



## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія



№ 1 (59) 2021 р.

15 000 примірників\*

Передплатний індекс 37635



Доктор медичних наук,  
професор  
**Сергій Ткач**

Современные подходы  
к ведению больных  
с синдромом избыточного  
бактериального роста

Читайте на сторінці 8



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ігор Скрипник**

Неалкогольний стеатогепатит  
як фактор ризику розвитку  
та прогресування  
ішемічної хвороби серця

Читайте на сторінці 33



Доктор медичних наук,  
професор  
**Тамара Христіч**

Какие этиологические,  
патогенетические  
механизмы  
и клинические проявления  
следует учитывать  
в диагностике хронического  
панкреатита

Читайте на сторінці 29



Кандидат медичних наук  
**Тетяна Соломенцева**

Захворювання  
шлунково-кишкового тракту  
та інфекція SARS-CoV-2:  
що про неї відомо

Читайте на сторінці 12

# ІТОПРИД КСАНТІС



НУДОТА



ПЕЧІЯ



БІЛЬ



ЗДУТТЯ

## ПОДВІЙНА ДОПОМОГА ШЛУНКУ



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



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

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

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

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

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

xantis  
pharma



# Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>
- ➔ Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься<sup>2</sup>

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

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.

**Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються боєм, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

**Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

**Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

**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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

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

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

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

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

## Спазмомен®

Отилонію бромід • Спазмолітичний засіб

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою  
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

ЖЕЛТІЙНИЙ  
ВЕРХНІЙ СЛОЙ

Для інформації про препарат

Спазмолітичний засіб



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



Stefano Evangelista, Chiara Traini, Maria Giuliana Vannucchi

# Отилонію бромід: препарат зі складним механізмом дії

**Отилонію бромід (рис. 1), відкритий декілька років тому групою «Менаріні» [1] серед низки четвертинних солей заміщеного 2-аміноетил-N-бензоїламінобензату, має здатність розслабляти гладенькі м'язи та водночас характеризується антагоністичним ефектом щодо надходження іонів  $Ca^{2+}$  усередині міоцитів. Ці властивості відрізняють отилонію бромід (ОБ) від класичних спазмолітиків (таких як скополамін) [1]. ОБ активно досліджувався, і наразі він широко застосовується в світі у терапії синдрому подразненого кишечника (СПК). ОБ приймають перорально; при цьому через погане всмоктування у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) він проявляє активність переважно у товстій кишці. Дані досліджень з оцінювання активності ОБ на клітинному рівні та результати вивчення його ефективності, представлені у цьому огляді, мають допомогти лікарям краще зрозуміти складний механізм дії цього препарату.**

## Фармакокінетика ОБ

**Абсорбція, плазмові концентрації та екскреція**

Фармакокінетику ОБ вивчали в експериментальних дослідженнях після введення тваринам [ $^{14}C$ ]-ОБ. Було встановлено, що у ШКТ абсорбувалося лише 3% дози препарату. ОБ не проникав через гематоенцефалічний бар'єр, а абсорбована фракція препарату швидко виводилася (переважно з калом) [2]. У подальших дослідженнях, виконаних Shin та співавт. [3], підтверджено низьку біодоступність ОБ – 1,1%.

Низька абсорбція препарату та його локальна активність були підтверджені у ході досліджень фармакокінетики, проведених за участю добровольців [4-6] і пацієнтів з СПК [7, 8]. Так, у дослідженні Jochemsem та Crawley [5], розглянутому Evangelista [2], 5 здорових добровольців чоловічої статі приймали [ $^{14}C$ ]-ОБ перорально у дозі 20 мг; після цього визначали рівень радіоактивності у цільній крові, сечі та калі. Рівень радіоактивності плазми був дуже низьким, і у більшості випадків виявлявся протягом перших 2-6 год після прийому. Найвища плазмова концентрація (10,8 екв/мл) досягалася через 2 год. Лише 0,71% міченого радіоізоотопом препарату виводилося з сечею через 96 год, і після цього при аналізі зразків сечі радіоактивність вже не виявлялася. До 97% міченого радіоізоотопом препарату виводилося з фекаліями за 7 днів, і більшість була асоційована з незміненим ОБ [2].

У ході іншого дослідження 6 здорових добровольців перорально приймали ОБ у дозі 40 мг [4]. Було встановлено, що у всіх добровольців плазмова концентрація ОБ була нижчою за мінімальний доступний для визначення рівень, – це підтвердило, що препарат погано всмоктується. У дослідженні за участю 10 пацієнтів Capurso та співавт. [7] оцінювали ступінь абсорбції ОБ після його локального введення у ШКТ у дозі 300 мг під час ендоскопії; рівні препарату у плазмі вимірювали через 30 хв; 1; 2 та 4 год після інстиляції. Через 4 год у плазмі крові більшості пацієнтів виявляли лише сліди ОБ або ж він взагалі не визначався.

## Селективне захоплення на рівні нижніх відділів ШКТ

Локалізація ділянок зв'язування ОБ була проаналізована в експерименті методом ауторадіографії із застосуванням світлової мікроскопії [10]. Препарат візуалізувався після інкубації *in vitro* заморожених зразків гастроінтестинальних зрізів з [ $^{14}C$ ]-ОБ у концентрації 10 нМ. При цьому було показано специфічне накопичення міченого ОБ у гладеньких м'язах стінки товстої і прямої кишки. На відміну від цього, у шлунку та тонкій кишці не відзначалося специфічного накопичення [ $^{14}C$ ]-ОБ. Спорідненість ОБ до цих відділів ШКТ була щонайменше у 50 разів меншою за таку до гладеньких м'язів товстої та прямої кишки [10].

Ін'єкційне введення [ $^{14}C$ ]-ОБ у стінку товстої кишки *in vivo* [10] призводило до значущого накопичення препарату у гладеньких м'язах через 2 хв. Кількість зв'язаного міченого препарату була пропорційна дозі [10].

У дослідженні за участю пацієнтів, яким проводили резекцію частин тонкої кишки [11], вимірювали радіоактивність у декількох ділянках кишечника після перорального прийому [ $^{14}C$ ]-ОБ (40 мг; 12 год та 30 хв перед хірургічним втручанням) або після його внутрішньопросвітної інстиляції (150 мг під час колоноскопії). При цьому виявлено переважну локалізацію ОБ у гладеньких м'язах

товстої кишки – це вказує на тканинну/органну селективність захоплення препарату.

Evangelista та співавт. [12] підтвердили високу тропність ОБ до кишечника в експериментальних тварин. Після перорального прийому [ $^{14}C$ ]-ОБ (2 мг/кг маси тіла) ОБ погано абсорбувався, його плазмові рівні були у 1000 разів нижчими, ніж у кишечнику. ОБ захоплювався кишковою стінкою, у той час як в інших тканинах його дози виявилися незначними. Catalioto та співавт. [13] оцінили кишкову проникність ОБ *in vitro* на моношарах клітин лінії CaCO-2. Вони встановили, що ОБ – це препарат з трансклітинним шляхом транспортування, абсорбцію якого прискорюють солі жовчних кислот. Р-глікопротеїн шляхом стимуляції ефлюксу ОБ сприяє видаленню надлишку препарату, обмежуючи його розподіл кишковою стінкою [13].

Ця своєрідна фармакокінетика препарату була підтверджена у загальних фармакологічних дослідженнях. При пероральному застосуванні у дозах, здатних проявляти спазмолітичну активність, ОБ не чинив ефектів, що зазвичай асоціюються з прийомом спазмолітичних засобів. ОБ позбавлений як центральних, так і периферичних атропіноподібних ефектів, а також не інгібував шлункову секрецію, що підтвердило його низьку системну абсорбцію [2].

## Фармакодинаміка ОБ

Механізм дії ОБ є множинним, оскільки він здатний впливати на внутрішньоклітинне і позаклітинне проходження  $Ca^{2+}$ , інгібувати  $Ca^{2+}$ -канали, а також зв'язуватися з мускариновими та тахікініновими рецепторами (рис. 2).

## Дослідження *in vitro*

При оцінюванні профілю зв'язування з більш ніж 60 різними рецепторами та іонними каналами відзначено, що ОБ має субмікромолярну спорідненість до мускаринових рецепторів (M1, M2, M4, M5) та рецепторів факторів активності тромбоцитів і мікромолярну афінність – до кальцієвих каналів типу L [14]. Препарат продемонстрував найвищу афінність до м'язового шару товстої та прямої кишки. У товстій кишці експериментальних тварин ОБ конкурентно взаємодіяв з ділянками зв'язування верапамілу у кальцієвих каналах L-типу та у мускаринових рецепторах M2 [14]. Конкурентне зв'язування ОБ з нейрокініновими рецепторами NK2 було продемонстроване Santicoli та співавт. [15] у морських свинок. У цьому експерименті ОБ дозозалежно витісняв [ $^{125}I$ ]-NKA (нейрокінін А), а також інгібував зв'язування агоніста NK2-рецепторів – [3H]-SR 48968 [15]. У досліді на товстій кишці людини препарат продемонстрував здатність селективно інгібувати інтерналізацію рецепторів, індуковану агоністом NK2-рецепторів.

## Електрофізіологічні дослідження

Продемонстровано, що ОБ взаємодіє з потенціал-залежними каналами (ПЗК) як L-, так і T-типу [17, 18]. Як відомо, саме надходження через ПЗК іонів  $Ca^{2+}$  у гладеньком'язові клітини кишечника є основним шляхом запуску його скоротливої активності. У молекулярних дослідженнях показано, що ОБ здатний взаємодіяти з  $\beta$ -субодиницею кальцієвого каналу L-типу, котра

збільшує потік іонів через нього [17]. У циркулярному м'язовому шарі товстої кишки людини ОБ пригнічує проходження іонів  $Ca^{2+}$  через канали L-типу на 25% при концентрації 0,9 мкМ і на 90% – при концентрації 9 мкМ. При цьому ОБ не впливає на потік іонів  $Na^{+}$  або  $K^{+}$ .

## Механічні дослідження

У цих дослідженнях спостерігалось, що ОБ здатний пригнічувати моторику ШКТ – як спонтанну, так і індуковану електричною стимуляцією або введенням стимулюючих речовин (ацетилхоліну, карбахоліну, гістаміну, нікотину, серотоніну, тахікінінів та ін.) [25, 27, 33, 34]. Strege та співавт. [17] продемонстрували, що ОБ блокує вхід  $Ca^{2+}$  у гладеньком'язові клітини кишечника людини шляхом блокування ПЗК та проявляє спазмолітичну активність щодо циркулярних м'язових волокон порожньої кишки. Santicoli та співавт. [15] і Martinez-Cutillas та співавт. [22] показали, що ОБ інгібує скоротливість гладеньких м'язів кишечника морських свинок та шурів, індуковану стимуляцією мускаринових рецепторів і рецепторів NK1 та NK2 (рис. 2).

Дослідження імунофлуоресцентним методом свідчать, що ОБ інгібує епітеліальні мускаринові рецептори типу M3 та може проявляти потужну антисекреторну активність, яка корисна при варіанті СПК з переважанням діареї [31]. Що ж стосується тахікінінів, то ОБ пригнічує скоротливі реакції, індуковані активацією NK1-рецепторів [15]. Примітно, що ОБ прямо не взаємодіє з NK1-рецептором, але, ймовірно, унеможливає позаклітинне проходження  $Ca^{2+}$ . Як також повідомлялося в експериментах з оцінювання зв'язування [15], ОБ може прямо взаємодіяти з NK2-рецепторами. Показано, що у гладеньком'язових клітинах кишечника людини ОБ дозозалежно інгібує індуковане активацією NK2-рецепторів проходження  $Ca^{2+}$ , і це інгібування зберігається у присутності ніфедипіну [22].

Результати цих досліджень надають молекулярну основу для розуміння спазмолітичного ефекту ОБ. Зокрема, комбінація блокади  $Ca^{2+}$ -каналів із антагонізмом щодо мускаринових і тахікінінових рецепторів, ймовірно, є найкращим поясненням впливу ОБ на гладенькі м'язи кишечника (рис. 2).

## Дослідження *in vivo*

У проведених на сьогодні дослідженнях *in vivo* виявлено, що ОБ здатний пригнічувати моторну активність ШКТ, яка виникає у відповідь на різноманітні стимулятори скоротливості та електростимуляцію, а також у базальних умовах [28, 38].

## ОБ та нейротрансмісія

Значний масив доказів, отриманих як у метааналізах [39-41], так і у нещодавніх клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з СПК [9, 42], свідчить про наявність у ОБ знеболюючого ефекту. Також було показано, що ОБ зменшує вісцеральну гіперчутливість у пацієнтів з СПК [43, 44]. Є дані про здатність ОБ впливати на ентєральну нейротрансмісію. Вважається, що основним механізмом цього є блокада  $Ca^{2+}$ -каналів L-типу. Завдяки їй ОБ порушує переміщення NK1-рецепторів від плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин та до неї, зберігаючи рецептор інтерналізованим і недоступним для активації [45-47]. Оскільки в імуногістохімічних дослідженнях показано, що кишкові нейрони експресують  $Ca^{2+}$ -канали L-типу [44], ОБ, ймовірно, може безпосередньо впливати на них, а також діяти на пресинаптичному рівні, впливаючи на міжнейронну комунікацію [47].

## Висновки

Таким чином, знання про складну фармакологію ОБ істотно розширилися та, зокрема, засвідчили постійну участь ентєральної нервової системи в опосередкуванні його дії [6-8]. Імовірним поясненням цього є те, що активність ОБ на рівні нейронів може бути зумовлена блокадою кальцієвих каналів також і у цьому типі клітин. Нарешті, обґрунтованим є припущення про те, що зміни експресії ключових нейротрансмітерів можуть сприяти довгостроковим ефектам ОБ навіть після припинення його прийому, як повідомлялося у клінічних дослідженнях [9, 42].

Evangelista S., Traini C., Vannucchi M.G. Otilonium Bromide: A Drug with a Complex Mechanism of Action. Current Pharmaceutical Design. 2018; 24: 1772-1779.

Стаття друкується у скороченні.  
Список літератури знаходиться в редакції.

Переклала з англ. Ірина Горобець

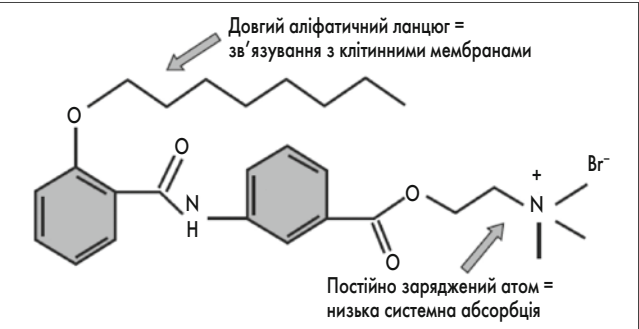


Рис. 1. Хімічна структура ОБ

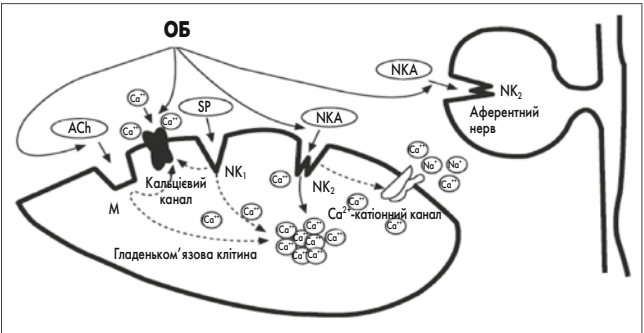


Рис. 2. Модель механізмів дії ОБ, що включають блокаду кальцієвих каналів, інгібування мускаринових і тахікінінових (нейрокінінових) рецепторів



АНОНС

Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
ДУ «Національний інститут терапії імені А.Т. Малої НАМН України»  
Харківський національний медичний університет  
Управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації  
Департамент охорони здоров'я Харківської міської ради  
ГО «Українська асоціація профілактичної медицини»  
Харківське медичне товариство

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Щорічні терапевтичні читання.  
Неінфекційні захворювання: профілактика  
та зміцнення здоров'я в Україні»

22 квітня 2021 р.

