawler T., Walts Z.L., Steinwandel M. et al. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk. JAMA Netw Open. 2023 Nov 1; 6(11): e2343333. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43333

Асоціація між ІМТ у молодих людей і місцево-специфічним раком у чоловіків: когортне дослідження зі зв'язком з реєстром

Ожиріння є відомим фактором ризику розвитку різних типів раку. Однак зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) у молодому віці та ризиком розвитку онкологічних захворювань у більш пізньому залишається недостатньо вивченим. Метою дослідження було оцінити зв'язок між ІМТ у молодих чоловіків і ризиком виникнення раку різної локалізації пізніше.

Методи. Було проведено популяційне когортне дослідження з включенням осіб, у яких у віці 18 років вимірювали ІМТ. Основною кінцевою точкою вважали онкологічні захворювання різної локалізації.

Результати. Учасниками дослідження були 1 489 115 чоловіків, з яких у 78 217 за середній період спостереження 31 рік було діагностовано онкологічне захворювання.

ІМТ був лінійно асоційований з ризиком розвитку таких онкологічних захворювань: меланома, лейкомія, множинна мієлома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, рак легені, голови та шиї, центральної нервової системи, щитоподібної залози, стравоходу, шлунка, підшлункової залози, печінки і жовчного міхура, товстої та прямої кишки, нирки і раку сечового міхура.

Примітно, що високий ІМТ був асоційований зі зниженням ризику розвитку раку передміхурової залози.

Висновки. У дослідженні виявлено лінійний зв'язок між ІМТ у віці 18 років і ризиком подальшого розвитку онкологічних захворювань у чоловіків. Ці результати підкреслюють важливість профілактики ожиріння з молодого віку для зниження ризику виникнення раку через деякий час. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі цього зв'язку, та розроблення ефективних стратегій профілактики ожиріння й раку.

Onerup A., Mehlig K., Af Geijerstam A. et al. Associations between BMI in youth and site-specific cancer in men-A cohort study with register linkage. Obesity (Silver Spring). 2024 Feb; 32(2): 376-389. DOI: 10.1002/oby.23942

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



В.В. Шахбазова, акушер-гінеколог медичного центру Medical Plaza, м. Київ

Дієта для покращення репродуктивного здоров'я

Відтворення майбутнього здорової нації – один з найважливіших сенсів існування теперішнього покоління. День боротьби з ожирінням нагадує нам про поширеність цього проблемного явища і важливість попередження його наслідків. Ожиріння може мати вплив на різні аспекти здоров'я, включаючи репродуктивне.

Все більшої популярності серед населення набуває здоровий спосіб життя, лівова частка якого охоплює правильне харчування. Можливості покращення фертильності населення завдяки зміні і вдосконаленню харчової поведінки залишаються відкритою книгою та предметом досліджень учених по всьому світу. Нинішня демографічна ситуація в Україні, з урахуванням війни, має сприяти посиленню заходів, спрямованих на поліпшення здатності українців репродуктивного віку мати здорове потомство.



В.В. Шахбазова

Репродуктивне здоров'я є ключовим аспектом загального благополуччя як для чоловіків, так і для жінок, і харчування відіграє важливу роль у підтримці цього аспекту здоров'я. Наукові дослідження повідомляють, що певні поживні речовини можуть впливати на функцію репродукції.

Вплив надмірної маси тіла на репродуктивну функцію жінок

Ожиріння може призводити до аномальної роботи яєчників і нерегулярних менструальних циклів. Надмірна маса тіла як складова метаболічного синдрому може супроводжувати синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Це специфічне захворювання, яке часто пов'язане з ожирінням і може призвести до порушень менструального циклу, гіперандрогенії, ановуляції та ускладнити процес зачаття. Жінки з ожирінням можуть мати труднощі із зачаттям через порушення функціональної та морфологічної якості й зрілості яйцеклітин. Не менший вплив ця патологія має і на чоловіче репродуктивне здоров'я і може приводити до ряду негативних наслідків. За даними дослідження, опублікованого у Human Reproduction у 2021 р., ожиріння може призвести до зниження якості сперми, включаючи знижену концентрацію, кількість, погіршення морфологічних якостей та рухливості сперматозоїдів, що ускладнює зачаття. У чоловіків, що мають надмірну масу тіла, часто спостерігається збільшення рівня жіночих гормонів, а саме естрогену, що може призвести до розладу в гормональному балансі та впливати на репродуктивну функцію. Ожиріння може бути фактором ризику розвитку еректильної дисфункції, що може ускладнити статевий акт та запліднення.

Рекомендації для покращення репродуктивного здоров'я при ожирінні

- Збалансоване харчування.** Дотримання здорової дієти, що включає багато овочів, фруктів, клітковини, білків, корисних жирів, складних вуглеводів, цільних злаків, а також споживання достатньої кількості рідини (від 1,5-2 л/день) може покращити репродуктивне здоров'я.
- Фізичні навантаження.** Регулярна фізична активність є необхідною для збереження здоров'я та контролю маси тіла. Вона допомагає спалювати зайві калорії, зміцнює м'язи, покращує настрій і знижує ризик розвитку хвороб. Рекомендується щонайменше 150 хв помірної фізичної активності на тиждень.
- Контроль маси тіла.** Зниження маси тіла може покращити репродуктивне здоров'я, зокрема, у жінок із СПКЯ та чоловіків із низькою якістю сперми.
- Контроль розміру порцій** може допомогти уникнути переїдання і зменшити калорійність прийому їжі. Використовуйте менші тарілки та уважно слідкуйте за розмірами порцій, особливо в ресторанах і під час приготування їжі вдома.



- Профілактичні медичні обстеження та лікування медичних проблем.** Регулярні обстеження допоможуть вчасно виявити будь-які проблеми зі здоров'ям і розпочати їх лікування. Крім того, лікар може надати індивідуальні поради щодо харчування та фізичної активності. Для жінок із СПКЯ або чоловіків із низькими показниками спермограми є обов'язковим консультування і лікування під наглядом спеціаліста.
- Психологічне здоров'я.** Емоційний стан може впливати на харчові звички та якість їжі, яку ви споживаєте. Стрес, тривога і депресія можуть призвести до переїдання і збільшення маси тіла. Звертайте увагу на своє психологічне здоров'я і шукайте стратегії для ефективного управління стресом.
- Підтримка і мотивація.** Боротьба із надмірною масою тіла може бути важкою, тому важливо мати підтримку від родини, друзів і фахівців у галузі здорового способу життя. Радимо знайти гідну мотивацію у своїх цілях, розділити свої емоції і переживання з однодумцями та святкувати свої успіхи, навіть якщо вони маленькі.

Боротьба з ожирінням вимагає цілеспрямованості, визначених зусиль і підтримки спільноти. Визначте свої ключові компоненти успішної стратегії для досягнення і збереження здорової маси тіла. Пам'ятайте, що кожен маленький крок вперед – це крок до здорового майбутнього.

Однак якщо ви не маєте надмірної маси тіла, але все ж маєте проблеми з репродукцією, варто почати з харчування, адже неправильне харчування може серйозно підірвати репродуктивне здоров'я і мати ряд негативних наслідків, таких як дисбаланс гормонів, метаболічні розлади, у тому числі інсулінорезистентність та ожиріння, погіршення якості яйцеклітин і сперматозоїдів. Дотримання збалансованої дієти може сприяти поліпшенню репродуктивного здоров'я і збільшенню ймовірності зачаття.

Рекомендації щодо дієти для покращення репродуктивного здоров'я

- Споживайте більше різноманітних овочів і фруктів. Їх включення у раціон забезпечує організм важливими вітамінами, мінералами та антиоксидантами, які сприяють загальному зміцненню здоров'я. Особливо корисні овочі з червоними і помаранчевими пігментами, такі як помідори, морква, паприка, оскільки містять багато бета-каротину, який покращує здоров'я чоловічої та жіночої статевої систем.
- Споживання достатньої кількості білків, особливо рослинного походження, таких як бобові (квасоля, лещата, сочевиця), горіхи та насіння, особливо корисно для здоров'я. Вони містять важливі рослинні фітонутрієнти та забезпечують організм «будівельними матеріалами», необхідними для функціонування органів і систем, у тому числі репродуктивної. Але дослідження вказують також, що регулярне надмірне споживання соєвого білка може мати негативну дію на фертильність через високий вміст фітоестрогенів.
- Дослідження показали, що **омега-3 жирні кислоти**, які містяться у рибі, авокадо, олії, наприклад, оливковій, лляній, відомі своїми протизапальними властивостями, можуть покращити репродуктивне здоров'я, а саме впливати на якість сперми і підтримувати здоров'я яєчників. Також, згідно з дослідженнями, трансжирні кислоти, що містяться у великій кількості харчових продуктів (маргарині, різних соусів, здоби, кондитерських виробів, шоколаді, напівфабрикатах, чіпсах, попкорні тощо), несприятливо впливають на фертильність, так як при надмірному споживанні можуть бути в комплексі причин відсутності овуляції та метаболічних порушень.
- Обмеження простих вуглеводів і цукру.** Надмірне споживання продуктів, що містять велику кількість цукру і простих вуглеводів (солодощів, випічки, солодких напоїв, продуктів з білого борошна), може призвести до дисбалансу гормонів, що негативно впливає на репродуктивну функцію. Замість цього оберіть **складні вуглеводи**, такі як цільнозернові продукти (злаки, бобові, крупи, фрукти, овочі, зелень, продукти з твердих сортів пшениці).
- Водний баланс** важливий для оптимального функціонування організму. Питна вода є ключовим компонентом для підтримки обмінних процесів і репродуктивного здоров'я шляхом забезпечення відповідного рівня гідратції.

Пам'ятайте: все, що ви їсте, впливає на ваше здоров'я. Дієта грає важливу роль у покращенні репродуктивної функції. Але важливо не нехтувати й іншими аспектами здорового способу життя, такими як фізична активність, здоровий рівень стресу, підтримка психоемоційного здоров'я і відмова від шкідливих звичок. Дотримуючись наведених вище рекомендацій, можна покращити репродуктивне здоров'я і збільшити ймовірність зачаття. Однак перед внесенням будь-яких значних змін у дієту рекомендується звернутися до лікаря або дієтолога для індивідуальної консультації та отримання рекомендацій.

Не займайтеся самолікуванням, бережіть себе, турбуйтеся про своє здоров'я і пам'ятайте, що ваше майбутнє – у ваших руках.

Маастрихтський консенсус VI щодо лікування інфекції *Helicobacter pylori*: фокус на стандартну потрійну терапію

Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) офіційно визнана інфекційним захворюванням і включена до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 11-го перегляду, тому рекомендовано лікувати всіх інфікованих пацієнтів. Проте, зважаючи на широкий спектр клінічних проявів, пов'язаних із гастритом, викликаним *H. pylori*, лишаються специфічні проблеми, які потребують регулярного перегляду для оптимізації лікування. Маастрихтський консенсус є ключовим документом, що узагальнює основні принципи діагностики та лікування з позицій доказової медицини. Відповідно до оновленого консенсусу, терапією 1-ої лінії для ерадикації *H. pylori* залишається потрібна комбінація інгібітора протонної помпи (ІПП), амоксициліну та кларитроміцину. Ця схема, відома як РАС (proton pump inhibitor, amoxicillin, clarithromycin), продемонструвала високу ефективність у численних клінічних дослідженнях і реальній практиці.

Маастрихтський V / Флорентійський консенсусний звіт був опублікований у 2017 р., і з того часу відбулися суттєві зміни, які зумовили необхідність оновлення, що відображає прогрес і вирішує складні клінічні питання. Зростаюча резистентність *H. pylori* до антибіотерапії викликає велике занепокоєння і вимагає ретельного перегляду терапевтичних стратегій. В оновленому VI виданні Маастрихтського консенсусу новий акцент робиться на молекулярному тестуванні для виявлення *H. pylori* та визначення чутливості до антибіотиків з підтримкою раціонального використання антибіотиків.

Нещодавня важлива еволюція відбулася внаслідок Київського консенсусного звіту щодо гастриту з визначенням гастриту *H. pylori* як інфекційного захворювання. Гастрит *H. pylori* як інфекційне захворювання тепер включений як нозологічна одиниця в нову МКХ-11, що передбачає лікування усіх пацієнтів, інфікованих *H. pylori*. Це представляє зміну парадигми, оскільки показання до лікування більше не обмежуються пацієнтами з клінічними проявами інфекції.

Метою нового консенсусного звіту є надання сучасного керівництва щодо ведення інфекції *H. pylori* та пов'язаних з нею клінічних проявів, а також натхнення для нових клінічних досліджень у цій галузі. У поточному Маастрихтському VI / Флорентійському консенсусному звіті 41 експерт був включений у 5 робочих груп, які були сформовані за наступними темами: показання/асоціації, діагностика, лікування, профілактика/рак шлунка, *H. pylori* та мікробіота кишечника.

Методологія

Для розробки Маастрихтського VI / Флорентійського консенсусу було застосовано Дельфійський (Delphi) метод, який широко використовується в доказовій медицині для створення погоджувальних документів. Рівень достовірності доказів позначався як якість доказовості (Quality of evidence) з градаціями А, В, С і D (табл.). Ця класифікація базується на оцінці методологічної якості досліджень, на яких ґрунтуються

Таблиця. Характеристика рівнів доказів у Маастрихтському консенсусі VI	
Рівень доказовості	Характеристика
А Висока якість	Подальші дослідження навряд чи змінять впевненість в оцінці ефекту
В Помірна якість	Подальші дослідження навряд чи суттєво вплинуть на впевненість в оцінці ефекту і можуть її змінити
С Низька якість	Подальші дослідження, ймовірно, суттєво вплинуть на впевненість в оцінці ефекту та змінять її
Д Дуже низька якість	Будь-яка оцінка ефекту є дуже невизначеною

докази. Найвищий рівень доказовості (А) присвоювався рекомендаціям, що базуються на результатах систематичних оглядів і метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень. Нижчі рівні доказовості (В, С, D) відповідали рекомендаціям, що ґрунтуються на доказах меншої методологічної якості.

Для оцінки сили рекомендацій (Strength of recommendation) в Маастрихтському VI / Флорентійському консенсусі використовувалася двоступенева градація. Градація 1 відповідає суворій рекомендації і вказує на чітку позицію експертів щодо використання або невикористання сформульованого положення. Вона базується на доказах високої якості та передбачає високу впевненість у тому, що переваги застосування положення переважають потенційні ризики. Градація 2, навпаки, має слабку силу рекомендації і свідчить про недостатність доказів для однозначного схвалення або відхилення сформульованого положення. У цьому випадку рішення про застосування рекомендації має прийматися індивідуально з урахуванням конкретної клінічної ситуації та переваг пацієнта.

Завдяки дослідженням і метааналізам, проведеним в останні роки, в Маастрихтському VI / Флорентійському консенсусі вдалося точніше сформулювати низку положень, які раніше були предметом дискусій і не мали достатнього рівня доказовості. Крім того, до консенсусу було додано нові положення та рекомендації, що відображають сучасний стан знань у галузі діагностики й лікування *H. pylori*.

Лікування

Ефективна антимікробна терапія інфекції *H. pylori* повинна забезпечувати надійне лікування у $\geq 90\%$ пацієнтів, що вимагає застосування препаратів, до яких чутлива локальна популяція мікроорганізмів. Інформацію про резистентність *H. pylori* до антибіотиків можна отримати кількома методами. Перший підхід передбачає визначення чутливості виділених від інфікованих пацієнтів штамів *H. pylori* до протимікробних засобів за допомогою молекулярного тестування (найбільш релевантне для кларитроміцину) або культурального методу з подальшим складанням антибіограми. Комерційні набори на основі

полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дозволяють тестувати чутливість до кларитроміцину та, можливо, хінолонів. Доступність ПЛР у більшості лікарень робить цю процедуру зручною для впровадження.

Альтернативний, менш точний, підхід полягає у вивченні поширеності резистентності до кларитроміцину та хінолонів в інших патогенів, таких як респіраторні збудники. Третій, широкодоступний, метод – аналіз результатів ерадикаційної терапії, яка регулярно проводиться всім пацієнтам, та обмін цими даними. Неуспіх лікування на тлі оптимізованої в інших відношеннях терапії є переконливим свідченням наявності резистентності, і таку терапію не слід рекомендувати та застосовувати без підтвердження локальної чутливості культуральним або молекулярним тестуванням.

Положення 1. Розумно рекомендувати проведення тестів на чутливість (молекулярних або посіву) у плановому порядку навіть до призначення терапії 1-ої лінії з метою раціонального використання антибіотиків. Однак загальне використання такої стратегії з урахуванням чутливості в рутинній клінічній практиці потребує вивчення (згода 91%, рівень доказовості – РД – D2).

Резистентність *H. pylori* до антибіотиків досягла тривожного рівня в усьому світі. Для вибору оптимальних схем ерадикації в кожному регіоні необхідні локальні мережі спостереження.

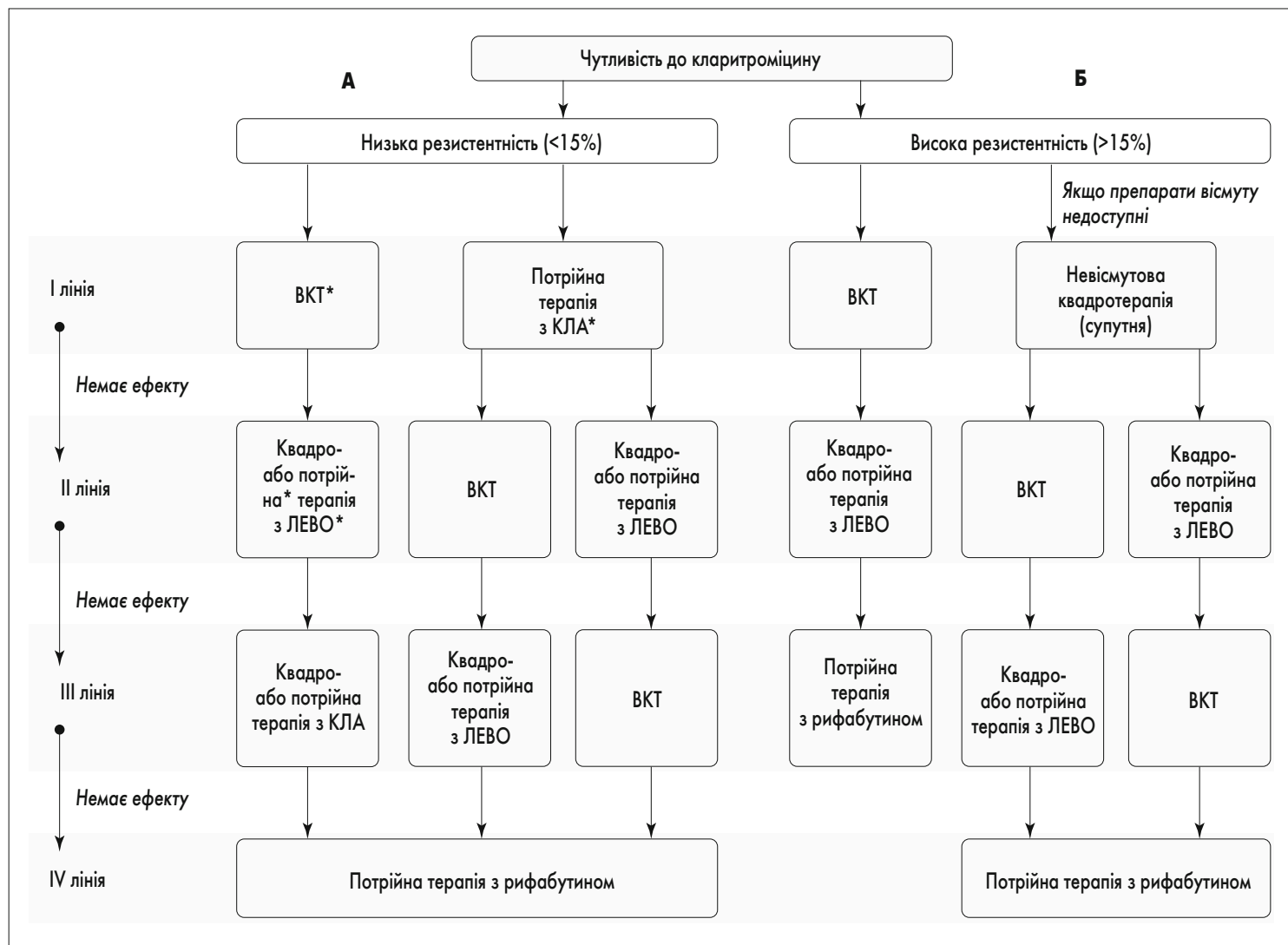


Рис. Алгоритм емпіричного лікування *H. pylori* 1-ої лінії, а також терапії порятунку (коли тест на чутливість до антибіотиків недоступний) у регіонах із низькою стійкістю (<15%) до кларитроміцину (А) і регіонах із високою (>15%) або невідомою стійкістю до кларитроміцину (Б)