Основні тематичні напрями:

- медико-соціальні проблеми профілактики НІЗ;
- епідеміологія та рання діагностика НІЗ;
- практичні аспекти медикаментозної та немедикаментозної профілактики НІЗ;
- коморбідність у терапевтичній практиці. Профілактика, лікування та прогноз при поєднанні захворювань серцево-судинної системи з іншими НІЗ;
- нові технології в профілактичній медицині;
- доказова профілактика в охороні здоров'я;
- багатофакторний підхід до профілактики НІЗ;
- розробка методик мотиваційного консультування як інструменту корекції факторів ризику та змін способу життя пацієнтів.

До участі запрошуються вчені та висококваліфіковані спеціалісти різних спеціальностей: терапевти, кардіологи, гастроентерологи, пульмонологи, нефрологи, епідеміологи, ендокринологи, клінічні фармакологи, лікарі-лаборанти, а також лікарі загальної практики — сімейної медицини.

Телефон для довідок

(057) 373-90-22 — Гріднев Олексій Євгенійович

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо вас до участі в науково-практичній конференції з міжнародною участю

«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА:  
НАУКА ТА ПРАКТИКА»

16-17 квітня 2021 року

ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦІЯ

ОРГАНІЗАТОР:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології психосоматичної медицини та психотерапії, Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини.

ЗА ПІДТРИМКИ

Асоціації неврологів, психіатрів і наркологів України

Основні програмні питання

1. Розбудова засад психосоматичної медицини в світі. Напрямки сучасних досліджень у галузі психосоматичної медицини.
2. Досягнення та перспективи психосоматичної медицини в Україні. Спектр наукових досліджень з психосоматичної медицини в Україні.
3. Психосоматичні аспекти пандемії COVID-19 у різних клінічних галузях медицини: діагностика, терапія, реабілітація.
4. Сучасні тенденції у навчанні студентів, інтернів та лікарів основам психосоматичної медицини.

До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: психіатри, психологи, психотерапевти, лікарі сімейної практики, терапевти, педіатри, неврологи, ендокринологи, гінекологи, кардіологи, гастроентерологи, онкологи, хірурги та фахівці інших спеціальностей, які бажають поглибити знання в галузі психосоматичної медицини.

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів

РЕЄСТРАЦІЯ ДЛЯ СЛУХАЧІВ ОBOB'ЯЗKOBA  
ЗА ПОСИЛАННЯМ – [MEDIAMED.COM.UA](http://MEDIAMED.COM.UA)

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% матеріалу.  
Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

Участь для лікарів безкоштовна



@mediamedconferences

Будемо раді бачити та чути Вас серед учасників конференції!

+38 098 080-72-66

E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua)

[www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.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»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії 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»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко  
ШЕФ-РЕДАКТОР Ілона Цюпа

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

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

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»  
Офіс 16/50, Вознесенський узвіз, 14, м. Київ, 04053.  
Підписано до друку березень 2021 р.  
Замовлення 0244.  
Наклад 15 000 прим.  
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14867-3838P від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.  
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.  
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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



З М І С Т

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Отитонію бромід: препарат  
зі складним механізмом дії  
S. Evangelista, Ch. Traini, M.G. Vannucchi ..... 3

Дисбіоз, мікробіота і пробіотики  
при синдромі подразненого кишечника  
V. Lorenzo-Zuniga. .... 6-7

Современные подходы к ведению больных  
с синдромом избыточного бактериального роста  
С.М. Ткач ..... 8-9

Захворювання шлунково-кишкового тракту  
та інфекція SARS-CoV-2: що про неї відомо  
Т.А. Соломенцева ..... 12-14

Порівняння впливу пантопразолу й омепразолу  
на секрецію соляної кислоти ..... 15

Практические подходы  
к ведению больных со вздутием  
и растяжением живота  
С.М. Ткач ..... 18-20

Роль мікробіоти кишечника в перебігу COVID-19 ..... 21

Неінвазивні біомаркери у діагностиці  
запальних захворювань кишечника у дітей  
О.В. Солдатова, М.В. Аврамчук. .... 22-23

Особливості ведення хворих  
із НПЗП-індукованою гастропатією  
О.О. Бондаренко, А.О. Стешенко, О.М. Агібалов, та ін. .... 27-28

НУТРИЦІОЛОГІЯ

Модель індивідуального збалансованого харчування  
у поєднанні з сучасною фармакотерапією  
як найбільш ефективна стратегія успішного  
лікування поширених гастроентерологічних захворювань  
О.В. Швець. .... 11

ГЕПАТОЛОГІЯ

Цироз печінки. Синдроми при декомпенсованому цирозі.  
Менеджмент асцити  
Г.А. Соловйова ..... 16-17

Гепадоктор: на захисті печінки ..... 25

Неалкогольний стеатогепатит як фактор ризику розвитку  
та прогресування ішемічної хвороби серця  
І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, О.В. Щербак. .... 33-34

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Какие этиологические, патогенетические механизмы  
и клинические проявления следует учитывать  
в диагностике хронического панкреатита  
Т.М. Христинич, Д.А. Гонцарюк ..... 29-32

АНОНС

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XXIII Національна школа  
гастроентерологів,  
гепатологів України

«Коморбідні стани в гастроентерології,  
мультидисциплінарний підхід»

Академія здорового харчування

Початок лекцій 8 квітня 2021 р.

На сесіях школи будуть висвітлені питання патології, лікування органів травлення у пацієнтів з COVID19; профілактики хронізації порушень; нового у діагностиці, лікуванні та профілактиці захворювань шлунково-кишкового тракту. Поділимося власним досвідом.

Під час традиційної Академії здорового харчування будуть обговорені актуальні аспекти сучасної дієтології, помилки та питання щодо якості харчових продуктів.

Запрошуються гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Науковий симпозіум проходитиме у режимі онлайн на сайті <https://gastroukr.org>.

АНОНС

Актуальні питання дитячої нутриціології

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

16 10:00 квітня

сертифікат 25 балів

ONLINE

PROSTIRUA

ВГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України»

Ключові теми

- Вітаміни та дієтичні добавки в раціоні дитини
- Дієтичне харчування:
  - при захворюваннях печінки;
  - при ожирінні;
  - при алергії;
  - при целиакії;
  - при залізодефіциті.

Докладна інформація про захід та реєстрація за посиланнями: [ds.com.ua/gastrokiuk/](https://ds.com.ua/gastrokiuk/) та <https://webinar.prostirua.com/>



# Дисбіоз, мікробіота і пробіотики при синдромі подразненого кишечника

20 лютого 2021 р. відбувся III Міжнародний конгрес для лікарів, присвячений темі корисних мікроорганізмів, PRO/PREBIOTIC 2021. Захід щороку збирає декілька тисяч відвідувачів, найвідоміших міжнародних та українських доповідачів і отримує безліч позитивних відгуків. У рамках конгресу було розглянуто надзвичайно актуальні питання пробіотикотерапії та мікробіоценозу. Одним зі спікерів конгресу із доповіддю «Дисбіоз, мікробіота і пробіотики при синдромі подразненого кишечника» виступив старший консультант-гастроентеролог, координатор досліджень Іспанського товариства шлунково-кишкової ендоскопії Vicente Lorenzo-Zuniga.



Vicente Lorenzo-Zuniga

— Вагоме значення у підтримці адекватної проникності кишечника має кишковий бар'єр, представлений мікробіотою, слизовим шаром та епітеліальними клітинами. Зміна будь-якого компонента може призвести до порушення проникності стінки кишечника.

Кишковий бар'єр можна умовно поділити на 2 складові:

1) фізичний бар'єр, який запобігає втраті рідини, електролітів та проникненню антигенів і мікроорганізмів;

2) функціональний бар'єр, що забезпечує обмін молекул між організмом та середовищем, а також всмоктування поживних речовин, що надходять із їжею.

Мікробіота кишечника (МК) — це комплексна динамічна екосистема, представлена тисячами різноманітних бактерій. Відомо, що склад МК змінюється з віком. Це може проявлятися зменшенням кількості *Actinobacteria*, аж до повного їх зникнення у людей похилого віку, та зростанням кількості *Firmicutes*, *Proteobacteria* і *Bacteroidetes*. Ці зміни можуть бути пов'язані з відмінностями у харчовій поведінці та різноманітністю раціону людей різних вікових груп, що підтверджують слова Гіпократів: «Ми є тим, що ми їмо». Збалансоване харчування є запорукою здорової МК та, навпаки, незбалансоване харчування є однією з причин розвитку дисбіозу.

Окрім неправильного харчування, до факторів, що зумовлюють розвиток дисбіозу, належать сидячий спосіб життя, вживання лікарських засобів, дефіцит сну та фізіологічний і психологічний стрес. Сукупність цих чинників у сучасному світі призвела до того, що сьогодні ми спостерігаємо тенденцію до зменшення бактеріального різноманіття кишечника, що, відповідно, має свої наслідки.

**Яка роль МК у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК)?**

СПК є функціональним поліетіологічним захворюванням, в основі якого лежать порушення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), МК, вісцеральна гіперчутливість, системне запалення низької інтенсивності та зміни з боку центральної нервової системи, зумовлені існуванням двонаправленої вісі «кишечник — головний мозок» (рис. 1). Нещодавні дослідження продемонстрували тісний взаємозв'язок між кишечником та головним мозком, який модулюється саме МК. Отож, за допомогою модифікації МК можна впливати на якість життя пацієнтів із СПК.

Сучасні дослідження, проведені з використанням нових методик кількісного визначення МК, виявили відмінності МК пацієнтів із СПК порівняно зі здоровими особами. Зокрема, було продемонстровано зростання кількості *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter* та *Ruminococcus*, у той час як кількість *Bifidobacterium* була зниженою (M. Rajilic-Stojanovic et al., 2015). Окрім зміни кількісних показників, описана також знижена активність *Lactobacilli* та *Bifidobacteria* в осіб із СПК (M. Bellin et al., 2014) і негативна кореляція між типом МК та вираженістю симптомів СПК (J. Tap et al., 2017). Існують також і відмінності між МК у чоловіків та жінок. При цьому саме жінки більш схильні до розвитку дисбіозу і СПК (A. Zhernakova et al., 2016).

Сьогодні активно вивчається можливість модуляції МК за допомогою пробіотиків, які можуть мати сприятливий вплив на перебіг СПК. Вибір найбільш ефективного пробіотика залежить від того, які специфічні типи бактерій характерні для того чи іншого стану. Так, наприклад, у пацієнтів із СПК здебільшого домінують *Firmicutes*, менше — *Bacteroidetes*, а у хворих із запальними захворюваннями кишечника — навпаки (A.V. Vila, 2018). Окрім цього, при призначенні пробіотиків особливу увагу необхідно звертати на дотримання пацієнтами режиму лікування, адже доведено,

що більш суворе дотримання режиму зумовлює вищу ефективність (C. Meydan et al., 2020).

**Який пробіотик є ефективним у лікуванні пацієнтів із СПК?**

— Розробка пробіотика для застосування у пацієнтів із СПК базується на патофізіології захворювання та механізмі дії самого пробіотика. СПК — це багатфакторна патологія, в основі якої лежать кілька механізмів: підвищена проникність кишечника, збільшення активності запальних клітин слизової оболонки, а особливо мастоцитів, розвиток дисбіозу та порушення газоутворення за участю бактерій ( $\text{CH}_4$  та  $\text{H}_2\text{S}$ ), наявність гастроентериту в анамнезі, молодий вік та інші соціально-психологічні фактори, стрес. Все це призводить до підвищення вісцеральної чутливості, тобто посиленої відповіді на нормальні подразники у кишечнику (B.E. Lacy et al., 2016; W.D. Chey et al., 2015; I.B. Jeffery et al., 2012; J.S. Labus et al., 2017). Для об'єктивізації даних щодо підвищеної вісцеральної чутливості може бути визначений індекс гіперчутливості (Visceral Sensitivity Index — VSI) або оцінений кишковий транзит екогенних газових навантажень зі скінтиграфічною візуалізацією. Було продемонстровано, що введення фіксованого об'єму газу в кишечник пацієнтів із СПК спричиняє більш болючі відчуття та більше здуття у порівнянні зі здоровими особами контрольної групи у тих же умовах (A.C. Hernando-Harder et al., 2010).

Застосування пробіотиків при СПК має доведені клінічні переваги, зокрема у пацієнтів, у яких домінуючим симптомом є діарея. Однак невирішеними залишаються питання механізму дії окремих штамів, відбору штамів та/або комбінації штамів, безпеки та стабільності, оптимального дозування і тривалості терапії, а також ефективності, продемонстрованої у клінічних дослідженнях (K. Hod, 2016). Отож пріоритетом залишається розробка мікробіологічної терапії в залежності від захворювання — таргетної терапії.