Примітки: ВКТ – вісмут-квадротерапія: вісмут, ІПП, тетрацилін і метронідазол. КЛА – кларитроміцин; потрібна терапія з КЛА: кларитроміцин, ІПП і амоксицилін. Невісмутова квадратотерапія (супутня): ІПП, кларитроміцин, амоксицилін і метронідазол; ЛЕВО – левофлоксацин; потрібна терапія з ЛЕВО: левофлоксацин, ІПП і амоксицилін; квадротерапія: те саме і вісмут. *Високі дози ІПП або Р-САВ (вінопрозан, якщо доступний) + амоксицилін можуть бути іншим варіантом. Р-САВ – калій-конкурентний кислотний блокувальний засіб.

Маастрихтський консенсус VI рекомендує визначення чутливості до антибіотиків (за допомогою культурального дослідження або ПЛР перед призначенням ерадикаційної терапії 1-ої лінії з метою раціонального використання антимікробних препаратів. Ця стратегія дозволяє оцінити поширеність антибіотикорезистентності у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та вплив такої резистентності на ефективність сучасних схем ерадикації 1-ої лінії. Практичні, економічні та логістичні аспекти необхідно оцінювати і вирішувати відповідно до цільової популяції та клінічних ситуацій, щоб забезпечити призначення найефективнішої терапії 1-ої лінії для ерадикації *H. pylori*, тобто схем, які, як було доведено, забезпечують рівень виліковності $\geq 90\%$ у локальних умовах (рис.) за алгоритмом лікування. Це також зумовлює необхідність постійного моніторингу показників ерадикації *H. pylori* у клінічній практиці, щоб гарантувати підтримання високого рівня ефективності лікування.

Положення 2. Якщо дослідження індивідуальної чутливості неможливе, рекомендованим лікуванням 1-ої лінії в регіонах із високою (> 15%) або невідомою резистентністю до кларитроміцину є квадротерапія з препаратом вісмуту (вісмут-квадротерапія – ВКТ). Якщо цей варіант лікування недоступний, можна розглянути можливість використання квадротерапії без вісмуту (згода 92%, РД В1).

У регіонах з рівнем резистентності до кларитроміцину <15% рекомендованою терапією 1-ої лінії залишається ВКТ або потрійна терапія. У регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину (>15%) перевагу має квадротерапія з/без вісмуту. Таким чином, Маастрихтський консенсус VI, як і попередні версії, наголошує на важливості врахування локальної антибіотикорезистентності, обмежуючи вибір потрійної терапії регіонами з низькою резистентністю до кларитроміцину.

Положення 3. Тривалість ВКТ має становити 14 днів, за винятком випадків, коли доступна ефективна 10-денна терапія (згода 85%, РД D2).

Положення 4. При виборі квадротерапії без вісмуту (інгібітор протонної помпи – ІПП, амоксицилін, кларитроміцин і нітроїмідазол, які застосовують одночасно) кращим вибором має бути супутня терапія з урахуванням її доведеної відтворюваної ефективності та меншої складності порівняно з послідовними та гібридними методами лікування (згода 94%, РД В1).

Положення 5. Рекомендована тривалість квадротерапії без препаратів вісмуту (супутня терапія) становить 14 днів (згода 100%, РД D2).

Положення 6. У регіонах із низькою резистентністю до кларитроміцину як емпіричної терапії 1-ої лінії може бути рекомендована ВКТ або потрійна терапія з кларитроміцином, якщо ефективність такого варіанта буде доведена (згода 94%, РД В1).

Положення 7. Рекомендована тривалість потрійної терапії з кларитроміцином становить 14 днів (згода 100%, РД В1).

Попередні дослідження та метааналізи обґрунтували рекомендацію щодо тривалості потрійної терапії, яка включає ІПП, амоксицилін та кларитроміцин або метронідазол, мінімум 14 днів, що було підтверджено різними консенсусами.

Положення 8. Застосування високих доз ІПП двічі на добу підвищує ефективність потрійної терапії. Залишається незрозумілим, чи підвищують високі дози ІПП двічі на добу ефективність квадротерапії (згода 97%, РД С2).

Положення 9. Ефективність лікування Р-САВ у комбінації з антимікробними препаратами перевершує чи не поступається такій традиційній потрійній терапії на основі ІПП при використанні як 1-ої, так і 2-ої лінії, а також перевершує таку у пацієнтів з доведеною стійкістю до антимікробних препаратів (згода 100%, РД В2).

Положення 10. З метою оптимізації лікування вибір емпіричної терапії 2-ої лінії та терапії порятунку має ґрунтуватися на місцевих даних про резистентність, оцінюваних за допомогою тестування чутливості та показників ерадикації, щоб оптимізувати успішність лікування (згода 94%, РД D2).

Положення 11. У разі неефективності ВКТ може бути рекомендована фторхінолонвісна квадротерапія (або потрійна) або подвійна терапія з високими дозами ІПП та амоксициліну. У разі високої резистентності до фторхінолонів може бути ефективною комбінація вісмуту з іншими антибіотиками чи рифабутином (згода 83%, РД С2).

Положення 12. За неефективності потрійної терапії (ІПП, кларитроміцин, амоксицилін) як терапію 2-ої лінії рекомендують ВКТ, фторхінолонвісну квадротерапію (потрійну) або подвійну терапію високими дозами ІПП і амоксициліну (згода 84%, РД С2).

Положення 13. Після невдачі безвісмуткової квадротерапії рекомендують або ВКТ, або квадротерапію (чи потрійну) із фторхінолоном. Також можна розглянути можливість призначення високодозової подвійної терапії ІПП та амоксициліну (згода 87%, РД С2).

Положення 14. У разі неефективності потрійної терапії 1-ої лінії, що містить кларитроміцин, або чотириккомпонентної терапії без вісмуту, а також ВКТ рекомендується використовувати схему, що містить фторхінолон. У регіонах із відомою високою резистентністю до фторхінолонів слід розглянути можливість застосування ВКТ з різними антибіотиками, терапії порятунку, що містить рифабутин, або подвійної терапії з високими дозами ІПП та амоксициліну (згода 86%, РД В2).

Положення 15. У разі неефективності потрійної терапії 1-ої лінії, що містить кларитроміцин, або чотириккомпонентної терапії, що не містить вісмуту, і терапії 2-ої лінії, що містить фторхінолон, рекомендується використовувати ВКТ. Якщо використання препаратів вісмуту неможливе, слід розглянути подвійну схему лікування високими дозами ІПП та амоксициліну або протокол, що містить рифабутин (згода 84%, РД В2).

Положення 16. У разі неефективності ВКТ 1-ої лінії і фторхінолонвісної терапії 2-ої лінії рекомендується використовувати потрійну або квадротерапію на основі кларитроміцину тільки в регіоні з низькою (<15%) резистентністю до кларитроміцину. В іншому випадку слід використовувати подвійну терапію з високими дозами ІПП та амоксициліну, або схему, що містить рифабутин, або комбінацію вісмуту з різними антибіотиками (згода 90%, РД С2).

Положення 17. Пацієнтам із підтвердженою алергією на пеніцилін як терапію 1-ої лінії слід рекомендувати ВКТ (ІПП, вісмут, тетрациклін, метронідазол). Як терапію 2-ої лінії – ВКТ (якщо її не призначали раніше) і протокол із фторхінолоном як емпіричні варіанти «терапії порятунку» (згода 85%, РД С2).

Таким чином, Маастрихтський консенсус VI надає оновлені рекомендації щодо лікування інфекції *H. pylori*, приділяючи особливу увагу блоку терапії. Згідно з консенсусом, вибір ерадикаційної терапії повинен ґрунтуватися на локальних даних про антибіотикорезистентність. У регіонах із низькою резистентністю до кларитроміцину (<15%) рекомендованою терапією 1-ої лінії залишається ВКТ або потрійна терапія (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин). Рекомендована тривалість потрійної терапії для досягнення оптимальної ефективності становить 14 днів.

Реферативний огляд статті: P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas et al. (2022) Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*; 71: 1724-1762. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.

Підготувала Анна Сочнева

Довідка ЗУ

На ринку України потрійна комбінація ІПП, амоксициліну та кларитроміцину представлена в препараті **Пілобакт Нео** (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна», група компаній «САН ФАРМА») – ефективний набір для ерадикації *H. pylori*, що відповідає найновішим рекомендаціям Маастрихтського консенсусу VI. Зручна схема прийому та доведена клінічна ефективність роблять **Пілобакт Нео** препаратом вибору для ерадикаційної терапії 1-ої лінії.