**Чому саме Пробиолог СПК?**

— Пробиолог СПК («Лабораторія Майолі Спіндлер», Франція) — єдиний засіб на ринку, пробіотичний штам якого виробляє поліфосфати (ПФ), що підтверджено лабораторними методами. Відомо, що гранули ПФ підсилюють бар'єрну функцію кишкового епітелію та підтримують кишковий гомеостаз, що призводить до зменшення проникності кишечника та, відповідно, нормалізації випорожнень. Вироблення ПФ-гранул залежить від гена *ppk* та є штампспецифічною особливістю. Такі штами, як *L. plantarum*, зокрема СЕСТ7484, продукують велику кількість ПФ (C. Alcantara et al., 2014; C. Alcantara et al., 2018; S. Segawa et al., 2011). Протизапальний ефект пробіотиків можна оцінити шляхом визначення рівня утворення коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), таких як ацетат, бутират і пропіонат. КЖК сприяють абсорбції натрію і води, що допомагає зменшити частоту дефекації. Ацетат має виражений протизапальний ефект та стимулює утворення слизу (K. Ishiguro et al., 2014; L. Wrzosek et al., 2013). Пробиолог СПК сприяє продукції великої кількості КЖК, в основному ацетату (J.E. Mazo et al., 2016). Окрім цього, протизапальний ефект також можна оцінити, вимірюючи рівень утворення ацетилхоліну (АХ), який є важливим

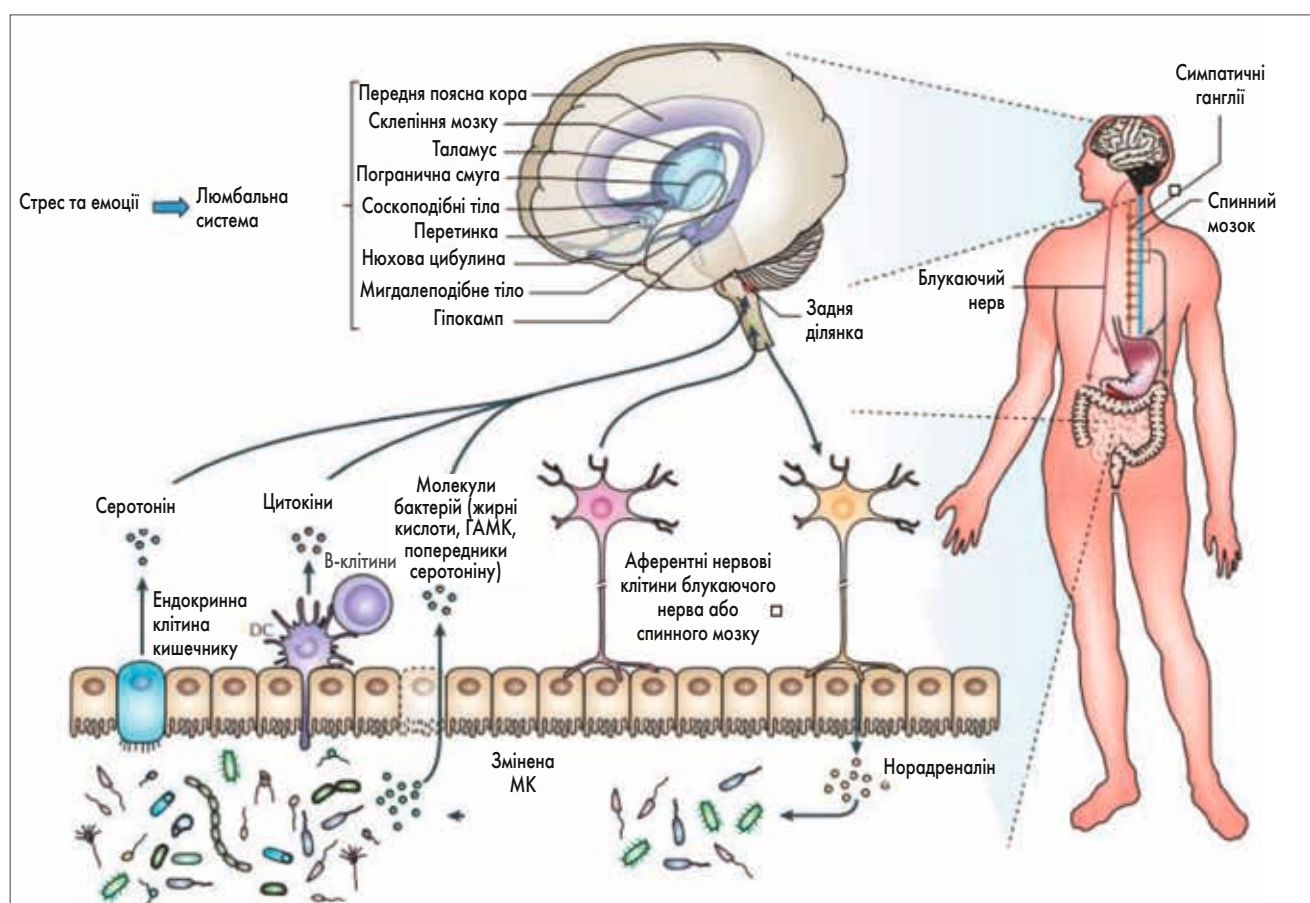
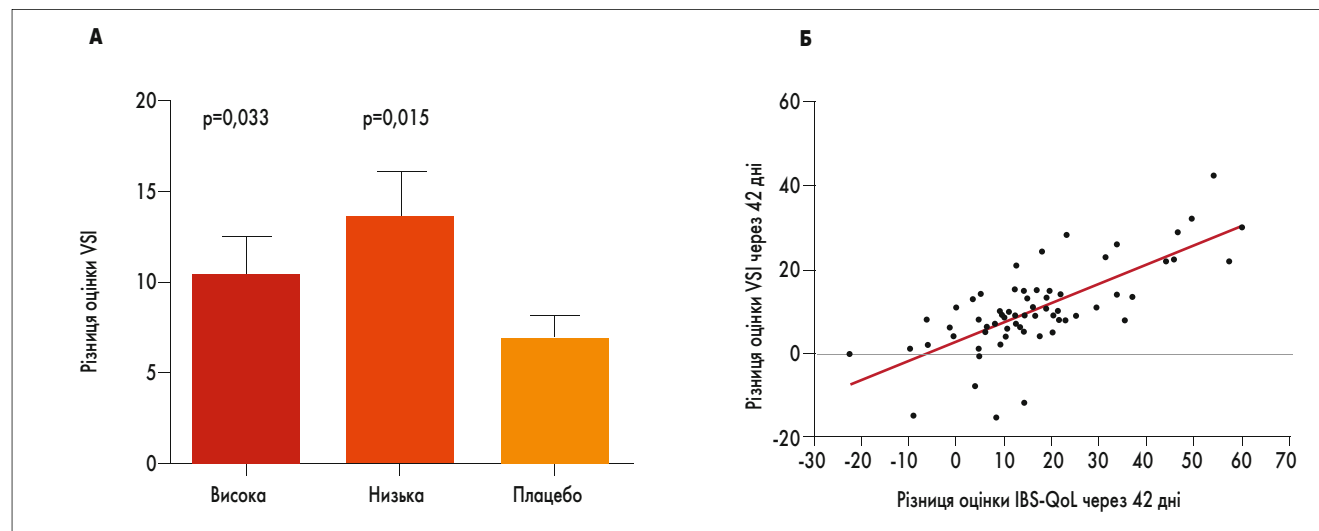


Рис. 1. Вісь «кишечник — головний мозок»





доз, із поправкою на множинність). Варто зауважити, що хоча оцінка VSI через 3 тижні не показала переваги того чи іншого дозування, через 6 тижнів спостерігалася більш виражене покращення вісцеральної чутливості у тих пацієнтів, які отримували нижчі дози пробіотики (приріст склав  $14 \pm 2$  бали;  $p=0,015$  у порівнянні з плацебо, у той час як для низьких доз  $10 \pm 2$  бали;  $p=0,033$  у порівнянні з плацебо; рис. 2А). Спостерігалася значна кореляція покращення VSI та IBS-QoL ( $p<0,001$ ; рис. 2Б; V. Lorenzo-Zuniga et al., 2014).

Потрібно пам'ятати, що дія пробіотиків розвивається поступово, тому для досягнення найкращого та швидкого ефекту рекомендується використовувати комбіноване лікування із включенням спазмолітиків (альверину цитрату) та симетикону (T. Wittmann et al., 2010).

Таким чином, Пробіолог СПК є засобом, розробленим саме для застосування у пацієнтів із СПК. Штами бактерій, що входять до складу засобу Пробіолог СПК, чинять протизапальний ефект, зменшують проникність кишкового бар'єра та протидіють розвитку дисбіозу. Пробіолог СПК є унікальним пробіотиком, який впливає на вісцеральну гіперчутливість та суттєво покращує якість життя пацієнтів із СПК.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

регулятором запалення слизової оболонки (для макрофагів та тучних клітин) через нікотинові ацетилхолінові рецептори nAChR- $\alpha 7$ F (F. Guzman-Mejia et al., 2018). У цьому напрямку найкращі результати продемонстрували штами *Pedococcus acidilactici* CECT7483, *Lactobacillus plantarum* CECT7484 і CECT7485, які й увійшли до складу Пробіолог СПК. Пробіолог СПК сприяє утворенню більшої кількості ацетилхоліну, ніж *Bifidobacterium infantis* 35624 (D.A. Drossman et al., 2016).

Ще однією проблемою, з якою стикаються пацієнти із СПК, є метеоризм, зумовлений надмірним виробленням газу бактеріями. Було продемонстровано, що вироблення МК  $\text{CH}_4$  асоціюється із запором, а  $\text{H}_2\text{S}$  — із діареєю та підвищеною чутливістю. Тому при виборі пробіотики слід обирати штами з потужною окислювальною активністю, що допомагає зменшити кількість  $\text{CH}_4$  та  $\text{H}_2\text{S}$  (M. Pimentel et al., 2012; M. Pimentel et al., 2018).

Як зазначено вище, СПК асоціюється з вісцеральною гіперчутливістю. При цьому у деяких пацієнтів із СПК підвищені рівні *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas*, які можуть збільшувати кишкову чутливість внаслідок виділення ендотоксину або  $\text{H}_2\text{S}$ , що активує Toll-подібні рецептори TLR4 на мембранах тучних клітин та макрофагів, і нейрональні Cav3.2-канали відповідно. Кожен штамп, що входить у Пробіолог СПК, має унікальний профіль протимікробної дії на ці бактерії (I.B. Jeffery et al., 2012; A.H. Sachdev et al., 2013).

Отож, штами, що входять до складу засобу Пробіолог СПК, є ефективними при вісцеральній гіперчутливості, зміні моторики ШКТ, збільшенні кишкової проникності та порушенні імунної функції.

**Чи здатен Пробіолог СПК покращити якість життя пацієнтів із СПК?**

— Беззаперечно, важливим аспектом у лікуванні пацієнтів із СПК є не лише нормалізація вісцеральної чутливості, що є основою цієї проблеми, але й покращення якості життя пацієнтів. З метою оцінки ефективності застосування засобу Пробіолог СПК для вирішення цих проблем було проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження. У ньому брали участь 84 пацієнта зі встановленим діагнозом СПК із діареєю та СПК переміжного типу (за Римськими критеріями III). Пробіолог СПК пацієнти застосовували впродовж 6 тижнів, адже, як відомо, тривале застосування пробіотиків (>8 тижнів) може призвести до зниження їх ефективності. З метою підбору найкращої дози було оцінено 2 варіанти дозування засобу Пробіолог СПК: низька доза — 1 капсула ( $1 \times 10^9$  КУО), висока доза — 1 капсула ( $3 \times 10^9$  КУО) на добу після сніданку. Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), оцінювали за допомогою опитувальника, розробленого саме для людей із СПК (IBS-QoL). Хорошою якістю життя вважалася при покращенні на  $\geq 15$  балів, низькою — при покращенні на 10–15 балів, а покращення на <10 балів розцінювалося як відсутність відповіді. Для оцінки вісцеральної чутливості використовували шкалу індексу вісцеральної чутливості VSI. Окрім цього, оцінювали вісцеральні симптоми. Оцінку параметрів проводили через 3 та 6 тижнів прийому. У ході дослідження було отримано значне покращення якості життя (IBS-QoL) пацієнтів, що приймали Пробіолог СПК, порівняно з тими, хто

приймав плацебо ( $p<0,05$  для обох доз, із поправкою на множинність). При застосуванні засобу Пробіолог СПК спостерігалася висока частота позитивної відповіді на лікування порівняно із плацебо ( $p=0,009$ ). Різниця між високими та низькими дозами у впливі на IBS-QoL не спостерігалася.

При оцінці VSI також було зафіксовано суттєве покращення вісцеральної чутливості ( $p<0,05$  для обох

# Пробіолог СПК

## ПРИ СИНДРОМІ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ



1 капсула містить:

**$3 \times 10^9$  КУО**

*Lactobacillus plantarum* CECT7484  
*Lactobacillus plantarum* CECT7485  
*Pedococcus acidilactici* CECT7483

Покращення якості життя пацієнтів з СПК<sup>2</sup>

Комбінація штамів, рекомендована WGO<sup>1</sup>

Комбінація штамів, рекомендована Українською Гастроентерологічною Асоціацією<sup>3</sup>

Без стійкості до антибіотиків<sup>2</sup>

**1 капсула на день**

1. Guarner F et al. WGO Global guidelines Probiotics and Prebiotics 2017. 2. Vicente Lorenzo-Zuniga, Elba Llop, Cristina Suarez, Beatriz Alvarez, Luis Abreu, Jordi Espadaler, Jordi Serra. 131, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. 2016. 3. Ткач С. М., Дорофеев А. Э., Скрышник И. Н., Харченко Н. В., Степанов Ю. М., Швец О. В. Клинические рекомендации Украинской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных с синдромом раздраженной кишки / Здоровье Украины. — 2019. — №20 (465) — С. 14–15. ПРОБІОЛОГ СПК/PROBIOLOG IBS. Склад за даними виробника (на 1 капсулу): активні інгредієнти: *Lactobacillus plantarum* CECT7484, *Lactobacillus plantarum* CECT7485, *Pedococcus acidilactici* CECT7483 —  $3 \times 10^9$  КУО; допоміжні інгредієнти: мальтодекстрин, стеарат магнію (E470b), діоксид кремнію (E551), піромеллоза (E464), діоксид титану (E171). Поживна цінність на 100 г продукту: енергетична цінність — 1502/359 кДж/ккал, білки — 8,23 г, жири — 1,06 г, вуглеводи — 73,27 г. Форма випуску: 15 капсул в упаковці. Маса нетто: 6,53 г. Протипоказання та застереження при споживанні: індивідуальна чутливість до компонентів. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Умови зберігання: з недоступним для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці, подалі від прямих променів світла, при температурі нижче 25 °C. Термін придатності: 24 місяці з дати виробництва. При відповідному зберіганні. БЕЗ ГМО. Виробник: «ALIFARM, S.A.», Пол. Інд. «Inc Kosco» n°9, Llica de Vall, 08185, Барселона, Іспанія / «ALIFARM, S.A.», Pol. Ind. «Els Xorps» n°9, Llica de Vall, 08185, Барселона, Іспанія / «Laboratoires MAYOLY SPINDLER», 6, avenue de l'Europe, B.P. 51, 78401, CHATOU CEDEX, France, тел.: +33(0)134807260. (Адреса потужностей: Пол. Інд. «Inc Kosco» n°8, Llica de Vall, 08185, Барселона, Іспанія) / «Els Xorps» n°8, Llica de Vall, 08185, Барселона, Іспанія) / «AB-Biotics, S.A.», AB-Biotics, S.A. - Esade Creapolis, Av. de la Torre Blanca, 57 - Desp. 3506 08172 Sv. Kugat d'el Valls, Каталунія (Іспанія) / «AB-Biotics, S.A.» - Esade Creapolis, Av. de la Torre Blanca, 57 - Desp. 3506 08172 Sv. Kugat del Valles, Catalunya (Spain).

Дієтична добавка не може бути повноцінною заміною харчування. Повна інформація міститься у листку-вкладку. Інформація призначена для медичних працівників та фармацевтів. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. НЕ ДЛЯ ПРОДАЖУ. Затверджено до друку: березень 2021 р. PRO36-03/21. ТОВ «Майолі Україна»: вул. Б. Хмельницького, 52, оф. 109, м. Київ. Тел.: 044 237 70 75.

**MAYOLY SPINDLER**  
LABORATORIES



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, г. Киев

# Современные подходы к ведению больных с синдромом избыточного бактериального роста

По материалам последнего клинического руководства Американской коллегии гастроэнтерологии 2020 г.

**Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) как определенный медицинский феномен известен уже на протяжении многих десятилетий. Хотя его дефиниция до сих пор вызывает дискуссии, принципиальное положение заключается в том, что в норме в тонкой кишке микробная колонизация должна быть значительно меньше, чем в толстой кишке. При СИБР нормальный баланс кишечной микробиоты (КМ) значительно нарушается, количество бактерий в тонкой кишке увеличивается (более  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл), что является причиной появления гастроэнтерологической симптоматики. СИБР в типичных случаях формируется за счет увеличения преимущественно грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, ферментирующих поступающие с пищей углеводы, продуцирующих кишечные газы и вызывающих вздутие живота [1].**

После установления важнейшей роли КМ в здоровье человека в конце 1990-х гг. количество исследований клинической роли СИБР значительно увеличилось [2]. Появилось большое число научных статей о связи СИБР с синдромом раздраженной кишки (СРК) [3,4], воспалительными заболеваниями кишечника [5], склеродермией и рассеянным склерозом [6], нарушениями моторики [7,8], циррозом [9], неалкогольной жировой болезнью печени [10], постгастрэктомическим синдромом [11] и многими другими заболеваниями и состояниями.