Фармакологічні властивості. Омепразол – ІПП, знижує секрецію соляної кислоти в шлунку. Підвищує рівень рН, забезпечуючи оптимальне середовище для дії антибіотиків. Кларитроміцин – макролідний антибіотик широкого спектру дії, пригнічує синтез білка бактерій. Активний проти *H. pylori*. Амоксицилін – антибіотик групи напівсинтетичних пеніцилінів. Має бактерицидну дію, інгібує синтез клітинної стінки бактерій. Активний щодо *H. pylori*. **Показання.** Ерадикація *H. pylori*. **Спосіб застосування.** По 1 капсулі омепразолу, 1 таблетці кларитроміцину та 1 таблетці амоксициліну двічі на добу (вранці та ввечері).

ПІЛОБАКТ НЕО



■ **Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori***¹

■ **Допомагає забезпечити зручність прийому ліків і покращує комплаєнс складних терапевтичних схем**²

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПІЛОБАКТ НЕО (PYLOBACT NEO).
Склад: діючі речовини: таблетки амоксициліну – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить амоксициліну тригідрат еквівалентно амоксициліну 1000 мг; таблетки кларитроміцину – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кларитроміцину 500 мг; капсули омепразолу – 1 капсула містить омепразолу 20 мг; **Фармакотерапевтична група.** Комбінація для ерадикації *Helicobacter pylori*. Код АТХ A02B D05. **Фармакологічні властивості.** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), розрахована на 7 днів лікування. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *H. pylori*, розрахована на 7 днів лікування. **Побічні реакції.** Препарати, які входять до складу комбінованого набору, добре переносяться, а небажані реакції зазвичай легкого перебігу й оборотні. **Упаковка.** 1 стрип містить 2 таблетки амоксициліну, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули омепразолу; 7 стрипів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютикал Індустріз Лімітед/ Sun Pharmaceutical Industries Limited. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріал Ареа 3, Девас – 455001, Індія/ Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем! Назва МОЗ України від 02.08.2021 р. № 787. Р.П. № №013001/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.
¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пілобакт Нео
² <https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/6/1572525918.pdf>

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).
 м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21



Гепатоцелюлярна карцинома

Стандарт медичної допомоги

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – злоякісне новоутворення в печінці, що розвивається з гепатоцитів. Рання діагностика і початок лікування пацієнтів із ГЦК запобігає виникненню тяжких ускладнень і покращує якість життя пацієнтів. Медична допомога пацієнтам із ГЦК потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення хворих мультидисциплінарною командою фахівців, яка займається або спеціалізується на злоякісних новоутвореннях печінки. Саме цьому сприятимуть положення Стандарту медичної допомоги «Гепатоцелюлярна карцинома».

Загальна частина

Назва діагнозу: гепатоцелюлярна карцинома.

Коди стану або захворювання.

НК 025: 2021. «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

C 22. Злоякісне новоутворення печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток.

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам із ГЦК

Положення стандарту медичної допомоги. Медичною допомогою пацієнти з ГЦК забезпечуються у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Лікарі різних спеціальностей мають бути обізнані щодо основних факторів ризику і клінічних проявів онкологічних захворювань з метою раннього виявлення і направлення пацієнта до відповідного ЗОЗ.

Обґрунтування. Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології.

Заходи з раннього (своєчасного) виявлення цього виду злоякісних пухлин дозволяють істотно поліпшити стан пацієнта.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Пацієнти з підозрою на ГЦК з метою встановлення діагнозу і призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ГЦК.

2. Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики і лікування пацієнтів із ГЦК.

3. Забезпечення пацієнтам із прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування адекватного знеболення, проведення інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

4. Пацієнти і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, плану обстеження, лікування і подальшого спостереження.

Бажані

Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне протипухлинне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень.

Розділ II. Діагностика ГЦК

Положення стандарту медичної допомоги. Діагноз ГЦК встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на основі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, лабораторних, радіологічних методів дослідження (рис. 1) і за результатами морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення (панель 1).

При складанні плану лікування пацієнтам, яким встановлено діагноз ГЦК, призначають додаткові дослідження, проводять періопераційну підготовку, визначають прогноз захворювання.

Обґрунтування. ГЦК – первинне злоякісне новоутворення печінки, яке характеризується виникненням у паренхімі солідних пухлинних вогнищ, що походять із гепатоцитів. Основними факторами ризику розвитку ГЦК є цироз і хронічні захворювання печінки незалежно від етіології. Причинами розвитку ГЦК можуть стати вірусні гепатити В і С, алкогольна хвороба печінки, первинний гемохроматоз, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), первинний біліарний холангіт (IV стадія), дефіцит альфа-1-антитрипсину, пізня шкірна порфірія, хвороба Вільсона, вірус імунодефіциту людини, відносно рідко – спадкові порушення метаболізму. Перебіг ГЦК може бути безсимптомним упродовж тривалого часу, а паранеопластичні синдроми рідко проявляються і включають гіперхолестеринемію, еритроцитоз, гіперкальціємію та гіпоглікемію.

Первинне обстеження пацієнтів із підозрою на ГЦК передбачає мультидисциплінарну оцінку, включаючи дослідження етіологічного походження захворювання печінки, панель гепатитів для виявлення вірусної інфекції гепатиту В і С, оцінку наявності супутніх захворювань, оцінку функції печінки, у тому числі виявлення портальної гіпертензії, а також наявності метастатичного захворювання.

Радіологічне обстеження ГЦК передбачає використання мультифазного протоколу комп'ютерної томографії (КТ) печінки із внутрішньовенним контрастуванням (передконтрастна, нативна, артеріальна, портальна венозна фаза, delayed) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) із внутрішньовенним контрастним підсиленням.

Ультразвукове дослідження (УЗД) із контрастним підсиленням (CEUS) може застосовуватися як інструмент для оцінки неоднозначних вузлів; не рекомендується його використання для оцінки стану всієї печінки, спостереження або стадіювання.

Для пацієнтів із підозрою на ГЦК, а також пацієнтів із випадково виявленими печінковою масою або вузлом на УЗД або іншому зображенні рекомендується оцінка за допомогою мультифазної КТ черевної порожнини з контрастним підсиленням або МРТ (бажано з використанням контрасту на основі гадолінію) з метою визначення розміру і кількості утворень, судинної анатомії та позапечінкової патології. Якщо під час мультифазного обстеження з контрастним підсиленням не виявлено пухлини або виявлене утворення однозначно є доброякісним, то пацієнти мають перебувати під спостереженням (УЗД та визначення альфа-фетопротейну – АФП – через 6 міс).

Молекулярна діагностика передбачає визначення сироваткового рівня АФП, хоча воно не є чутливим або специфічним діагностичним тестом для ГЦК, оскільки рівень сироваткового АФП може бути підвищений в осіб із деякими незлоякісними захворюваннями, такими як хронічний вірусний гепатит В і С, або перебувати в межах норми у 30% пацієнтів із ГЦК. Рекомендується

Панель 1

Принципи товстоголкової біопсії

1. Ініціальна товстоголкова біопсія

- Новоутворення високопідозріле як злоякісне за даними мультифазної КТ або МРТ, але не відповідає візуалізаційним критеріям ГЦК.
- Новоутворення відповідає критеріям візуалізації ГЦК, але:
 - пацієнт не належить до групи високого ризику виникнення ГЦК (у нього немає цирозу, хронічного гепатиту В, поточного або попереднього вірусного гепатиту С);
 - у пацієнта наявний цироз серцевого походження, вроджений фіброз печінки або цироз через судинні хвороби, такі як синдром Бадда – Кіарі, спадкова геморагічна телеангіектазія або нодулярна регенеративна гіперплазія;
 - у пацієнта підвищений рівень СА19-9 або ракового ембріонального антигену із підозрою на внутрішньопечінкову холангіокарциному або змішану гепатоцелюлярну холангіоцелюлярну карциному.
- Підтвердження метастатичного захворювання може змінити тактику лікування включно із клінічним дослідженням.
- Рішення щодо хірургічної резекції без товстоголкової біопсії має бути прийняте на мультидисциплінарному консилиумі.

2. Якщо прийняте рішення щодо товстоголкової біопсії, вона має бути виконана до абляції.

3. Повторна товстоголкова біопсія:

- недіагностична товстоголкова біопсія;
- попередня біопсія не корелює із даними візуалізаційних обстежень, біомаркерами чи іншими факторами.

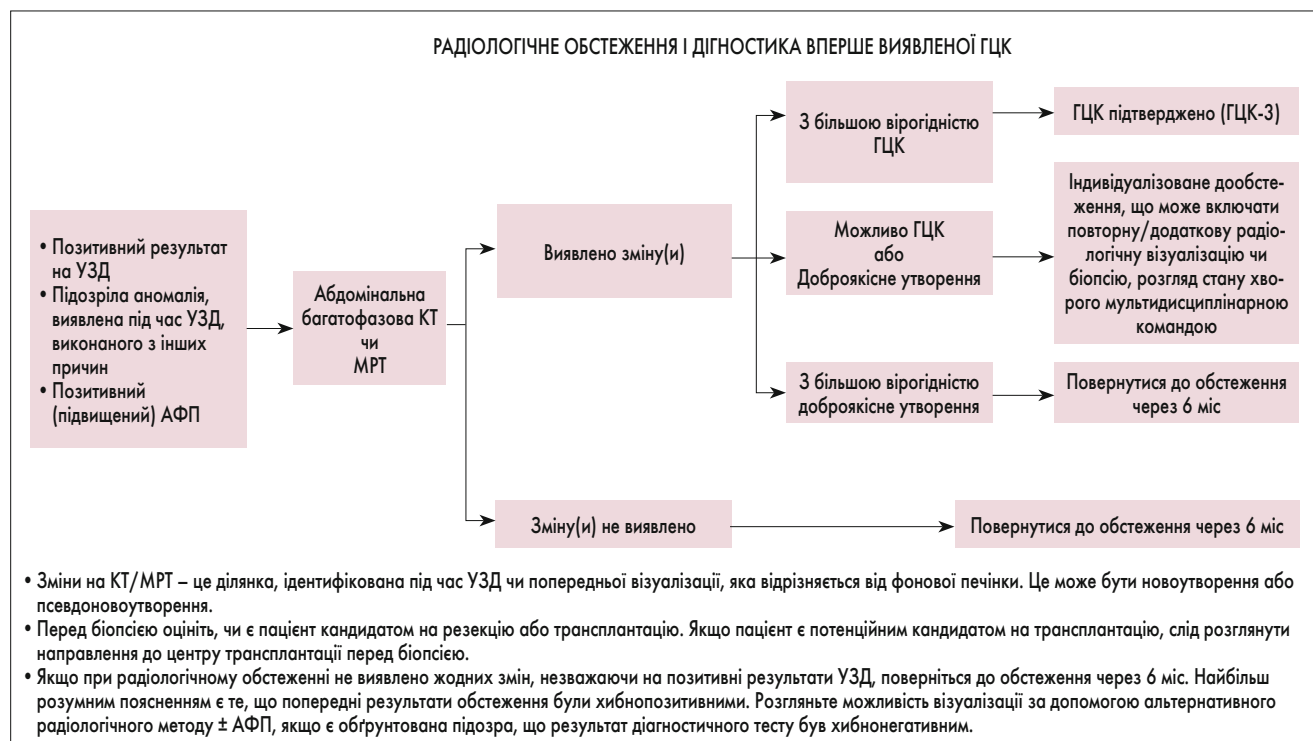


Рис. 1. Алгоритм досліджень для встановлення діагнозу ГЦК

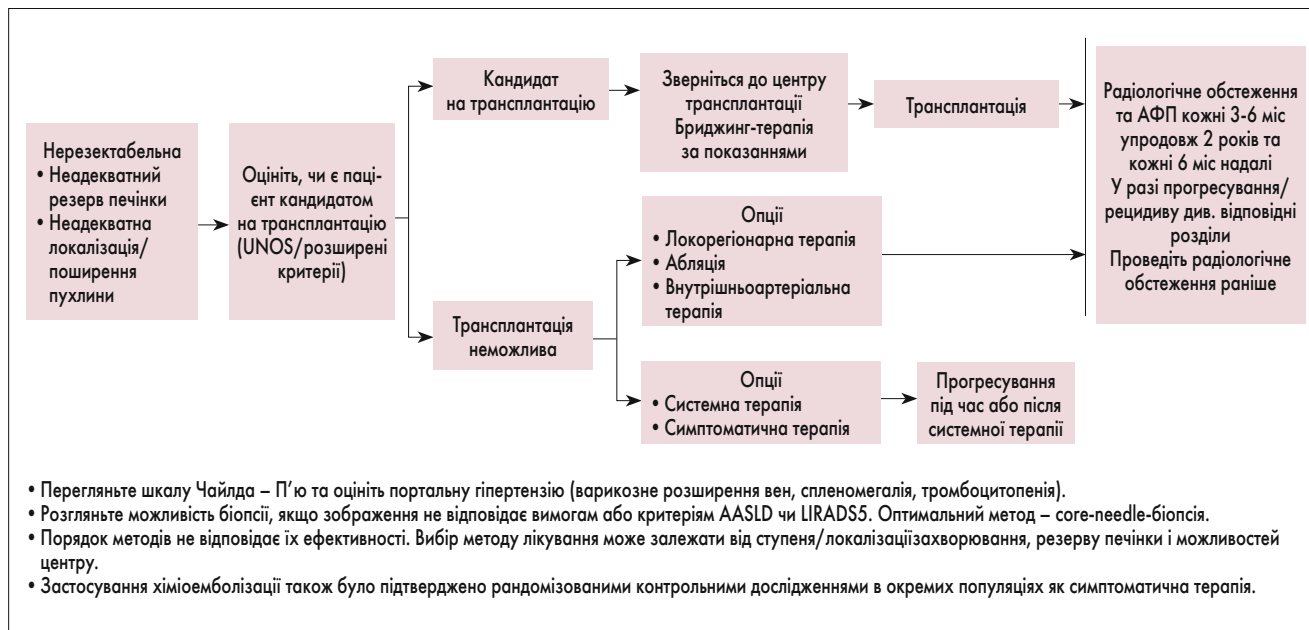


Рис. 2. Алгоритм спостереження за хворими з нерезектабельною ГЦК

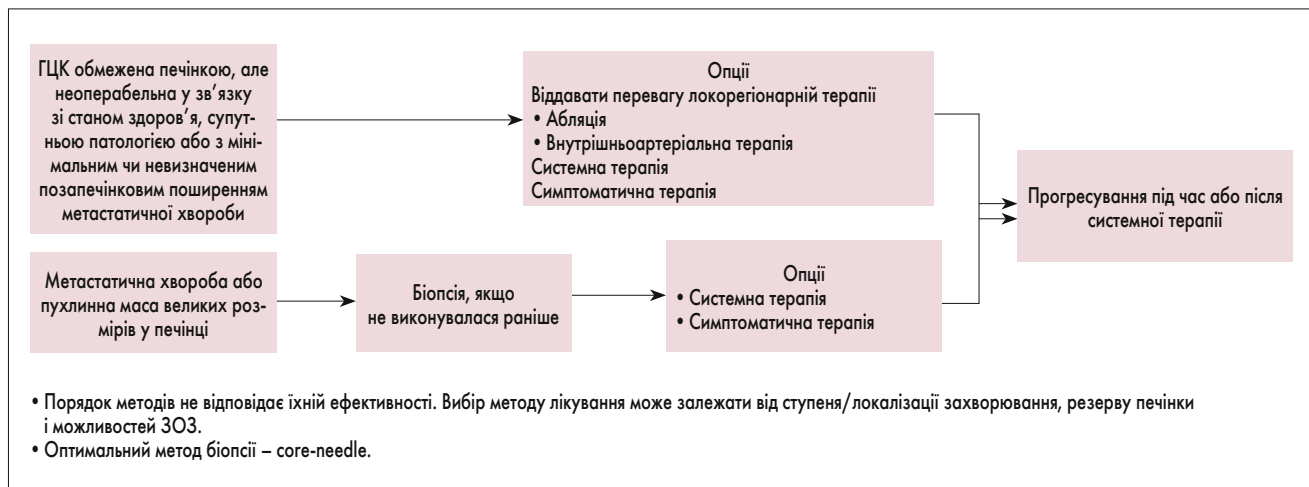


Рис. 3. Алгоритм лікування при неоперабельній ГЦК і метастазах

проведення додаткових візуальних обстежень (КТ або МРТ) у пацієнтів із підвищеним рівнем сироваткового АФП без наявності пухлини в печінці.

Первинна трепанобіопсія підозрюваної ГЦК може розглядатися у випадках, коли результати мультифазної КТ або МРТ не відповідають критеріям зображення для ГЦК. Первинна трепанобіопсія може виконуватися пацієнтам, які не належать до групи високого ризику розвитку ГЦК; пацієнтам із захворюваннями, що супроводжують формування незлоякісних вузлів (кардіальний цироз, вроджений печінковий фіброз або цироз, пов'язаний із судинними порушеннями, такими як синдром Бадда – Кіарі, спадкова геморагічна телеангіоектазія або вузлова регенеративна гіперплазія печінки); у пацієнтів із підвищеним рівнем СА19-9 або ракового ембріонального антигену. Якщо розглядається проведення трепанобіопсії, її слід виконати до абляції.

Основними локалізаціями метастазів ГЦК є легені, надниркові залози, очеревина та кістки, тому рекомендується проведення КТ грудної клітки, за необхідності – остеосцинтиграфії та/або додаткових обстежень кісток; мультифазну контрастну КТ або КТ/МРТ черевної порожнини, КТ/МРТ таза. Збільшені лімфатичні вузли часто спостерігаються у пацієнтів із вірусними

гепатитами, первинним жовчним цирозом та іншими захворюваннями печінки, що сприяють розвитку ГЦК. Виявлення захворювання з лімфатичним метастатичним ураженням за допомогою перехресного зображення є неспецифічним.

Початкова оцінка функції печінки включає вимірювання рівня білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінтрансамінази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), визначення протромбінового часу (ПТЧ) у вигляді міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), альбуміну та рівня тромбоцитів (корельюючого для портальної гіпертензії). Інші рекомендовані тести включають загальний клінічний аналіз крові (ЗАК), азот сечовини і креатинін для оцінки функції нирок; креатинін також є встановленим прогностичним маркером у пацієнтів із захворюваннями печінки. Додаткова оцінка функціональної резервної здатності печінки перед її резекцією у пацієнтів із цирозом може проводитися за допомогою різних інструментів, таких як ультразвукова та МРТ-еластографія (які можуть забезпечувати і кількісно оцінювати ступінь фіброзу, пов'язаного з цирозом), нефокальна печінкова біопсія та транс'югулярна біопсія печінки з вимірюванням тиску.

Ознаки портальної гіпертензії можуть бути оцінені за допомогою КТ/МРТ, езофагогастроуденоскопії або контрастно підсиленого крос-секційного зображення.

Для оцінки функціональної резервної здатності печінки у пацієнтів із цирозом використовується класифікація за шкалою Чайлда – П'ю (табл.).

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Діагностичні заходи при первинному обстеженні пацієнтів із підозрою на ГЦК передбачають збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення неспецифічних ознак ГЦК (жовтяниці, апатії, втрати маси тіла, загальної слабкості та болю у верхній частині живота, гепатомегалії, асцити), наявність супутніх захворювань.