В настоящее время назрела необходимость в установлении силы и качества доказательных исследований в области СИБР, пересмотре критериев его диагностики и установлении оптимальных методов лечения [12]. Именно этому посвящены новые клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии (АКГ), опубликованные в этом году [13]. В процессе разработки данного руководства АКГ применялись подход GRADE и принципы лучшей клинической практики [12]. Ниже приведены основные рекомендации и ключевые положения нового клинического руководства АКГ в отношении ведения больных с СИБР (табл. 1, 2).

## Определение

СИБР может быть определен как клинический синдром с гастроинтестинальными (ГИ) симптомами, вызванными наличием избыточного количества бактерий в тонкой кишке. Это определение предполагает, что избыточный бактериальный рост (ИБР) в тонкой кишке можно измерить и он сопровождается появлением специфических ГИ признаков и симптомов. Например, патологическая ферментация нутриентов, которые обычно полностью абсорбируются в тонкой кишке, может приводить к избыточной продукции газов и вздутию живота.

Измерение количества бактерий в тонкой кишке изначально осуществлялось путем посева аспиратов из проксимальных отделов тонкой кишки и получения культуры [14]. Тем не менее, пороговые количественные значения ИБР, получаемые в культуре, долгое время предметом споров среди экспертов в этой области и оставались противоречивыми в научной литературе. В последнем Североамериканском консенсусе сделан вывод, что для диагностики ИБР необходимо наличие  $10^3$  КОЕ/мл в аспирате из двенадцатиперстной или проксимального отдела тонкой кишки [14].

Альтернативным методом диагностики СИБР является количественное измерение водорода в выдыхаемом воздухе после приема фиксированного количества углеводных субстратов, таких как глюкоза или лактулоза [15, 16]. Хотя дыхательные тесты (ДТ) широко распространены, они являются непрямыми методами оценки ИБР в тонкой кишке. Относительно пороговых диагностических значений ДТ для выявления ИБР и техники их выполнения в научной литературе также продолжается дискуссия. Принимая во внимание наиболее свежие данные, рекомендуется в качестве диагностического критерия СИБР использовать подъем уровня водорода в выдыхаемом воздухе более 20 ppm выше базовой линии в течение 90 минут после перорального приема 75 г глюкозы или 10 мг лактулозы [13].

Клинические признаки и/или симптомы СИБР возникают вследствие мальабсорбции нутриентов, нарушения кишечной проницаемости, воспаления и/или иммунной активации, которые появляются при патологической бактериальной ферментации в тонкой кишке [17]. Основными симптомами СИБР являются тошнота, вздутие живота, флатуленция, чувство растяжения в животе, абдоминальная боль, диарея и/или запор, которые встречаются примерно у 70% больных. Реже может отмечаться стеаторея, потеря массы тела, дефицит железа и анемия, дефицит жирорастворимых витаминов (D и B<sub>12</sub>) и/или воспаление слизистой тонкой кишки [17, 18]. Эти симптомы обычно ассоциируются с экстраординарными причинами СИБР, такими как постхирургический синдром слепой петли или склеродермия [19]. У некоторых больных отмечается немотивированная усталость и ухудшение концентрации внимания [20]. Тем не менее, нет ни одного симптома, патогномоничного для СИБР. Симптоматика СИБР часто «маскируется» за такими диагнозами, как СРК, функциональная диарея, функциональная диспепсия или вздутие. Симптомы этих заболеваний могут быть частью СИБР, но существует также достаточно много факторов риска, способствующих развитию СИБР. Например, у пациента с хроническим панкреатитом трудно определить, является ли диарея следствием экзокринной панкреатической недостаточности или сопутствующего СИБР. Так же и при болезни Крона тяжело установить, являются ли абдоминальная боль, вздутие и диарея следствием активного воспаления, мальабсорбции желчных кислот, послеоперационных стриктур или они связаны с СИБР.



С.М. Ткач

## Диагностика

### Дыхательные тесты

Количественное измерение водорода и/или метана в выдыхаемом воздухе является относительно недорогим неинвазивным, легко выполнимым и широко распространенным методом диагностики СИБР. Принцип теста заключается в том, что человеческие клетки не способны продуцировать водород или метан. Следовательно, если эти газы определяются в выдыхаемом воздухе, должны быть другие источники их продукции, такие как ферментация углеводов кишечными бактериями. Поэтому, когда мы перорально вводим такие углеводные субстраты, как глюкоза и лактулоза, они быстро ферментируются кишечными бактериями, при этом продуцируется водород, который всасывается в кровь и может быть определен в выдыхаемом воздухе. Чем больше бактерий в тонкой кишке, тем больше водорода продуцируется и, соответственно, выше показатели ДТ. Метаногенные археи (прокариоты, лишенные ДНК-содержащего ядра), наоборот, используют водород как субстрат для продукции метана [16, 21]. Если повышение концентрации водорода в дыхательных пробах косвенно свидетельствует о СИБР, то, согласно Североамериканскому консенсусу, повышение уровня метана на 10 ppm дает основания предполагать избыточный рост архей, продуцирующих метан. Поэтому в настоящее время предложен новый термин — «синдром избыточного метаногенного роста» (СИМР) [13]. До проведения ДТ пациент должен избегать приема антибиотиков в течение 1 месяца, прокинетики или слабительных в течение 1 недели. За день до ДТ исключается ферментируемая пища, а исследование проводится натощак через 8-12 часов после приема еды. Во время проведения ДТ нельзя курить и активно двигаться [16].

Независимо от номенклатуры, если изменение концентрации водорода или метана не превышает пороговых значений, это свидетельствует о негативном результате. Когда в качестве субстрата используется лактулоза, обычно фиксируются два пика повышения концентрации водорода (первый связан с ИБР в тонкой кишке, а второй отражает бактериальную ферментацию в толстой кишке). Согласно положениям нового консенсуса, для диагностики ИБР второй пик не учитывается, однако первый должен отмечаться в течение первых 90 минут после приема 10 г лактулозы. Согласно систематическому обзору Khoshini и соавт. [14], чувствительность лактулозного водородного теста в диагностике СИБР колеблется от 31 до 68%, а специфичность — от 44 до 100%, в то время как чувствительность глюкозного теста колеблется от 20 до 93%, а специфичность — от 30 до 86%, когда сравниваются аналогичные показатели культурального теста.

### Аспирация тонкой кишки и получение культуры

Аспират тонкой кишки и культуральное исследование рассматриваются как золотой стандарт диагностики СИБР. К сожалению, стандартизация техники забора содержимого тонкой кишки разработана недостаточно, результаты посевов могут отличаться в зависимости от расположения катетера для забора аспирата и его количества. Также довольно сложно соблюдать асептические условия при заборе материала. В настоящее время практикуется методика получения аспирата из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (3-5 мл) во время проведения верхней эндоскопии, что позволяет свести к минимуму перекрестную контаминацию материала бактериальным содержимым желудка и полости рта. Ранее пороговым положительным результатом для диагностики СИБР считали показатель  $10^3$  КОЕ/мл и выше. Однако последние результаты показали, что этот показатель завышен и для диагностики СИБР достаточно получить показатель выше  $10^3$  КОЕ/мл [13, 15].

В настоящее время растет число исследований, использующих для диагностики СИБР секвенирование 16S-рибосомальной РНК в дуоденальном содержимом. При этом у больных с СРК и сопутствующим СИБР выявляли увеличение соотношения *Escherichia/Shigella* (p=0,005), количества *Aeromonas* (p=0,051) и *Pseudomonas*, а также уменьшение количества *Acinetobacter* (p=0,024), *Citrobacter* (p=0,031) и *Microvirgula* (p=0,036) [22, 23].

### Новые техники

Поскольку доступные ДТ имеют сравнительно невысокую чувствительность и специфичность, продолжается поиск

| Таблица 1. СИБР: сила ключевых рекомендаций [13]                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Диагноз СИБР</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| • Для диагностики СИБР у больных СРК рекомендуется проведение водородных ДТ (глюкозного или лактулозного); <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>                                                                                |
| • Эти же тесты рекомендуются для диагностики СИБР у больных с предполагаемыми нарушениями моторики; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>                                                                                       |
| • Эти же тесты для диагностики СИБР рекомендуется проводить пациентам с симптомами (абдоминальная боль, метеоризм, вздутие и/или диарея) после абдоминального оперативного вмешательства; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i> |
| <b>Другие состояния, ассоциированные с СИБР</b>                                                                                                                                                                                                            |
| • Не рекомендуется проведение ДТ бессимптомным пациентам, принимающим ИПП; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>                                                                                                                |
| • У симптоматических пациентов с запором рекомендуется выявление метан-продуцирующих микроорганизмов при помощи метанового ДТ; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>                                                            |
| <b>Лечение СИБР</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| • У пациентов с СИБР и наличием симптомов для его эрадикации и разрешения симптоматики рекомендуется лечение антибиотиками; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>                                                               |

| Таблица 2. СИБР: ключевые положения [13]                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Наиболее характерным и частым симптомом СИБР является вздутие живота                                                                                                       |
| 2. Дефицит витаминов при СИБР встречается нечасто и обычно выявляется у пациентов с атрофическим или структурным повреждением тонкой кишки (например, синдромом слепой кишки) |
| 3. Уровень фолатов при СИБР может быть повышен (бактерии продуцируют фолаты)                                                                                                  |
| 4. Причины СИБР различны и могут способствовать его рецидивированию                                                                                                           |
| 5. ДТ полезны для неинвазивного выявления СИБР до назначения антибиотиков                                                                                                     |
| 6. Во время проведения ДТ следует использовать стандартные дозы глюкозы (75 г) или лактулозы (10 мг)                                                                          |
| 7. Наиболее точным методом выявления СИБР является выявление более $10^3$ КОЕ/мл в дуоденальном содержимом (при культивировании)                                              |
| 8. Избыточное выделение метана при ДТ указывает не на СИБР, а на избыточный метаногенный рост (метан продуцируют археи)                                                       |
| 9. Ключевым продуцентом метана является <i>Methanobrevibacter smithii</i>                                                                                                     |
| 10. Повышенная продукция метана и наличие <i>Methanobrevibacter smithii</i> в кале часто ассоциируются с запором                                                              |
| 11. Целевое лечение метаногенов может уменьшить продукцию метана и запор                                                                                                      |
| 12. Количество пациентов с СРК и сопутствующим СИБР зависит от метода диагностики                                                                                             |
| 13. В настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по применению пробиотиков или проведению трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при СИБР                        |
| 14. Для профилактики рецидивов СИБР важно избегать назначения повторных курсов антибиотиков (за исключением рифаксимина), а делать упор на лечение лежащих причин             |
| 15. Нормализация результатов ДТ после лечения коррелирует с улучшением симптоматики                                                                                           |



новых стандартных методов диагностики СИБР, в частности, создание уникальной капсульной технологии, способной *in vivo* измерять концентрацию водорода и CO<sub>2</sub> [24, 25].

Практические рекомендации  
Диагностика СИБР

**Рекомендация 1.** Для диагностики СИБР у больных СРК рекомендуется проведение водородных ДТ (глюкозного или лактулозного) Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

СРК является довольно распространенным заболеванием, при котором наличие СИБР определяют чаще всего. Хотя частота СИБР при СРК является предметом дискуссии, считается, что она может достигать 78% [26]. Эти данные основаны как на результатах молекулярно-генетического тестирования больных СРК [23, 27, 28], так и на результатах исследований TARGET 1, 2 и 3, подтверждающих эффективность неабсорбируемого селективного кишечного антибиотика рифаксими́на при СРК [29]. Высокая эффективность рифаксими́на позволила Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) официально рекомендовать его для лечения больных с СРК с диареей. Сравнительно недавнее исследование показало, что положительные результаты лактулозного ДТ позволяют предсказать ответ пациентов с СРК на рифаксими́н. По факту, 76% пациентов с положительным лактулозным ДТ были определены как респондеры, продемонстрировавшие эрадикацию СИБР и клиническое улучшение после курсового применения рифаксими́на (1200 мг/сутки в течение 14 дней) [30].

**Рекомендация 2.** Водородные ДТ (глюкозный, лактулозный) рекомендуются для диагностики СИБР у больных с предполагаемыми нарушениями моторики. Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

**Рекомендация 3.** Водородные ДТ (глюкозный, лактулозный) для диагностики СИБР рекомендуется проводить пациентам с наличием симптомов (абдоминальная боль, метеоризм, вздутие и/или диарея) после абдоминального оперативного вмешательства. Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Другие состояния, ассоциированные с СИБР

Имеется довольно много механизмов, обеспечивающих относительно низкую бактериальную контаминацию тонкой кишки (табл. 3). Недостаточность или прорыв одного или более из этих механизмов могут приводить к ИБР в тонкой кишке. В таблице 4 представлены основные состояния, традиционно ассоциирующиеся с СИБР.

СИБР может не только ассоциироваться с этими состояниями, но и быть непосредственной причиной мальабсорбции, дефицита витаминов и других проблем. Следует сказать, что многие из состояний, ассоциирующихся с СИБР, определены эмпирическим путем. Доказательных исследований высокого уровня, касающихся диагностики и лечения СИБР, явно недостаточно, и их следует продолжать.

Желудочная кислотность  
и ингибиторы протонной помпы

**Рекомендация 4.** Не рекомендуется проведение ДТ у бессимптомных пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы (ИПП). Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Желудочная кислотность играет важнейшую роль как сдерживающий фактор, препятствующий развитию СИБР.

| Таблица 3. Механизмы поддержания экологического гомеостаза в тонкой кишке |                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Механизм                                                                  | Комментарий                                                                                                                                                                          |
| Кислота желудка                                                           | Большинство проглоченных с пищей бактерий не выживают в кислой среде желудка                                                                                                         |
| Панкреатические ферменты                                                  | Панкреатические ферменты в проксимальных отделах тонкой кишки могут расщеплять бактериальные продукты. Эффективное переваривание нутриентов оставляет меньше субстратов для бактерий |
| Желчные кислоты                                                           | Действуют как детергенты и могут оказывать эффект на бактериальные мембраны                                                                                                          |
| Моторика тонкой кишки                                                     | Мигрирующий моторный комплекс и другие компоненты очищают тонкую кишку от продуктов распада во время пищеварения                                                                     |
| Илеоцекальный клапан (баугиниева заслонка)                                | Защищает тонкую кишку от ретроградного поступления толстокишечной микрофлоры                                                                                                         |
| Иммунная система                                                          | Иммунитет слизистой важен для поддержания стабильности микробиоты в просвете тонкой кишки                                                                                            |

Пациенты с гипохлоргидрией или ахлоргидрией вследствие аутоиммунного гастрита или после резекции/гастрэктомии имеют повышенный риск развития СИБР [11, 31]. ИПП, являющиеся основными препаратами для лечения кислото-зависимой патологии, могут давать непонятные ГИ-симптомы. Spiegel и соавт. описали ассоциацию между приемом ИПП и развитием СИБР, как и многие другие исследования, показавшие высокий риск развития СИБР у ИПП-пользователей [32-34]. По данным недавнего метаанализа 19 исследований, охвативших более 7 000 больных, предполагается, что риск развития СИБР у ИПП-пользователей повышен в 3 раза [35]. Тем не менее, в том же метаанализе указывается, что невозможно точно определить, способствуют ли доза, продолжительность лечения и тип ИПП развитию СИБР, поскольку не хватает доказательных исследований высокого качества [35].