2. З метою встановлення етіології захворювання печінки призначають дослідження для виявлення вірусної інфекції гепатиту В і/або С. Панель гепатитів включає визначення:

- поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg). Якщо він позитивний, необхідно перевірити е-антиген гепатиту В, е-антитіла до гепатиту В і кількісну

ДНК вірусу гепатиту В; пацієнт має бути направлений до фахівця із захворювань печінки;

- поверхневих антитіл до гепатиту В (лише для оцінки вакцини). Антитіла до ядерного антигену гепатиту В (HBcAb) IgG, HBcAb IgM слід перевіряти лише у випадках гострого вірусного гепатиту. Ізольований HBcAb IgG може бути хронічним HBV і має спонукати до кількісного визначення ДНК вірусу гепатиту В;
- антитіл до гепатиту С. У разі позитивного результату необхідно перевірити кількісну РНК вірусу гепатиту С і його генотип, а пацієнт має бути направлений до фахівця із захворювань печінки.

3. Початкова оцінка функції печінки передбачає вимірювання рівнів білірубину, АСТ, АЛТ, ЛФ, визначення ПТЧ у вигляді МНВ, альбуміну та рівня тромбоцитів (корельюючого для портальної гіпертензії), ЗАК, азоту сечовини та креатиніну для оцінки функції нирок.

4. Рекомендовано після позитивного результату скринінгу або контрольного обстеження пролікованого пацієнта виконати багатофазну КТ або МРТ із внутрішньовенним контрастуванням з метою підтвердження діагнозу і визначення стадії захворювання.

5. Передопераційна візуалізація ГЦК здійснюється за допомогою КТ або МРТ із внутрішньовенним контрастуванням.

6. Для виявлення метастатичної хвороби та оцінки функції печінки, включаючи визначення наявності портальної гіпертензії (наприклад, варикозно розширені вени, спленомегалія, тромбоцитопенія), призначаються візуальні та лабораторні дослідження: УЗД-еластографія печінки та селезінки, езофагогастрокопія (виявлення варикозно змінених вен стравоходу), КТ, МРТ, визначення рівня АФП у сироватці крові.

7. Діагноз ГЦК у пацієнтів із виявленими факторами ризику ГЦК може бути встановлений неінвазивним способом за допомогою радіологічних методів (МРТ і КТ) на основі діагностичних зображень при мультифазовому зображенні.

8. Пацієнтам зі встановленими факторами ризику розвитку ГЦК необхідно проводити спостережні обстеження з використанням УЗД і вимірюванням рівня АФП (кожні 6 місяців). У разі зростання рівня АФП або виявлення пухлинного вузла печінки розміром ≥ 10 мм на УЗД проводиться додаткове обстеження з використанням абдомінальної мультиспіральної КТ або МРТ.

9. Діагноз ГЦК можна встановити без товстоголкової біопсії методом контрастно підсиленої МРТ для печінкових вузлів розміром 2 см або менше, виявлених при УЗД за критеріями Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS).

10. Ураження, які не відповідають критеріям радіологічної візуалізації, описаним вище для ГЦК, потребують індивідуального обстеження, яке може включати додаткову візуалізацію (КТ/МРТ) або товстоголкову біопсію після міждисциплінарного обговорення і відповідно до алгоритмів лікування (рис. 2, 3).

11. Якщо результати обстеження неоднозначні щодо наявності ГЦК або доброякісності процесу, надаються рекомендації стосовно проведення індивідуального обстеження, включаючи додаткові методи візуалізації або біопсію.

12. Пацієнтам, у яких виявлено новоутворення печінки, але відсутній високий ризик розвитку ГЦК, слід запропонувати провести трепанобіопсію новоутворення.

Бажані

1. За необхідності рекомендовано виконання CEUS і визначення рівня сироваткових маркерів: АФП, лізозового аглютинін-реактивного АФП (AFP-L3), дес-гамма-карбокситромбіну (DCP).

2. Пацієнтам, у яких підтверджено ГЦК, з метою прогнозування перебігу захворювання проводиться позитронно-емісійна томографія з КТ (ПЕТ-КТ).

Розділ III. Лікування пацієнтів із ГЦК

Положення стандарту медичної допомоги. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ГЦК здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Для вибору найбільш оптимальної та ефективної стратегії лікування, за якої можна досягти найкращого

Продовження на стор. 20.

Гепатоцелюлярна карцинома

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 18.

прогнозу захворювання зі збереженою якістю життя, ведення пацієнтів із ГЦК передбачає мультидисциплінарний підхід. План лікування пацієнта з ГЦК, складений консиліумом фахівців і погоджений з пацієнтом, має враховувати стадію захворювання, швидкість росту пухлини, функцію печінки, загальний стан пацієнта.

Лікування ГЦК передбачає застосування хірургічних методів (резекції, трансплантації печінки), локорегіонарних методів (абляції та внутрішньоартеріальної селективної хіміотерапії), системної терапії.

Обґрунтування. Лікування ГЦК часто ускладнюється наявністю супутніх захворювань печінки. Крім того, різна етіологія ГЦК та її дія на печінку можуть впливати на ефективність лікування. Супутня патологія (цироз, гостре пошкодження нирок, портальна гіпертензія, гострі вірусні гепатити, імунодефіцитні стани тощо) впливає на вибір методу лікування у пацієнтів із ГЦК і потребує мультидисциплінарного підходу. При виборі методу лікування мають бути враховані ризики можливих токсичних ефектів від лікування і потенційні переваги.

Противірусна терапія гепатитів В і С у пацієнтів із ГЦК може розглядатися як передумова для безпечного та ефективного лікування ГЦК. Терміни призначення противірусної терапії залежать від стадії ГЦК, визначення її резектабельності і можливості проведення трансплантації печінки. Рішення щодо необхідності лікування, термінів його початку і тривалості приймається в кожному окремому випадку шляхом міждисциплінарного обговорення із залученням лікаря-інфекціоніста згідно з галузевими стандартами медичної допомоги при вірусних гепатитах В і С.

Резекція печінки є лікувальним методом у пацієнтів із одиночною пухлиною будь-якого розміру без ознак макроваскулярної інвазії при ГЦК. Вона може виконуватися з низькими показниками рівня післяопераційних ускладнень і смертності. Оскільки резекція печінки у пацієнтів із ГЦК включає видалення функціональної паренхіми на тлі наявного супутнього захворювання органа, ретельний відбір пацієнтів базується на характеристиках пацієнта, а також показниках печінки і пухлини/пухлин. Необхідно враховувати загальний соматичний стан пацієнта і наявність супутньої патології, яка є незалежним прогностичним фактором періопераційної летальності. Також потрібно враховувати функціональну здатність печінки, об'єм перспективного залишку печінки, технічні аспекти, пов'язані з пухлиною та індивідуальними анатомічними особливостями печінки, до прийняття рішення щодо її резекції.

Резекція печінки є методом вибору, якщо у пацієнта:

- функція печінки адекватна (клас А за шкалою Чайлда – П'ю без портальної гіпертензії);

- майбутній залишковий об'єм печінки – принаймні 20% у пацієнтів без цирозу, принаймні 30-40% у пацієнтів із класом А за шкалою Чайлда – П'ю, можливість збереження адекватного притоку/відтоку крові та жовчі.

Резекція може бути проведена, якщо багатовогнищеве ураження обмежене та резектабельне, а також при інвазії великих судин.

Для пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, для яких заплановано проведення резекції, має бути розглянута передопераційна емболізація портальної вени.

Для деяких пацієнтів із первинно нерезектабельним захворюванням та досягнутою відповіддю на терапію можна розглянути можливість проведення хірургічного втручання після завершення системної терапії.

Для пацієнтів із класом А за шкалою Чайлда – П'ю, які відповідають критеріям трансплантації та в яких

пухлина резектабельна, можна розглянути як проведення резекції, так і трансплантації. Літні пацієнти можуть отримати користь від резекції печінки або трансплантації при ГЦК, але вони потребують ретельного відбору, оскільки загальна виживаність у них нижча, ніж молодих пацієнтів.

Трансплантація печінки також є методом лікування для пацієнтів із ранньою формою ГЦК і помірним чи тяжким цирозом, який має істотну перевагу, оскільки видаляються як ідентифіковані, так і невиявлені пухлинні ураження, усувається цироз печінки, що лежить в основі розвитку ГЦК, а також уникаються хірургічні ускладнення, пов'язані з недостатнім об'ємом перспективного залишку печінки. Після виконаної трансплантації також існує ризик потенційних ускладнень, таких як рання смертність і проблеми, пов'язані з хронічною імуносупресією.

Панель 2

Принципи системної хіміотерапії ГЦК

Терапія першої лінії

Бажані режими

Атезоліумаб + бевацизумаб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю; категорія 1)

Інші рекомендовані режими

Сорафеніб (клас А за шкалою Чайлда – П'ю або В7)
Пембролізумаб (категорія 2В)^b [7]

Режими, що використовуються за певних обставин

Атезоліумаб + бевацизумаб (тільки клас В за шкалою Чайлда – П'ю)

Для пухлин із високим мутаційним навантаженням (ТМВ-Н)

Наступні лінії терапії при прогресуванні захворювання

Варіанти

Регорафеніб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

Кабозантиніб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)]

Сорафеніб (тільки клас А або В7 за шкалою Чайлда – П'ю)

Інші рекомендовані режими

Пембролізумаб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

Режими, що використовуються за певних обставин

Рамуцирумаб (АФП ≥ 400 нг/мл і тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

Для пухлин зі статусом MSI-H/dMMR

Для пухлин з позитивною мутацією у гені RET

Панель 3

Принципи локорегіонарної терапії

Загальні положення

Усі пацієнти з ГЦК повинні пройти обстеження щодо потенційної терапії (резекція, трансплантація, а для невеликих вогнищ – стратегія абляції).

Місцеву, регіонарну терапію слід розглядати у пацієнтів, які не є кандидатами на радикальне хірургічне лікування, або як частину стратегії переведення пацієнтів на іншу терапію. Вони в цілому поділяються на абляцію, артеріально спрямовану терапію та променеви.

Інформація про лікування

Абляція (радіочастотна, криоабляція, черезшкірна спиртова ін'єкція, мікрохвильова абляція)

Усі пухлини мають піддаватися абляції, якщо проводиться лікування пухлинного утворення та краю здорової тканини у разі термічної абляції. Оцінювання краю не проводиться при черезшкірній ін'єкції етанолу.