Продукция метана и избыточный метаногенный рост

**Рекомендация 5.** У симптоматических пациентов с запором рекомендуется выявление метанопродуцирующих микроорганизмов при помощи метанового ДТ. Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Один из аспектов клинического применения ДТ является интригующим и касается роли метана. Несколько исследований и 1 метаанализ показали, что позитивный метановый ДТ ассоциируется с запорами (отношение шансов (ОШ) 3,51, доверительный интервал (ДИ) 2,00-6,16) и что уровень метана в выдыхаемом воздухе коррелирует с выраженностью запора [36-39]. Метан продуцируется не бактериями, а археями — безядерными прокариотическими организмами, представляющими форму жизни, отличную от бактерий и эукариот. У людей избыточная продукция метана осуществляется в основном *Methanobrevibacter smithii* [40]. Избыточная продукция метана вызвана не ИБР, а чрезмерным ростом архей. Поэтому в этих случаях целесообразно употреблять не термин СИБР, а «метановый СИБР» или «синдром избыточного метаногенного роста» (СИМР).

Лечение  
Антибиотики

**Рекомендация 6.** Пациентам с СИБР и наличием симптомов с целью его эрадикации и разрешения симптоматики рекомендуется лечение антибиотиками. Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Применение антибиотиков является краеугольным камнем в лечении СИБР. Более того, давно сложилась практика эмпирического применения антибиотиков при наличии факторов риска и клинических признаков, подозрительных в отношении СИБР. К сожалению, негативные последствия антибиотикотерапии усиливаются, включая развитие резистентности к антибиотикам, побочных эффектов и рост оппортунистических инфекций, таких как *Clostridioides difficile*. Поэтому перед назначением антибиотиков желательно установить наличие СИБР.

Одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов при СИБР является селективный невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксими́н-α. Метаанализ 32 клинических исследований показал его эффективность и безопасность при СИБР [41]. Анализ включил 7 рандомизированных клинических исследований, 24 когортных исследования и 1 перекрестное исследование, охватившие в общей сложности 1 221 пациента с СИБР. Несмотря на высокую гетерогенность исследований (дозы и продолжительность лечения существенно варьировали), средняя общая эффективность рифаксими́на-α в эрадикации ИБР составила 70,8% (ДИ 61,4-78,2),

| Таблица 4. Состояния, ассоциирующиеся с СИБР |                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Категория                                    | Специфические состояния                                                                                                     |
| Механические причины                         | Опухоль тонкой кишки<br>Вальвулит<br>Кишечная непроходимость<br>Последствия хирургии                                        |
| Системные болезни                            | Диабет<br>Склеродермия<br>Амилоидоз                                                                                         |
| Нарушения моторики                           | СРК<br>Псевдообструкция<br>Висцеральная миопатия<br>Митохондриальные болезни                                                |
| Медикаменты                                  | Опиаты<br>Антисекреторные препараты (потенциально)                                                                          |
| Мальабсорбция                                | Хронический панкреатит с экзокринной панкреатической недостаточностью<br>Цирроз печени<br>Другие состояния с мальабсорбцией |
| Иммуноопосредованные состояния               | ВИЧ<br>Комбинированный вариабельный иммунодефицит<br>Дефицит IgA                                                            |
| Другие                                       | Возраст (у пожилых людей)<br>Дивертикулез тонкой кишки                                                                      |

а незначительные побочные эффекты наблюдались только в 4,6% случаев. Еще в 2 исследованиях эффективность применения рифаксими́на-α в эрадикации ИБР в дозе от 600 до 1200 мг в сутки в течение 7 дней составила 76-78% [42, 43]. Рифаксими́н-α в настоящее время является одним из основных препаратов для лечения СРК без запора, особенно в сочетании с СИБР. Согласно нескольким РКИ и метаанализам, рифаксими́н-α достоверно уменьшал симптоматику СРК, в связи с чем в 2015 году был утвержден FDA для лечения СРК с диареей. Такое решение основано на данных 3 клинических исследований III фазы — TARGET 1, TARGET 2 и TARGET 3 — с участием более 3 000 пациентов. Пациенты, получавшие рифаксими́н-α в дозе 1200 мг/сутки в течение 2 недель, отмечали значительное облегчение всех симптомов СРК по сравнению с плацебо (52 против 44%; p=0,03) и уменьшение вздутия (46 против 40%; p=0,04). В течение 12 недель наблюдения количество пациентов с облегчением симптомов и вздутия после приема рифаксими́на-α увеличивалось до 62 и 59% соответственно (p<0,05 по сравнению с плацебо). В каждом исследовании рифаксими́н-α хорошо переносился с общей частотой побочных эффектов не более, чем при применении плацебо. Повторные курсы лечения рифаксими́ном-α у пациентов с СРК с диареей были так же безопасны и эффективны, как и первоначальный, поскольку его действие на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения и он не вызывает развития резистентности. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксими́н обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности, увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. Поэтому в последнее время рифаксими́н-α рассматривается даже не как селективный кишечный антибиотик, а как кишечный эубиотик.

В других исследованиях разного качества при СИБР изучалась эффективность амоксициллина-клавуланата, хлортетрациклина, цiproфлоксацина, доксициклина, метронидазола, неомицина, норфлоксацина, рифаксими́на и триметоприм-сульфаметаксазола (табл. 5) [44-46].

| Таблица 5. Антибиотики, применяющиеся для лечения СИБР |                    |               |
|--------------------------------------------------------|--------------------|---------------|
| Антибиотик                                             | Рекомендуемая доза | Эффективность |
| Невсасывающиеся антибиотики                            |                    |               |
| Рифаксими́н                                            | 550 мг 3 р/д       | 61-78%        |
| Всасывающиеся (системные) антибиотики                  |                    |               |
| Амоксициллин-клавуланат                                | 875 мг 2 р/д       | 50%           |
| Цiproфлоксацин                                         | 500 мг 2 р/д       | 43-100%       |
| Доксициклин                                            | 100 мг 1-2 р/д     | -             |
| Метронидазол                                           | 250 мг 3 р/д       | 43-87%        |
| Неомицин                                               | 500 мг 2 р/д       | 33-50%        |
| Норфлоксацин                                           | 400 мг 3 р/д       | 30-100%       |
| Тетрациклин                                            | 250 мг 4 р/д       | 87,5%         |
| Триметоприм-сульфаметоксазол                           | 160/800 мг 2 р/д   | 95%           |

Известны также единичные исследования эффективности антибиотиков для лечения СИМР. Монотерапия неомицином или рифаксими́ном в течение 10 дней при СИМР была эффективной в среднем в 30% случаев, в то время как совместное применение обоих препаратов повышало эффективность лечения до 87% [47].

Диета

Существуют несколько вероятных механизмов, благодаря которым определенная диета может быть полезной при СИБР. В первую очередь рекомендуется уменьшать потребление ферментируемых продуктов, алкоголя, сахара и подсластителей, а также такого пребиотика, как инулин. В целом диета при СИБР должна быть схожей с диетой при СРК. Наиболее эффективна диета с ограничением FODMAPs (ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов) [48].

Пробиотики

Исследования по изучению эффективности при СИБР пробиотиков немногочисленны и характеризуются низким качеством. По данным метаанализа, зафиксирована способность некоторых пробиотиков приводить к снижению продукции водорода при СИБР (ОШ 1,61; ДИ 1,19-2,17) [49].

Трансплантация фекальной микробиоты

Исследования по изучению эффективности трансплантации фекальной микробиоты при СИБР единичны и пока не позволяют сделать каких-либо выводов относительно целесообразности ее проведения при описываемой патологии [50].

Таким образом, приведенные выше данные позволяют оптимизировать подходы к диагностике и лечению больных с СИБР. Основные положения нового клинического руководства АКГ, основанного на данных доказательной медицины, в целом помогут практическим врачам повысить уровень своих знаний относительно ведения больных с СИБР и улучшить результаты лечения этой патологии.

Список литературы находится в редакции.





# ПЕМОЗАР

Езомепразол є S-ізомером омепразолу<sup>1</sup>



Р.П. № UA/16240/01/01  
Наказ МОЗ України від 16.08.2017 № 944



Р.П. № UA/13925/01/02  
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205



Р.П. № UA/13925/01/01  
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR)<sup>2</sup>.

**Склад:** діюча речовина: esomeprazole; 1 флакон містить езомепразолу натрію еквівалентно езомепразолу 40 мг.  
**Лікарська форма.** Порошок ліо- філізований для розчину для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагіальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТХ A02B C05. **Клінічні характеристики. Показання. Дорослі.** Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. **Діти та підлітки віком від 1 до 18 років.** Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. **Спосіб застосування та дози. Дорослі.** Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використовувати пероральний шлях введення. Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, призначають парентеральне введення езомепразолу в дозі 20-40 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу в широку медичну практику повідомлялося про наведені побічні ефекти. **З боку системи крові:** лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. набряк та анафілактична реакція/шок. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія.

<sup>1-2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR).

# ПІЛОБАКТ НЕО

Перша лінія ерадикаційної терапії H. Pylori<sup>3</sup>



- Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін<sup>4</sup>
- Омепразол знижує секрецію соляної кислоти і підвищує концентрації кларитроміцину та амоксициліну в слизовій оболонці шлунка<sup>5</sup>
- Кларитроміцин та амоксицилін виявляють антибактеріальну активність щодо H. Pylori та стійкі до кислого середовища шлунка<sup>6</sup>

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПІЛОБАКТ НЕО (PYLOBAST NEO)<sup>7</sup>.

**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.** Комбінації 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 Фармасьютікал Індастріз Лімітед/ Sun Pharmaceutical Industries Limited. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індастріал Ареа 3, Девас – 455001, Індія/ Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.

Наказ МОЗ України від 28.07.2016 № 787. Р.П. № UA/0130/01/01.

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

<sup>3-7</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПІЛОБАКТ НЕО.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

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





# Модель індивідуального збалансованого харчування у поєднанні з сучасною фармакотерапією як найбільш ефективна стратегія успішного лікування поширених гастроентерологічних захворювань

**Епоха доказової медицини – це період кардинальних змін в усіх сферах медичної діяльності, адже в основу сучасної концепції ведення пацієнтів закладено фундамент обґрунтованого призначення лікарських засобів, ефективність яких підтверджена результатами численних масштабних клінічних досліджень. У зв'язку з появою на фармацевтичному ринку високоефективних препаратів для лікування гастроентерологічних захворювань потребу у призначенні «шаблонних дієт за Певзнером» витіснила сучасна концепція індивідуального збалансованого за вмістом макро- та мікронутрієнтів і калорійністю харчування.**

Для кращого ознайомлення медичних фахівців різних галузей із базовими принципами дієтології, застосування яких дозволяє підвищити ефективність раціонального призначення фармакотерапевтичних засобів при поширених гастроентерологічних захворюваннях, за ініціативи групи компаній «МедЕксперт» та Асоціації дієтологів України була проведена XIII національна науково-практична конференція «Поліпшення харчування для здоров'я та довголіття людини. Застосування дієтичних добавок: коли, кому, з якою метою?». У межах цього заходу тему індивідуального підходу в дієтотерапії при захворюваннях системи травлення висвітлював президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець.

Зародження основ лікувального харчування як одного з компонентів комплексного харчування почалося ще в XII столітті, в часи появи першої класифікації дієт. Тривале спостереження та аналіз наслідків споживання різних продуктів, відкриття та синтез макро- і мікронутрієнтів призвели до формування нового сучасного уявлення про концепцію персоніфікованого харчування. Як відомо, травлення – це комплекс складних біохімічних процесів за участю десятків гормонів та ферментів. Вживання продуктів із високим вмістом стимулюючих речовин частіше є тригером загострення гастроінтестинальних симптомів та погіршення якості життя пацієнтів (С.М. Wilder-Smith et al., 2018). Тому в усьому світі збалансована за калорійністю, вмістом макро- та мікронутрієнтів дієта є основою сучасної концепції здорового харчування. Проте при окремих патологічних станах (наприклад, при еозинофільному езофагіті, целіакії), пов'язаних із непереносимістю певних харчових продуктів, елімінаційна дієта є найбільш ефективним методом лікування (N. Gonsalves et al., 2012). Додаткова суплементация (призначення альтернативних джерел нутрієнтів) та інші модифікації харчування (ентеральне, парентеральне) також можуть розглядатися як можливі варіанти лікування. Сьогодні дієтологія базується на персоніфікованому підході у харчуванні з урахуванням генетичних, мікробіологічних факторів тощо.

Призначення дієтичних столів по Певзнеру вже не є актуальним методом лікування через невідповідність принципам доказової медицини, відсутність об'єктивної оцінки трофологічного статусу пацієнта, наявність шаблонних необґрунтованих обмежень, які не враховують сучасні можливості фармакотерапії. У період появи 1, 1а та 1б дієтичних столів по Певзнеру у світі не було даних про етіотропне та патогенетичне лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ), тому забезпечення механічного, хімічного та термічного щадіння було найбільш оптимальним для відновлення слизових оболонок стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. З появою на фармацевтичному ринку ефективних схем ерадикації *Helicobacter pylori*, кислотознижувальних лікарських засобів (інгібіторів протонної помпи (ІПП), H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, антацидів) та репаративно-захисних препаратів (вісмуту субцитрату, сукральфату) зникла потреба у призначенні шаблонних дієт. Тому сьогодні таким пацієнтам рекомендовано призначати дієту з урахуванням індивідуальних фізіологічних потреб в енергії та харчових речовинах без суворих обмежень. Варто уникати страв, напоїв, які індивідуально сприяють посиленню симптомів захворювання, пити воду нормальної мінералізації, не слід вживати невідомі продукти під час антихелікобактерної терапії через ймовірність розвитку небажаних алергічних реакцій, що може призвести до потреби у перериванні ерадикаційної терапії з наступним призначенням складнішої комбінації лікарських засобів.

Згідно з останніми даними V Маастрихтського консенсусу, для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori* рекомендовано призначати подвійні дози ІПП, ад'ювантну терапію пробіотиками з доведеною ефективністю

та продовжити тривалість лікування до 14 днів. Крім того, у процесі лікування важливим є дотримання пацієнтом усіх рекомендацій щодо прийому та дозування лікарських засобів. З цією метою ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна» та група компаній «САН Фарма» розробила комбінований препарат **Пілобакт Нео**. В одній упаковці містяться 7 блістерів, у кожному з яких 2 капсули омепразолу по 20 мг, 2 таблетки амоксициліну 1000 мг та 2 таблетки кларитроміцину 500 мг, розраховані на щоденний 2-разовий прийом із маркуванням «ранок» та «вечір». На курс антихелікобактерної терапії потрібно 2 упаковки цього лікарського засобу. Оскільки сучасна концепція антихелікобактерної терапії передбачає використання подвійних доз ІПП, то паралельно із застосуванням комбінованого препарату **Пілобакт Нео** доцільно призначати езомепразол у дозі 20 мг 2 рази на добу, який на фармацевтичному ринку України представлений у формі гастрорезистентних таблеток **Пемозар** по 20 та 40 мг й у формі ліофілізованого порошку для ін'єкцій по 40 мг. Ефективність антихелікобактерної терапії підвищує додатковий прийом вісмуту субцитрату 4 рази на день (480 мг/добу), а призначення пробіотика протягом 28 днів з початку антихелікобактерної терапії дозволяє зменшити частоту антибіотикасоційованої діареї.

Іншим патологічним станом, з яким медичні фахівці зустрічаються у своїй практиці все частіше, є функціональна диспепсія (ФД), у контексті якої умовно виділяють синдром епігастрального болю (СЕБ) і постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС). Патолофізіологічно в основі розвитку цього стану лежить вісцеральна гіперчутливість, порушення хемочутливості, резистентності, толерантності до осмотичного навантаження, а також гіпералгезія та надмірна збудливість. Важливе значення у розвитку ФД належить і поведінковим факторам, наприклад об'єму порції. Харчові подразники (кислоти, жири, капсаїцин) можуть опосередковано через хеморецептори, кислотні сенсорні іонні канали, механізм холецистокініну-пакреозиміну та за участю ферментованих вуглеводів – оліго-, ди- і моносахаридів та поліолів (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols, FOODMAPs) – провокувати розвиток симптомів ФД.

Дієтичні рекомендації пацієнтам із ФД активно вивчаються. Сьогодні відомо, що вживання злакових продуктів (особливо пшениці) може спричинити загострення симптомів ФД через механізм вісцеральної гіперчутливості, у тому числі зумовленої дією гастроінтестинальних гормонів та цитокінів, тому їх обмежене споживання може полегшувати симптоми захворювання. Роль FOODMAPs, жиру та кофеїну в появі симптомів ФД не підтверджена, а взаємозв'язку між вживанням алкоголю та проявами ФД поки що не встановлено (K.R. Duncanson et al., 2018). Пацієнтам, у яких в основі розвитку ФД лежить порушення акомодатії та релаксації дна шлунка, рекомендовано додатково призначати прокінетики (ітоприду гідрохлорид) та трициклічні антидепресанти.

При гастроезофагеальній рефлюксній хворобі специфічних дієтичних рекомендацій немає, проте в основі загальних настанов лежать принципи нормалізації маси тіла, помірне та повільне (із розрахунку близько 20-30 хвилин на основний прийом та 10-15 хвилин на перекуси) споживання їжі, уникнення великих порцій та надмірної кількості напоїв (особливо алкогольних), жування гумки без цукру після їди. Останній вечірний прийом їжі повинен бути не пізніше ніж за 3 години до сну, при цьому протягом 2 годин після їди не варто лягати. Слід уникати вживання надто жирних або гострих страв, цитрусових, шоколаду та кави, а також харчових продуктів і напоїв, які викликають печію. Рекомендовано обмежувати вживання продуктів, які пройшли технологічну обробку і містять багато цукру, солі та жиру, і споживати більше рослинних продуктів – овочів, фруктів, цільних злаків та горіхів.



О.В. Швець

Згідно з настановами Національного інституту здоров'я та клінічної досконалості Великобританії, при функціональних кишкових розладах необхідно дотримуватися загальних та основних рекомендацій корекції способу життя та перейти на дворівневу індивідуальну дієту за потреби. До базових рекомендацій відносять: забезпечення достатнього відпочинку, збільшення рівня фізичної активності, регулярне повільне вживання їжі без тривалих перерв між прийомами. Основні рекомендації щодо харчування при хронічному коліті включають: прийом не менше 8 склянок рідини на день (2000 мл) (переважно за рахунок води або інших напоїв без кофеїну (трав'яний чай)), споживання не менше 30 г харчових волокон (клітковини) на добу, обмежене вживання алкоголю, солодких газованих напоїв, соків, чаю з кофеїном та кави до 3 чашок на день (приблизно 750 мл), фруктів до 3 порцій на день (одна порція в середньому 80 г), уникнення прийому продуктів, що містять сорбітол – штучний підсолоджувач, присутній у кондитерських виробах, жувальній гумці, напоях, діабетичних продуктах (особливо у разі, коли пацієнт страждає на діарею). При синдромі подразненого кишечника перехід до 2-рівневої дієтотерапії передбачає запровадження здорового харчування шляхом попередньої фотофіксації спожитої їжі для подальшого аналізу спожитих страв із наступними рекомендаціями щодо змін у раціоні та спостереженням протягом наступних 6-8 тижнів. Якщо покращення не настає, необхідно призначити дієту з обмеженням вживанням FOODMAPs.

У лікуванні гострих діарейних станів сьогодні керуються принципом безпосереднього встановлення причини розвитку стану з наступним призначенням етіотропної терапії. Важливим аспектом є забезпечення належної регідратації (застосування сольових розчинів) та призначення специфічної BRAT-дієти, основою якої є банани, рис, яблучне пюре та тости (підсмажений білий хліб).

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), середземноморська дієта є пріоритетним варіантом дієтотерапії при неалкогольній жировій хворобі печінки, адже відповідно до результатів рандомізованих контрольованих досліджень, таке харчування має вірогідно кращу ефективність у порівнянні з гіпокалорійною дієтою із низьким вмістом жиру.

Сучасна модель харчування при хронічному панкреатиті передбачає вживання достатньо збалансованої їжі, уникнення рестриктивних дієт, у тому числі з обмеженням жиру, включення додаткових джерел вітаміну D, кальцію, заліза, індивідуальну корекцію текстури страв та вмісту харчових волокон, призначення ферментної терапії, пероральної суплементатії харчових речовин та застосування енттерального чи парентерального харчування.

**Таким чином, найбільш ефективною стратегією успішного лікування поширених гастроентерологічних захворювань є поєднання індивідуального збалансованого харчування з сучасною етіотропною та патогенетичною терапією, у тому числі зниження кислотності шлункового вмісту за допомогою сучасних препаратів (Пемозар).**

Підготувала Ірина Неміш





# Захворювання шлунково-кишкового тракту та інфекція SARS-CoV-2: що про неї відомо

**Глобальна пандемія коронавірусної інфекції (COVID-19) стала величезною загрозою для людства і змінила клінічну і соціальну поведінку в багатьох країнах світу. Станом на 1 березня 2021 року вірус SARS-CoV-2 поширився у 219 країнах, заражено більше 113 млн людей, з яких померло більше 2,5 млн осіб [50]. Незважаючи на вжиті епідеміологічні заходи, кожен день реєструються нові випадки захворювання. Кількість тих, хто переохворів на COVID-19, становить більше 90 млн. Сьогодні важко оцінити наслідки перенесеної інфекції для здоров'я населення всієї планети. У науковій літературі з'явився новий термін «постковідний синдром», який об'єднує різні патологічні зміни в організмі, що спостерігаються після гострої перенесеної інфекції COVID-19.**

**Інформація про COVID-19, що постійно з'являється на різних наукометричних платформах і в базах даних наукових медичних видань, постійно збільшується і змінюється дуже швидкими темпами. Зауважимо, що наукові дані, наведені у цьому огляді, можуть змінитися в майбутньому.**

**Тривають інтенсивні дослідження патогенетичних механізмів розвитку важкого гострого респіраторного синдрому в результаті інфекції SARS-CoV-2 і вплив вірусу на інші органи і системи. Ми проаналізуємо шлунково-кишкові розлади у пацієнтів із COVID-19, їх можливі наслідки на перебіг і прогноз захворювання, обговоримо гіпотетичні механізми, що призводять до гастроентерологічних симптомів.**

Почнемо зі структури самого вірусу й аналізу механізмів, за допомогою яких SARS-CoV-2 вражає людей і сприяє виникненню хвороби.

Коронавіруси були виявлені в 1960 р. і віднесені до сімейства *Coronaviridae*. Вони являють собою оболонкові РНК-віруси, що містять великий одноланцюговий геном, безперервно циркулюють серед людей і зазвичай викликають легкі респіраторні захворювання [51].

Деякі види коронавірусів стали серйозною проблемою для громадськості й охорони здоров'я після спалаху важкого гострого респіраторного синдрому CoV (SARS-CoV) у 2002 р. Безперервна еволюція коронавірусів отримала подальший розвиток із появою близькосхідного респіраторного синдрому і спалаху CoV (MERS-CoV) у 2012 р. Наприкінці 2019 р. вперше було діагностовано інфекційне респіраторне захворювання, викликане новим коронавірусом SARS-CoV-2, що у подальшому отримало назву коронавірусної інфекції COVID-19 [36]. Перший випадок захворювання був зафіксований у місті Ухань провінції Хубей (Китай) [64]. Інфекція швидко поширилася по інших країнах, і в 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила спалах COVID-19 пандемією.

Нова коронавірусна інфекція характеризується гострими респіраторними симптомами — від легкої застуди до важкого ураження легень, яке може становити 100%, за даними комп'ютерної томографії [4]. Тяжкість захворювання при COVID-19 зазвичай визначає стратегію лікування і має прогностичне значення [13]. Стан характеризується інтерстиціальною пневмонією, гострим респіраторним дистрес-синдромом, пов'язаним із порушенням регуляції вироблення цитокінів, ендотоксемією, у кінцевому підсумку — поліорганною недостатністю, що призводить до високого рівня смертності [38].

COVID-19 має більш тяжкий перебіг у людей із супутніми захворюваннями (цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями, гіпертонією), а також у літніх людей і осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням [17]. Пацієнтам із тяжким захворюванням частіше потрібна тривала госпіталізація, киснева підтримка, штучна вентиляція легень і перебування у відділенні інтенсивної терапії. Загальна смертність серед госпіталізованих пацієнтів становить приблизно 1-4%, у той час як у деяких дослідженнях повідомляється про рівень, що сягає аж 32%, серед пацієнтів реанімаційних відділень із тяжким перебігом захворювання [11].

Етіологічним агентом інфекції COVID-19 є новий коронавірус SARS-CoV-2, який являє собою сферичний вірус в оболонці, що містить геном РНК із позитивним ланцюгом, для якого характерні спайкові білки, що виступають з поверхні віріона. Сферична морфологія вірусної частинки разом із виступаючими «шпильками» зумовила назву нового вірусу, що походить від лат. *corona*, через його схожість із королівською короною [32].

Філогенетичний аналіз показав, що SARS-CoV-2 найбільш близький до вірусу SARS-CoV (нуклеотидна схожість становить 89,1%), який став причиною спалаху важкого гострого респіраторного синдрому CoV (SARS-CoV) у 2002 р.

Вірусна частка SARS-CoV-2 складається зі структурних і неструктурних білків. За допомогою Spike-білка (зазвичай позначається як S) вірус прикріплюється до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) і проникає в клітини хазяїна. Ключовими точками впровадження SARS-CoV-2 в організм людини є рецептори, які експресуються на мембранах клітин легень і тонкої кишки.

Для проникнення вірусу потрібно розщеплення S-білка-шипа (праймування) трансмембранною сериною протеазою типу II (TMPRSS2) [20]. Крім TMPRSS2, протеаза IV типу (TMPRSS4) також збільшує інфекційність SARS-CoV-2, принаймні, в епітеліальних клітинах кишечника [62]. Ця стадія праймінгу дуже важлива для злиття мембран вірусу і клітини господаря. Додаткові протеази (включаючи фурін) можуть брати участь у праймуванні SARS-CoV-2 [20].

Взаємодія вірусних частинок із рецепторами АПФ2 є головним детермінантом інфекційності SARS-CoV-2. Афінітет зв'язування SARS-CoV-2 із людським АПФ2 у 10-20 разів вища, ніж у штаму SARS-CoV 2003 [48]. Експресія АПФ2, необхідна для проникнення SARS-CoV-2 у клітини хазяїна, та зміна функціональної активності АПФ2 можуть критично вплинути на прогноз захворювання.

У людей АПФ2 і TMPRSS2 експресуються у легеневої тканині в цілому й епітеліальними клітинами зокрема. Це пояснює, чому легені є найбільш вразливим органом-мішенню. Нещодавній аналіз показав, що більше 80% легеневих клітин, що експресують АПФ2, були альвеолярними клітинами II типу. Отже, цей тип клітин може грати вирішальну роль в інвазії та реплікації коронавірусу. Бронхіальні секреторні клітини та епітеліальні клітини верхніх дихальних шляхів також експресують високі рівні АПФ2, і ця комбінована експресія може корелювати з посиленою передачею вірусу [63].

АПФ2 також експресується в багатьох позалегенових тканинах, включаючи серце, печінку, нирки і кишечник [25]. Високі рівні АПФ2 виявляються на поверхні епітеліальних клітин у тонкій кишці, тоді як у клітинах крипт у товстій кишці рівні нижче [30].

Передбачається, що коронавірус постійно змінює свої патерни для зв'язування з рецепторами клітин у легенях, проте рецептори для зв'язування вірусу з клітинами у тонкій кишці залишаються незмінними.

У кишечнику АПФ2 діє як корецептор для поглинання поживних речовин і особливо для поглинання амінокислот з їжі [18]. З цієї причини кишечник може бути основним місцем проникнення SARS-CoV-2 в організм людини за рахунок вживання заражених продуктів. З іншого боку, кишкова експресія АПФ2 може мати важливе значення для фекально-оральної передачі вірусу.

## COVID-19 і шлунково-кишковий тракт

Основним органом-мішенню ураження SARS-CoV-2 є легені, тому інфікування вірусом проявляється переважно респіраторними симптомами. З часом стало добре відомо, що вірус SARS-CoV-2 вражає інші органи і системи,



**Т.А. Соломенцева**

включаючи шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Останнім часом все частіше повідомляється про симптоми ураження ШКТ у пацієнтів з інфекцією COVID-19.

Набір клінічних проявів з боку ШКТ при інфекції COVID-19 включає втрату апетиту, нудоту, блювання, діарею, біль у животі, порушення функціональних тестів печінки [29].

Сукупна поширеність шлунково-кишкових симптомів і пошкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19 у різних дослідженнях варіює від 6,8 до 61,3%. Таке різноманіття даних зумовлено тим, що в центрі уваги лікарів, які лікують госпіталізованих пацієнтів, як правило, знаходиться легеневий процес. Можливо, шлунково-кишкові розлади могли бути недостатньо документовані або просто проігноровані як такі, що не мають відношення до вірусу.

У метааналізі 38 спостережних досліджень [44], проведених із грудня 2019 р. по травень 2020-го, із включенням 8407 пацієнтів із COVID-19, було показано, що поширеність будь-якого симптому пошкодження ШКТ у хворих на COVID-19 становить 15,47% (95% довірчий інтервал (ДІ) 11,76-20,09; І2=96,00). Поширеність нудоти і/або блювання, про які повідомлялося у 26 дослідженнях, складала 7,53% (95% ДІ 5,27-10,65; І2=95,03). Про діарею як один із симптомів коронавірусу повідомляється у 37 дослідженнях із об'єднаною поширеністю 11,52% (95% ДІ 8,97-14,68; І2=93,07). У міру збільшення тяжкості COVID-19 симптоми з боку травлення й ураження печінки ставали більш вираженими.