Пухлини повинні бути в місці, доступному для абляції черезшкірним/лапароскопічним/відкритим способом.

Слід бути обережними під час абляції вогнищ, що розташовані поблизу великих судин, великих жовчних проток, діафрагми та інших внутрішньочеревних органів.

Сама по собі абляція може бути радикальною при лікуванні утворень ≤ 3 см. У ретельно відібраних пацієнтів із невеликими правильно розташованими вогнищами необхідно розглянути абляцію як остаточне лікування в контексті мультидисциплінарного підходу. Вогнища розміром від 3 до 5 см можна лікувати з метою продовження життя, використовуючи артеріально спрямовану терапію або комбінацію артеріально спрямованої терапії та абляції, якщо пухлина доступна для абляції.

Нерезектабельні вогнища розміром понад 5 см слід розглянути для лікування за допомогою артеріально спрямованої, системної чи променевої терапії.

Наразі жодна ад'ювантна терапія не була ефективною після абляції.

Артеріально спрямована терапія

Усі пухлини, незалежно від локалізації, можуть бути піддані артеріально спрямованій терапії за умови, що артеріальне кровопостачання пухлини може бути ізольованим без надмірного нецільового лікування.

Артеріально спрямована терапія включає трансартеріальну емболізацію (ТАЕ), хіміоемболізацію (трансартеріальну хіміоемболізацію (ТАСЕ) і ТАСЕ з кульками, що навантажені ліками (DEB-TACE).

Усі види артеріально спрямованої терапії відносно протипоказані пацієнтам із рівнем білірубину понад 3 мг/дл, хіба що можливо провести сегментарне лікування.

Системна терапія може бути доцільною після артеріально спрямованої терапії у пацієнтів з адекватною функцією печінки, коли рівень білірубину повертається до початкового, якщо є докази залишкової/рецидивуючої пухлини, що не піддається додатковому місцевому лікуванню.



Кандидатами на резекцію або трансплантацію можуть бути пацієнти з функцією печінки за шкалою Чайлда – П'ю класу А або В, які відповідають критеріям UNOS/розширеним критеріям. Ці пацієнти повинні бути розглянуті міждисциплінарною командою.

Рис. 4. Алгоритм визначення та оцінки резектабельності ГЦК

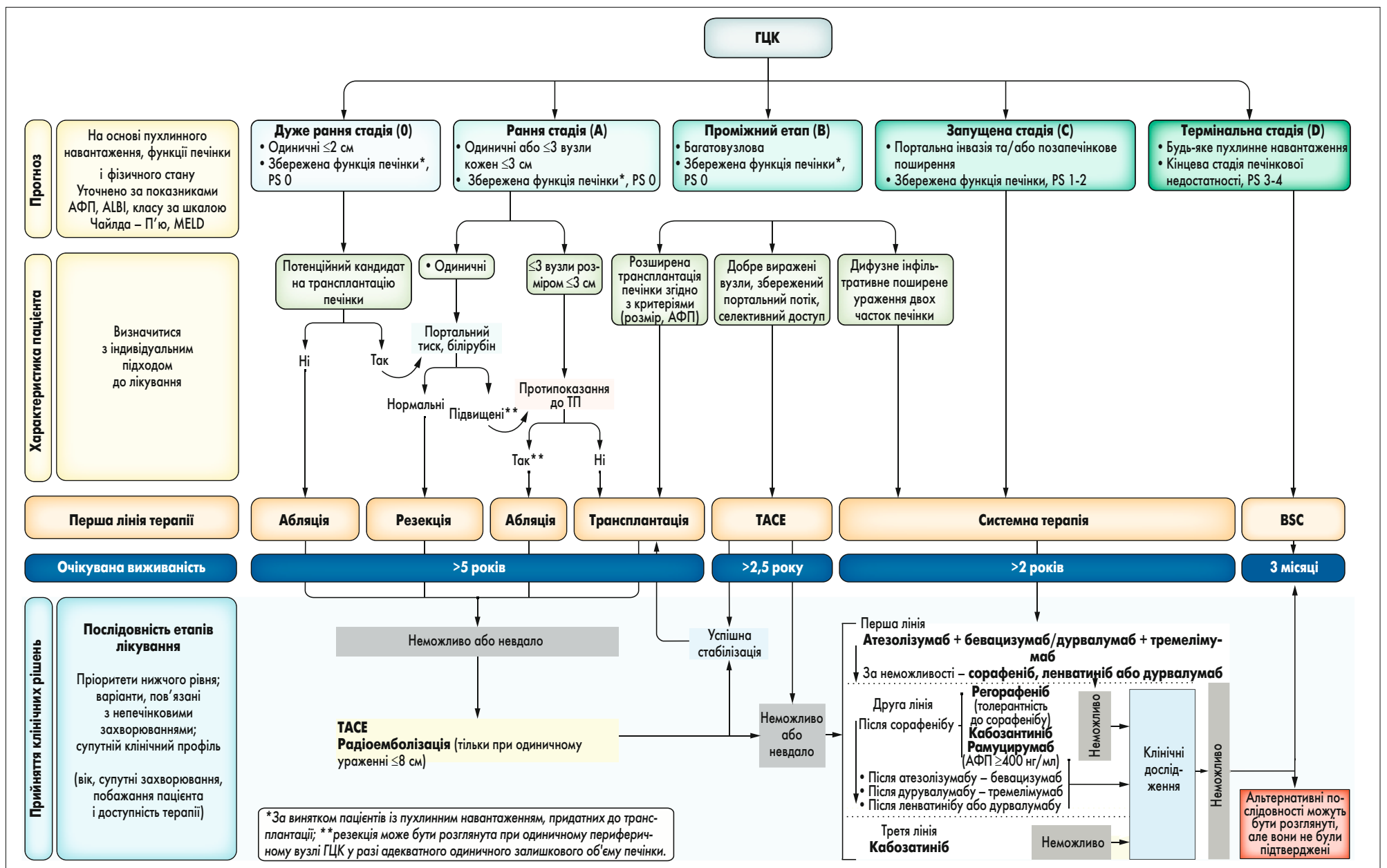


Рис. 5. Стадіювання і загальний алгоритм ведення пацієнтів із ГЦК за системою Барселонської клініки (BCLC, 2022)

Локорегіонарні методи, які включають абляцію та внутрішньоартеріальну терапію, рекомендуються при одиничних пухлинах у неоперабельних пацієнтів або при множинних пухлинах та є альтернативою резекції або трансплантації печінки; внутрішньоартеріальна терапія може бути «містком» до трансплантації печінки для пацієнтів у листі очікування.

Для пацієнтів із поширеною стадією захворювання і прогресуючим захворюванням методом лікування є системна терапія.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. З метою визначення стратегії лікування проводиться оцінка резектабельності пухлини згідно з алгоритмом (рис. 4).

2. Пацієнти з ГЦК і цирозом печінки розглядаються як потенційні кандидати на трансплантацію печінки відповідно до алгоритму на рисунку 5.

3. Резекційна хірургія печінки як радикальний метод лікування онкологічного захворювання рекомендована пацієнтам з одиничною пухлиною або 3 пухлинами із максимальним діаметром до 3 см без вираженої макроваскулярної інвазії у разі наявності цирозу печінки (ступінь вираженості цирозу А за шкалою Чайлда – П'ю) і відсутності проявів портальної гіпертензії.

4. У разі нерезектабельності пухлини, наявності метастазів лікування здійснюється за алгоритмами (рис. 2, 3).

5. Системна терапія (панель 2) є методом лікування пацієнтів із поширеною пухлиною (метастатичною хворобою/місцевим поширенням). Як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати комбінацію атезолізумабу і бевацизумабу.

6. Для прогресуючого захворювання після системної терапії першої лінії рекомендується декілька варіантів терапії наступної лінії, які включають регорафеніб, кабозантиніб і рамуцирумаб. Регорафеніб і кабозантиніб рекомендовані лише пацієнтам із функцією печінки А за шкалою Чайлда – П'ю, тоді як рамуцирумаб – лише пацієнтам із початковим рівнем АФП 400 нг/мл або вище і функцією печінки А за шкалою Чайлда – П'ю.

7. Для всіх пацієнтів із пізніми стадіями ГЦК, які отримували системну терапію, рекомендовано проводити періодичну оцінку ефективності лікування з поперечним

зображенням ділянок ризику метастатичного прогресування, включаючи грудну клітку, черевну порожнину і таз.

8. Пацієнтам із вперше встановленим діагнозом ГЦК із новоутвореннями гепатопанкреатобіліарної зони рекомендовано направлення до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу і мають досвід лікування пацієнтів з цією патологією.

9. Внутрішньоартеріальна терапія рекомендована пацієнтам із множинними вогнищами пухлини, які не є кандидатами на резекцію або трансплантацію печінки. Усі ГЦК, незалежно від розташування в печінці, можуть піддаватися внутрішньоартеріальним методам лікування за умови, що артеріальне кровопостачання пухлини є ізолюваним. Основні принципи локорегіонарних методів лікування наведені на панелі 3.

10. Абляція є варіантом лікування ретельно відібраних пацієнтів із пухлинами ГЦК ≤ 2 см у діаметрі, локалізованими в доступному місці і віддаленими від основних судинних, жовчних структур і суміжних органів. Пухлини розміром від 3 до 5 см можна лікувати комбінацією мікрохвильової абляції та/або внутрішньоартеріальної терапії, якщо їх розташування є сприятливим для абляції, а функція печінки адекватна.

11. Визначення часового проміжку хірургічного втручання після системної терапії здійснюється консилиумом лікарів за участю онколога, радіолога, інших фахівців.

12. Пацієнтам, які перенесли резекцію чи абляцію печінки, призначають сорафеніб з метою лікування нерезектабельної ГЦК в ад'ювантній лінії терапії.