Проведені за час пандемії багатоцентрові дослідження та їх метааналізи показують, що в усьому світі існують регіональні відмінності у симптоматиці COVID-19, у тому числі й у проявах з боку ШКТ. Ретроспективне багатоцентрове дослідження, проведене у Китаї [17], із включенням більш ніж 1000 пацієнтів, показало, що діарея була наявна у 3,8% пацієнтів. За даними Luo та співавт. [33], симптоми з боку ШКТ спостерігалися у 16% пацієнтів; у 5,9% спостерігалася діарея. При дослідженні невеликої гонконгської групи пацієнтів із COVID-19 [6] шлунково-кишкові симптоми були виявлені у 25%. Дані дослідження «випадок — контроль» [37], проведеного у Нью-Йорку (США), показали наявність шлунково-кишкових симптомів і діареї у 34,8 і 20% пацієнтів відповідно.

За даними ретроспективного аналізу даних у Каліфорнії [7], зібраних від пацієнтів із COVID-19 у період з 4 по 24 березня 2020 р., про шлунково-кишкові симптоми повідомили 31,9% пацієнтів, при цьому 89,2% описали свої шлунково-кишкові скарги як легкі. Найбільш частими шлунково-кишковими симптомами були втрата апетиту (22,3%), нудота або блювання (12%), діарея (12%). У жодного пацієнта не спостерігалися ізолювані розлади ШКТ або шлунково-кишкові симптоми як початкові прояви SARS-CoV-2. Середня тривалість шлунково-кишкових симптомів, включаючи нудоту, блювання та діарею, становила 1 день (ІQR, 0-4), що було значно менше, ніж тривалість респіраторних симптомів ( $p < 0,001$ ).

Повідомляється про різноманітну етіологію і патогенез виникнення шлунково-кишкових симптомів при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2. Вони можуть передувати респіраторним симптомам або слідувати за ними. Є окремі повідомлення про те, що COVID-19 проявляється переважно симптомами ШКТ [31]. Близько 10% пацієнтів мали тільки шлунково-кишкові симптоми без респіраторних проявів, і це необхідно враховувати при встановленні діагнозу. Наприклад, у першому випадку COVID-19 у США 35-річний чоловік звернувся зі скаргами на легкий сухий кашель, субфебрилітет, нудоту і блювання, які пізніше супроводжувалися діареєю



і болем у животі. РНК SARS-CoV-2 була виявлена в калі пацієнта за допомогою ПЛР-тесту на 7-й день його хвороби [21].

Ще в одному великомасштабному дослідженні у Великобританії серед 16 749 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у 29% з них при надходженні спостерігалися шлунково-кишкові симптоми у поєднанні з респіраторними проявами, тоді як тільки 4% усіх пацієнтів повідомляли винятково про гастроентерологічні скарги [9].

Патологія ШКТ може робити значний внесок у захворюваність і тяжкість стану пацієнтів із SARS-CoV-2. Показано, що пацієнти з розладами ШКТ мають підвищений ризик тяжкого або критичного захворювання [59].

Розуміння характеру пошкодження ШКТ у пацієнтів із COVID-19 може мати важливе значення для ранньої діагностики і призначення диференційної терапії.

### Кишечник — одна з мішеней пошкодження вірусом SARS-CoV-2

Виявлення вірусу SARS-CoV-2 у зразках калу пацієнтів із COVID-19 дозволяє припустити, що кишечник може бути резервуаром для реплікації вірусу, що зумовлює не тільки фекально-оральний шлях його розповсюдження, але й велике вірусне навантаження і враженість імунної відповіді в одного й того ж пацієнта в період хвороби [54]. Кілька досліджень показали, що SARS-CoV-2 дійсно проходить реплікацію в клітинах кишечника [62]. Прикріплення вірусу до ентероцитів, ймовірно, змінює кишкову проникність і призводить до мальабсорбції та діареї [16].

Клінічно можна виділити 2 види діареїного синдрому при COVID-19 — так звану ранню діарею, яка спостерігається у пацієнтів до початку терапії, і пізню, яка виникає на тлі лікування.

Поширеність діареї при SARS-CoV-2 у клінічних дослідженнях коливається від 2 до 50% випадків. В об'єднаному аналізі, заснованому на 24 дослідженнях, що в цілому включають 3042 пацієнта, частота діареї склала 10,4% [8]. Американська гастроентерологічна асоціація опублікувала нові рекомендації експертів з гастроентерології та зробила заяву, що діарея може бути першим проявом COVID-19, однак симптоми з боку ШКТ при COVID-19 зустрічаються не так часто, як передбачалося раніше, із загальною поширеністю 7,7% (95% ДІ від 7,4 до 8,6%) [44].

У дослідженні Lin та співавт. [31] 23 з 95 пацієнтів (24%) повідомили про діарею, що означало рідкий або водянистий кал та від 2 до 10 випорожнень на день; тільки невелика кількість пацієнтів (5,2%) страждали на діарею на початку хвороби. У більшості пацієнтів діарея розвинулася під час госпіталізації й могла бути пов'язана з будь-якими видами лікування. У дослідженні Jin та співавт. [26] з 651 госпіталізованого пацієнта 8,6% страждали на діарею до отримання будь-якого лікування. Середня тривалість симптомів становила 4 дні, діапазон — від 1 до 9 днів, і у більшості пацієнтів діарея припинилася самостійно, без медикаментозного лікування.

У деяких дослідженнях повідомляється про діарею як єдиний симптом COVID-19 за відсутності клінічних проявів з боку дихальних шляхів [33]. З 1141 обстеженого пацієнта 183 (16%) мали симптоми з боку ШКТ: крім діареї, повідомлялося про втрату апетиту (15,8%), нудоту або блювання (11,7%), біль у животі (3,9%). У більшості пацієнтів (96%), попри відсутність клінічних респіраторних симптомів, під час комп'ютерної томографії грудної клітки виявлялися легеневі інфільтрати.

У частині досліджень повідомляється про те, що при тяжкій формі COVID-19 значно частіше наявна діарея [57]. Пацієнти з діареєю, ймовірно, мають підвищене вірусне навантаження, що потенційно може призвести до посиленої системної відповіді на вірус і пов'язаних із нею респіраторних ускладнень. Більш того, тонка кишка має багато імунокомпетентних клітин, порушення регуляції яких вірусом SARS-CoV-2 може посилювати системну запальну відповідь [35].

Кишкові розлади у пацієнтів із COVID-19, ймовірно, мають кілька патогенетичних механізмів. Безпосередньо реплікація і поширення вірусу може активно сприяти ушкодженню та запаленню епітелію кишечника. Залучення запальних клітин з кісткового мозку, системний і локальний синтез прозапальних цитокінів також має суттєве значення. Місцеве запалення послаблює епітеліальний бар'єр та сприяє розвитку ендотоксемії.

Шлунково-кишкові симптоми у пацієнтів із COVID-19 також можуть бути результатом дисфункції АПФ2. Як згадувалося раніше, АПФ2 є ключовим регуляторним

ферментом ретикулоендотеліальної системи і впливає на імунні функції і запалення [40]. АПФ2 є важливим регулятором гомеостазу кишечника, тому зниження експресії та порушення функції цього білка під час інфекції SARS-CoV підсилює сприйнятливості кишечника до запалення [18].

Крім запалення і дисфункції АПФ2, у розвитку шлунково-кишкових симптомів у пацієнтів із COVID-19 можуть бути задіяні й інші механізми, зокрема, гіпоксія, яка є основним клінічним симптомом у пацієнтів із COVID-19 [3] і має вирішальне значення для гомеостазу кишечника, включаючи склад і функцію мікробіоти [43].

Про розвиток запальної реакції в кишечнику у хворих на COVID-19 свідчать підвищені рівні кальпротектину — білка, який експресується в основному нейтрофілами в калі. [10]. Хоча присутність SARS-CoV-2 у калі не корелює зі шлунково-кишковими симптомами, присутність SARS-CoV-2 у тканинах кишечника зазвичай пов'язана з тяжкими шлунково-кишковими симптомами [31].

### Мікробіота кишечника і вірус SARS-CoV-2

Наявність так званих вхідних воріт для вірусу SARS-CoV-2 у ШКТ, реплікації вірусу, а також поява клінічних гастроентерологічних симптомів дозволяє припустити зміну складу мікробіоти кишечника (МК) при COVID-19.

Відомо, що МК грає вирішальну роль у гомеостазі всього організму. Вона здійснює імунорегулюючу функцію, ефекти якої виходять за межі ШКТ, впливаючи, в тому числі, і на легеневу імунну систему шляхом формування вісі «мікробіота — кишечник — легені». Саме тому зміна складу МК тісно пов'язана із системним запаленням і зміною регуляції імунної відповіді в легенях.

Відомо, що недолік АПФ2 призводить до істотної зміни складу МК. Частково це пов'язано зі зменшенням виробництва антимікробних пептидів, які контролюють мікробний склад кишечника [18]. Можна припустити, що зменшення чутливості АПФ2 під час SARS-CoV-2 достатньо, щоб змінити склад МК. Дослідження на лабораторних мишах продемонстрували збільшення кількості бактерій роду *Coprobacillus* у складі МК, що було асоційовано з більш високим рівнем експресії АПФ2 в епітеліоцитах кишечника. Це може вказувати на їх можливу участь у забезпеченні проникнення вірусу в клітину [42]. У тому ж дослідженні було встановлено, що зниження у складі МК кількості бактерій виду *Faecalibacterium prausnitzii* (тип *Firmicutes*), які є одними з основних продуцентів масляної кислоти, пов'язане з більш тяжким перебігом COVID-19.

Деякі дослідження показали зміни МК у пацієнтів із SARS-CoV-2 [61, 62, 65]. Було зроблено припущення, що зміна складу МК у цих пацієнтів є додатковим ризиком виникнення імунних і респіраторних розладів, що викликані COVID-19.

У групі з 30 пацієнтів із COVID-19 був проведений аналіз зразків калу з використанням секвенування геному *16S* РНК. Виявилось, що інфекція була пов'язана зі значним зменшенням чисельності та різноманітності бактерій у кишечнику [16]. Були виявлені значні зміни у складі МК, у тому числі зниження чисельності бактерій, які продукують бутират, родів *Ruminococcaceae* і *Lachnospiraceae*. Збільшилася кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* і *Actinomyces*.

Збагачення МК умовно-патогенними мікроорганізмами і виснаження корисних коменсалів також спостерігалось в дослідженні з використанням методики 16s-секвенування зразків калу 15 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [65]. У цих хворих виявили зміни у складі МК: зменшення кількості коменсальних і збільшення рівня умовно-патогенних бактерій. Так, в обстежених пацієнтів було виявлено достовірно вищий вміст бактерій видів *Clostridium hathewayi* (тип *Firmicutes*), *Bacteroides nordii* (тип *Bacteroidetes*) і *Actinomyces viscosus* порівняно зі здоровими добровольцями. Крім того, була помічена тенденція до збільшення кількості бактерій виду *Clostridium ramosum* роду *Coprobacillus*, причому підвищення кількості *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum* *Coprobacillus* корелювало із більш тяжким перебігом COVID-19. Також була відзначена нижча відносна кількість корисних коменсалів, включаючи протизапальні бактерії *Faecalibacterium prausnitzii*, *Alistipes onderdonkii*, *Roseburia* і *Lachnospiraceae*. Автори дослідження виявили кореляцію між зниженням чисельності цих бактерій і тяжкістю захворювання на COVID-19. Слід зазначити, що змінений склад МК зберігався після елімінації вірусу SARS-CoV-2 і припинення респіраторних симптомів, що вказує на тривалість

і стійкість порушень складу МК після перенесеної інфекції SARS-CoV-2.

Дослідження, проведене групою китайських вчених за участю 100 пацієнтів із COVID-19, опубліковане в січні 2021 р. [60], підтвердило наявність виявлених раніше змін у складі МК у хворих. Методом 16S-секвенування бактерій у калі було виявлено зниження кількості бактерій виду *Faecalibacterium prausnitzii* і *Eubacterium rectale* (тип *Firmicutes*), *Bifidobacterium adolescentis* (тип *Actinobacteria*) порівняно зі здоровими особами, причому у зразках, отриманих через 30 днів після елімінації вірусу, зберігався знижений рівень цих бактерій. Виявлені у складі МК зміни корелювали з тяжкістю захворювання і підвищенням рівня ФНП-α. У пацієнтів із COVID-19 відзначалося збільшення кількості бактерій типу *Firmicutes Ruminococcus gnavus* і *Ruminococcus torques*, а також бактерій виду *Bacteroides dorei* (тип *Bacteroidetes*), асоційованих із більш високим рівнем прозапальних цитокінів IL-1β і IL-6.

Дані про зміни у складі МК у хворих на COVID-19 є попередніми. Можливо, знижений рівень коменсальних бактерій разом із важливими фізіологічними функціями, такими як продуценти бутирату, може сприяти надмірному зростанню кишкових умовно-патогенних бактерій. Чи збільшують ці зміни проникність слизової оболонки кишечника і концентрацію ендотоксину в крові, викликаючи запалення і загострення вивільнення цитокінів, ще необхідно з'ясувати. Проте зв'язок між складом МК, рівнем прозапальних цитокінів і тяжкістю захворювання на COVID-19 дозволяє припустити патогенетичну участь МК у перебігу інфекції SARS-CoV-2.

Необхідні подальші дослідження на більших когортах людей, щоб підтвердити і деталізувати зміни МК у пацієнтів із COVID-19, а також вивчити можливості корекції МК як потенційного терапевтичного впливу для підвищення ефективності лікування COVID-19.

### Фекально-оральна передача вірусу SARS-CoV-2

Сьогодні вже точно доведено, що вірус SARS-CoV-2 виявляється в зразках калу пацієнтів із COVID-19. У половини хворих виявляють РНК SARS-CoV-2 у калі, навіть якщо її не виявляють у дихальних шляхах [62]. Ці дані дозволяють припустити, що травний тракт може бути місцем реплікації і можливим резервуаром поширення вірусу [54].

У дослідженні, проведеному Wang та співавт., проаналізували різні зразки біологічного матеріалу, що були взяті з крові, мокротиння, калу, сечі й мазка з носа від 205 пацієнтів із COVID-19, і показали наявність живого вірусу в зразках калу, що дозволило науковцям висловити гіпотезу про можливу передачу вірусу SARS-CoV-2 фекально-оральним шляхом [49]. Одне з ранніх досліджень за участю 59 пацієнтів із COVID-19 у Гонконгу показало, що вірусна РНК у калі виявлена у 48,1% пацієнтів, а 70% зразків були позитивними навіть після негативних результатів респіраторних проб [6].

Присутність РНК SARS-CoV2 у зразках калу може виявлятися незалежно від наявності діареї або інших шлунково-кишкових симптомів (втрати апетиту, нудоти, блювання, болю в животі) [47]. Інше дослідження показало, що навіть повністю безсимптомні пацієнти із COVID-19 можуть виділяти вірус і бути потенційно небезпечними для оточуючих [19].

Хіао та співавт. [54] досліджували зразки калу 73 госпіталізованих пацієнтів із SARS-CoV-2 і виявили вірусну РНК у 53,4% пацієнтів на 12-й день від початку захворювання. Вони також продемонстрували, що у 23% хворих РНК вірусу виявляли в калі, незважаючи на негативні зразки з дихальних шляхів, що вказує на тривалу персистенцію вірусу в ШКТ.

Вірусна РНК SARS-CoV-2 може зберігатися протягом 47 днів після появи симптомів COVID-19 [52]. Дані, отримані Y. Wu та його колегами [15], дають змогу припустити можливість збільшення тривалості виділення вірусу з калом протягом майже 5 тижнів після того, як респіраторні проби на SARS-CoV-2 дали негативний результат.