13. Пацієнтам зі збереженою функцією печінки, якщо рівень білірубину повернувся до базового та є ознаки залишкової або рецидивної пухлини, для якої неможливе використання додаткових локальних методів лікування, рекомендовано призначити сорафеніб після внутрішньоартеріальних втручань.

14. Пацієнтам з неоперабельною пухлиною і непридатним для трансплантації печінки, з локалізованою хворобою, які не є кандидатами на хірургічне втручання через загальний стан здоров'я або супутне захворювання, пропонують дистанційну (зовнішню) променевою терапію (EBRT) або стереотаксичну променевою терапію (SBRT) як альтернативу абляції та/або емболізації чи коли ці методи лікування виявилися неефективними/протипоказані.

Бажані

1. З метою зменшення прогресування пухлини і підготовки пацієнта, який є кандидатом на трансплантацію печінки, до операції рекомендовано провести бріджінг-терапію.

2. З метою зменшення пухлинної маси (тобто загальної маси злоякісної пухлинної тканини) у відібраних пацієнтів із прогресуючою ГЦК (без віддалених метастазів), які не підпадають під загальноприйняті критерії трансплантації з метою майбутньої пересадки, рекомендовано провести терапію для зниження стадії захворювання (рис. 5).

Розділ IV. Спостереження пацієнтів із ГЦК

Положення стандарту медичної допомоги. Спостереження пацієнтів із груп ризику щодо можливого розвитку ГЦК і спостереження пацієнтів із ГЦК здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Спостереження доцільне для пацієнтів із цирозом печінки будь-якої етіології та із хронічним вірусним гепатитом В, навіть за відсутності цирозу.

Спостереження щодо ГЦК потребують пацієнти з груп ризику незалежно від їх віку. АФП і УЗД печінки є найбільш широко використовуваними методами виявлення ГЦК. КТ/МРТ застосовують у випадку неможливості візуалізації або ж нечіткості візуалізації вогнищ ГЦК за допомогою УЗД. Дослідження серологічного рівня АФП може поступово покращити інформативність рентгенологічних методів обстеження.

Пацієнти із хронічним вірусним гепатитом, які отримали противірусну терапію, повною ремісією чи задовільним ефектом повинні проходити спостережні дослідження щодо ГЦК (рис. 6).

Обґрунтування. Існують дані, що спостереження за допомогою визначення рівня сироваткового АФП та УЗД печінки кожні 6 міс може знизити смертність від ГЦК на 37%.

До групи ризику щодо ГЦК входять пацієнти з вірусно-індукованим цирозом печінки (гепатити В і С) і невірусними причинами цирозу (алкогольний цироз, СГ, НАЖХП або НАСГ, первинний біліарний холангіт IV стадії, дефіцит альфа-1-антитрипсину), а також носії

Продовження на стор. 22.

Гепатоцелюлярна карцинома

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 18.

вірусу гепатиту В без цирозу, незалежно від причини. Інші менш поширені причини цирозу включають вторинний біліарний цироз, хворобу Вільсона, склерозуючий холангіт, гранульоматозну хворобу, хворобу накопичення глікогену IV типу, медикаментозно-індуковані захворювання печінки, обструкцію венозного відтоку, хронічну правобічну серцеву недостатність і трикуспідальну регургітацію.

Рекомендується проведення обстеження з використанням УЗД і вимірюванням рівня АФП кожні 6 міс у пацієнтів зі встановленими факторами ризику розвитку ГЦК. У разі зростання рівня АФП або виявлення пухлинного вузла печінки розміром ≥ 10 мм на УЗД рекомендується додаткове обстеження з використанням абдомінальної мультиспіральної КТ або МРТ, засноване на рекомендаціях Американського товариства гепатологів (AASLD) та LI-RADS. Радіологічне визначення характеру пухлин печінки розміром менше 10 мм є складним завданням. Якщо виявлено вузли такого розміру, то УЗД і вимірювання рівня АФП слід повторити через 3-6 міс. Пацієнти з вірусним гепатитом, які мають повну або стійку відповідь на противірусне лікування, повинні продовжувати періодичні обстеження незважаючи на цю відповідь.

Виявлення ранньої ГЦК у пацієнтів із термінальною печінковою недостатністю вважається гіпердіагностикою, останнє може призвести до надмірного лікування, збільшення витрат, несприятливих фізичних наслідків і психологічних збитків без покращення загальної виживаності чи якості життя.

Спостереження. Рекомендується багатозагове високоякісне поперечне зображення грудної клітки, черевної порожнини та таза кожні 3-6 міс протягом 2 років, потім кожні 6 міс. Багатозагова візуалізація поперечного перерізу (тобто КТ або МРТ) є кращим методом для спостереження після лікування через його надійність в оцінці артеріальної васкуляризації, що пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву ГЦК після лікування. Підвищені рівні АФП пов'язані з поганим прогнозом після лікування і їх слід вимірювати кожні 3-6 міс протягом 2 років, потім кожні 6 міс. Радіологічну візуалізацію та визначення АФП треба здійснювати щонайменше протягом 5 років. У разі рецидиву захворювання слід розглянути повторну оцінку згідно з початковим дослідженням пацієнтів із неоперабельним ГЦК.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Пацієнтам, у яких підтверджено наявність гепатитів С, В у гострій або хронічній формі, з метою виявлення пухлини на ранній стадії необхідно проводити УЗД печінки і дослідження АФП кожні 6 міс.

2. Якщо під час мультифазного обстеження з контрастним підсиленням не виявлено пухлинну масу або

виявлене утворення однозначно є доброякісним, то пацієнтам рекомендовано повернутися до обстеження (УЗД та АФП) через кожні наступні 6 міс).

3. Пацієнти з цирозом печінки і тяжкою печінковою дисфункцією (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) повинні проходити обстеження, якщо вони є кандидатами на трансплантацію печінки.

4. Після завершення програми лікування слід проводити радіологічне обстеження та визначати АФП кожні 3-6 міс впродовж 2 років, а в подальшому кожні 6 міс.

5. У разі прогресування/рецидиву захворювання лікування пацієнта здійснюється відповідно до алгоритму (рис. 3).

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта (КМП) із ГЦК.

2. Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.

3. Частка випадків ГЦК, виявлених упродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено.

4. Виживаність пацієнтів із ГЦК.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, КМП із ГЦК. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами і протоколами медичної допомоги.

Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному СМД цим індикатором висвітлюватися не можуть, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Дані надаються закладами спеціалізованої медичної допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

2. Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.

Доцільно обраховувати індикатор окремо для лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та лікарів-онкологів. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального і необгрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, які не проходили медичний огляд протягом звітного періоду. У первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутність повторних проявів захворювання.

Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть якщо лікар має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий і перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Дані надсилаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані надаються лікарями-онкологами до онкологічного закладу, розташованого на території обслуговування.

Джерелом інформації є форма № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

3. Частка випадків ГЦК, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічний заклад, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

4. Виживаність пацієнтів із ГЦК.

Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-, 2-, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності залежно від статі та стадії захворювання.

Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; кількість хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; кількість хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше, тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У разі значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загально недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів із ГЦК, встановлені в 2016-2020 рр., наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 23 «Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташовані на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

Дата оновлення стандарту – 2028 р.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України». Повний текст: <https://moz.gov.ua>

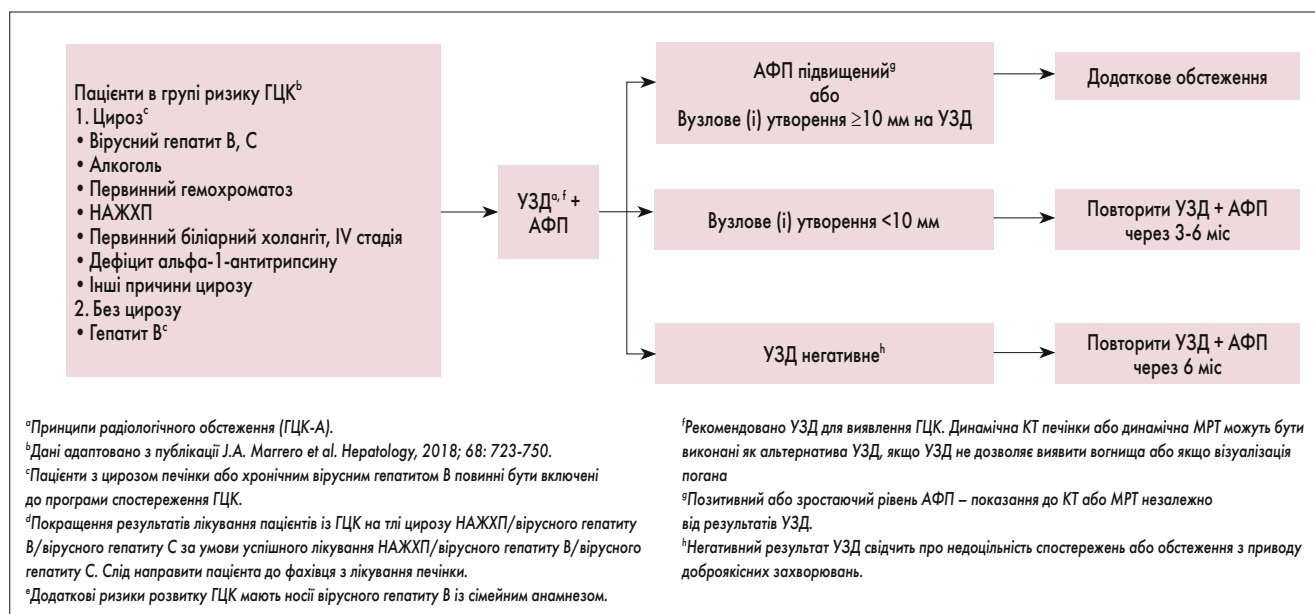


Рис. 6. Алгоритм спостереження пацієнтів із ГЦК^a

Медицина - це воістину
найбагатородніше
зі всіх мистецтв.



Тіпнократ

www.health-ua.com

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!