Присутність вірусу SARS-CoV-2 у калі та його реплікація в ентероцитах дає можливість припустити фекально-оральну передачу вірусу. Однак роль тривалого виділення вірусу з калом, його вплив на перебіг, тяжкість і рецидив COVID-19 залишаються неясними, тому фекально-оральний шлях поширення вірусу сьогодні представляється сумнівним.

Продовження на стор. 14.



Т.А. Соломенцева, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# Захворювання шлунково-кишкового тракту та інфекція SARS-CoV-2: що про неї відомо

Продовження. Початок на стор. 12.

Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити здатність вірусу до реплікації, стабільності в навколишньому середовищі і можливого побутового шляху поширення. Проте поки ми не отримаємо достатньо нових даних про поширення вірусу для зниження ризику інфікування, необхідно враховувати обидва можливі шляхи передачі вірусу SARS-CoV-2 — і повітряно-крапельний, і фекально-оральний.

## Печінка і COVID-19

У пацієнтів із COVID-19 пошкодження печінки є другим за поширеністю ускладненням після пошкодження легень [53]. Патологічні зміни в печінці різного ступеня вираженості при SARS-CoV-2 спостерігаються в 14–53% випадків. Імовірність пошкодження печінки зростає у хворих із тяжким захворюванням, тому при лікуванні пацієнтів із COVID-19 у період госпіталізації слід приділяти пильну увагу порушенню функцій печінки. На гепатоцелюлярне пошкодження вказують підвищені рівні аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), помірне підвищення рівня білірубину, зниження альбуміну в тяжких випадках [5]. Ураження печінки частіше спостерігається у чоловіків та пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [2]. Дотепер немає даних стосовно гострої або хронічної печінкової недостатності у пацієнтів із COVID-19 [22]. Дослідження біопсії, взятої у пацієнта з COVID-19 після його смерті, показало помірний стеатоз мікросудин і помірну лобулярну та портальну активність, що вказує на те, що пошкодження могло бути викликано або інфекцією SARS-CoV-2, або дією ліків [56].

Перше дослідження, проведене за участю пацієнтів із COVID-19, показало, що у 43 (43,5%) з 99 пацієнтів розвинулося ураження печінки, що характеризується підвищенням рівнів АСТ і АЛТ [5]. Тільки в одного пацієнта розвинулося тяжке пошкодження печінки зі збільшенням трансаміназ АЛТ — до 7590 МО/л, АСТ — до 1445 МО/л відповідно. В останньому випадку передбачалося тяжке пошкодження печінки на тлі вираженої гіпоксії. У 97 пацієнтів (98%) спостерігалось зниження рівня альбуміну, а у 75 (76%) — підвищення рівня лактатдегідрогенази. Ці дані можна пояснити генералізованою системною запальною реакцією на вірус.

W.J. Guan та співавт. [17] провели найбільше дослідження, в якому взяли участь 1099 пацієнтів із 552 китайських лікарень. Було відзначено, що у пацієнтів із тяжкою пневмонією ймовірність пошкодження печінки була вищою порівняно з пацієнтами із легким та середньої тяжкості ступенем захворювання. Нещодавній метааналіз 4-х досліджень також показав, що підвищений рівень АЛТ спостерігався у 29% пацієнтів із COVID-19 [58].

Дослідження причин і механізмів ураження печінки при COVID-19 нечисленні. Через нестачу досліджень повідомляється тільки про передбачувані механізми, що ведуть до пошкодження печінки. Питання, чи може вірус SARS-CoV-2 безпосередньо пошкоджувати гепатоцити або зміни у тканині печінки є вторинними по відношенню до системного запалення, викликаного інфекцією COVID-19, дотепер є дискусійними.

Китайська асоціація гастроентерологів та Китайське товариство гепатології вважають, що ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 може бути викликано: 1) прямим цитотоксичним пошкодженням через реплікації вірусу в клітинах печінки; 2) імуноопосередкованим пошкодженням через системне запалення після першого тижня з моменту зараження; 3) ішемією та гіпоксією печінки в результаті вірусного пошкодження ендотелію і/або мікроматричних ускладнень, через системну дихальну недостатність; 4) супутнім захворюванням печінки; 5) ураженням печінки, пов'язаним із прийомом ліків (ймовірніше антибіотиків та інших гепатотоксичних препаратів, особливо у пацієнтів у критичному стані) [46].

Прямий гепатотропний вплив вірусу може бути реалізований за рахунок зв'язування з рецепторами АПФ2 [39]. Як зазначалося раніше, було помічено, що SARS-CoV-2 через його спорідненість до рецептора АПФ2 отримує доступ до гепатоцитів і може викликати пряме пошкодження

печінки. Однак дивно те, що гепатоцити не експресують рецептор АПФ2 у такій мірі, як епітеліальні клітини жовчних проток і експресія АПФ2 у холангіоцитах набагато вища, ніж у клітинах печінки, і порівнянна з альвеолярними клітинами 2 типу в легенях [1]. У такому випадку, принаймні теоретично, жовчні протоки повинні бути більш сприйнятливими до пошкодження вірусом SARS-CoV-2 і у пацієнтів із COVID-19 повинні спостерігатися холестатичні ураження печінки [55]. Однак у дослідженнях, проведених дотепер, повідомляється про поодинокі випадки збільшення маркерів пошкодження жовчних проток, таких як гама-глутамілтрансфераза і лужна фосфатаза у хворих на COVID-19 [14]. Виходячи з цієї гіпотези, можна припустити, що всі такі пошкодження печінки у пацієнтів із COVID-19 не пов'язані з безпосереднім вірусним пошкодженням, а є вторинними по відношенню до системного запалення.

Системне запалення зі збільшенням експресії прозапальних цитокінів, таких як IL-1β, IL-6, фактор некрозу пухлини-альфа і подальша поліорганна недостатність, викликана тяжким перебігом COVID-19, без сумніву, будуть діяти синергічно в розвитку ураження печінки [39].

Про лікарське ураження печінки найчастіше повідомлялося при використанні парацетамолу, деяких противірусних препаратів, таких як озельтамівір, лопінавір, ритонавір, ремдесівір, хлорохін, тоцілізумаб, уміфеновір, окремих препаратів традиційної китайської медицини, потенційно гепатотоксичних для деяких пацієнтів [34].

Механізми пошкодження печінки при COVID-19 продовжують вивчатися.

## Хронічні захворювання ШКТ і COVID-19

Як супутні захворювання ШКТ впливають на перебіг і тяжкість COVID-19?

Це велика тема, яка потребує окремої публікації, тому зупинимося лише на деяких моментах.

Пацієнти із запальними захворюваннями кишечника (ЗЖВ) не піддаються більш високому ризику зараження SARS-CoV-2, проте у разі розвитку гострого респіраторного синдрому при COVID-19 потребують корекції терапії основного захворювання, що має особливості лікування при COVID-19 [12]. На сьогоднішній день вийшли рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації з лікування ЗЖВ під час пандемії COVID-19 [41].

Досі немає достовірної інформації, яка б підтверджувала синергізм вірусного гепатиту з SARS-CoV-2. Однак відомо, що пацієнти із COVID-19 і вірусним гепатитом більш схильні до розвитку ураження печінки і тяжкого гепатиту. Ймовірно, це пов'язано із посиленням реплікації вірусу гепатиту під час зараження SARS-CoV [23].

Пацієнти з холестатичними захворюваннями — це ще одна група осіб, в яких може розвинутися більш серйозне пошкодження печінки в контексті захворювання COVID-19, оскільки АПФ2 експресується в епітеліальних клітинах жовчних проток.

Більш високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19 і несприятливі результати описані у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖБП) [24]. Основні патофізіологічні механізми, що пояснюють цей зв'язок, невідомі й потребують майбутніх досліджень. Одним із можливих варіантів зв'язку може бути підвищений рівень печінкового та циркулюючого інтерлейкіну-6 у пацієнтів із НАЖБП, що може грати важливу роль у збільшенні тяжкості COVID-19. Ожиріння, цукровий діабет, асоційовані з НАЖБП, також є предикторами тяжкого перебігу COVID-19. Згідно з нещодавнім метааналізом, підвищене вироблення прозапальних цитокінів жировими клітинами і клітинами Купфера було пов'язане з гіршими наслідками у пацієнтів із COVID-19 на тлі метаболічного синдрому [27].

## Вплив патології ШКТ на перебіг COVID-19

Питання, чи впливають розлади ШКТ на перебіг COVID-19, все ще залишається відкритим. Частина клінічних досліджень показала, що наявність шлунково-кишкового розладу у пацієнтів із COVID-19 пов'язана

з більш агресивним клінічним перебігом, включаючи пневмонію, пошкодження печінки, підвищену температуру тіла і шок [26]. Отримані дані свідчать про те, що інфекція SARS-CoV-2 може порушити проникність кишкового бар'єру і збільшити проникнення ендотоксинів і мікробних метаболітів у кровообіг [49]. Це може вплинути на первинну реакцію господаря на інфекцію SARS-CoV-2 і сприяти системному запаленню, розвитку цитокінового шторму, поліорганної недостатності й септичного шоку, що різко підвищує ризик смерті пацієнта [17].

Інші дослідження повідомляють про відсутність негативного впливу пошкоджень органів травлення на перебіг та наслідки COVID-19 або навіть говорять про потенційну захисну асоціацію [13]. Наведені результати досліджень сильно варіюють за критеріями включення, визначенню симптомів ушкодження ШКТ і визначенню тяжкості перебігу захворювання.

Хотілося б навести дані одного дослідження, проведеного у Сполучених Штатах за оцінкою результатів лікування 2804 пацієнтів із симптомами з боку ШКТ, інфікованих COVID-19. Це ретроспективне дослідження, в якому оцінюється вплив шлунково-кишкових симптомів на смертність після поправки на інші важливі клінічні фактори, такі як вік і супутні захворювання. Було показано, що госпіталізовані пацієнти зі шлунково-кишковими проявами COVID-19 мають менший ризик інтубації й смерті, але можуть мати більш тривалий загальний перебіг хвороби, зумовлений тривалістю симптомів до госпіталізації. З огляду на більш низькі профілі маркерів запалення у цих пацієнтів, можливо, що прояви з боку ШКТ передають фенотип захворювання з ослабленою імунною відповіддю, потенційно покращуючи результати, але затримуючи виведення вірусу [28].

Наше бачення прогностичних наслідків впливу симптомів ШКТ на перебіг і результати терапії COVID-19 залишається неясним, що відкриває широкі можливості для подальшого вивчення. Необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти механізми, які лежать в основі розвитку патології інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів із симптомами ШКТ, а також із супутніми захворюваннями травної системи.

## Література

- Banales J.M., Huebert R.C., Karlsen T., Strazzabosco M., LaRusso N.F., Gores G.J. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16: 269–281.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020; 10: 1271–1277.
- Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130: 2620–2629.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; S0016-5085: 30448–0.
- Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V., Tarlow B., Pham E.A., Spencer S., Kim D., Hsing A., Ahmed A. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California. *Gastroenterology.* 2020; S0016-5085: 30471–30476.
- D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
- Docherty A., Harrison E., Green C., Hardwick H., Pius R., Norman L. et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. Preprint at medRxiv; 2020. doi: 10.1101/2020.04.23.20076042.
- Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., Seiwald S., Scholl-Buergi S., Fritsche G. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388. Published online April 20, 2020.
- Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1268–1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387.
- Gajendran M., Perisetti A., Aziz M. et al. Inflammatory bowel disease amid the COVID-19 pandemic: impact, management strategies, and lessons learned. *Ann Gastroenterol.* 2020. Nov-Dec. 33(6): 591–602. Published online 2020 Oct 12. doi: 10.20524/aog.2020.0547.
- Gandhi R.T., Lynch J.B., del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1757–1766. doi: 10.1056/nejmc2009249.
- Garrido M., Guedes T.P., Silva J.A. Impact of Liver Test Abnormalities and Chronic Liver Disease on the Clinical Outcomes of Patients Hospitalized with COVID-19. *GE Port J Gastroenterol.* Published online 2021 Jan 7. doi: 10.1159/000513593.
- Ghinai I., McPherson T.D., Hunter J.C. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet.* 2020; 395: 1137–1144.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
- Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H. Ng. S. C. (2020). Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048.

Повний список літератури знаходиться в редакції.





ДАЙДЖЕСТ

Порівняння впливу пантопразолу й омепразолу на секрецію соляної кислоти

Секреція соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка є наслідком стимуляції з боку нейрокринних, паракринних і гормональних подразників після зв’язування основних секретагогів (включаючи гастрин, ацетилхолін, PACAP та гістамін) з відповідними рецепторами поверхні клітин. Після генерації внутрішньоклітинних вторинних месенджерів, які активують протеїнкінази, секреція кислоти стимулюється за рахунок активації ферменту H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФази парієтальних клітин (протонної помпи). Для підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу через протонні помпи відбувається обмін внутрішньоклітинних іонів водню та позаклітинних іонів калію у співвідношенні 1:1. Таким чином, стимульовані каналцеві протонні помпи є остаточним загальним шляхом утворення соляної кислоти. У нормальних фізіологічних умовах вироблення соляної кислоти контролюється за допомогою механізму негативного зворотного зв’язку. Інгібітори протонної помпи, такі як пантопразол, пригнічують секрецію кислоти у шлунку шляхом незворотного зв’язування й інактивації H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФази (D.C. Metz et al., 2002).

З метою визначення впливу рекомендованих терапевтичних доз пантопразолу й омепразолу на стимульовану

їжею секрецію соляної кислоти у шлунку було проведене подвійне сліпе плацебо-контрольоване трьохетапне перехресне дослідження (H.G. Dammann, F. Burkhardt, 1999). Протягом 5 днів 12 здорових добровольців чоловічої статі отримували пантопразол у дозі 40 мг, або омепразол 20 мг, або плацебо. Стимульовану секрецію шлункового соку визначали на 1-й, 4-6-й, 8-10-й, 16-18-й та 24-26-й годині, а також на 3-й та 5-й день через 4-6 год після перорального прийому препарату. На 1-й день через 4-6 год після перорального введення 40 мг пантопразолу та 20 мг омепразолу виділення соляної кислоти, стимульоване прийомом їжі, зменшилось на 36 та 24% відповідно. Через 3 та 5 днів застосування препаратів секреція соляної кислоти відповідно зменшилася на 88 та 85% при прийомі 40 мг пантопразолу та на 70 і 74% – 20 мг омепразолу. У всіх точках вимірювання протягом 5 днів ефект від застосування 40 мг пантопразолу перевищував такий 20 мг омепразолу в інгібуванні стимульованої їжею секреції соляної кислоти в шлунку. Таким чином, пантопразол у дозі 40 мг краще пригнічує стимульовану секрецію соляної кислоти в шлунку, ніж омепразол у дозі 20 мг. Крім того,

пантопразол характеризується більш швидким настанням ефекту.

У подвійному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні V.S. Pratha та співавт. (2006) порівнювали швидкість настання ефекту та тривалість дії однієї дози пантопразолу й омепразолу на стимульовану секрецію соляної кислоти у шлунку. Для індукції вироблення соляної кислоти 36 учасникам дослідження вводили пентагастрин (після застосування 40 мг пантопразолу, або 20 мг омепразолу, або плацебо). Протягом 24 год аналізували об’єм, pH, концентрацію іонів водню та вироблення соляної кислоти (англ. gastric acid outputs – GAO). Прийом пантопразолу зумовлював значно більше пригнічення GAO, ніж омепразолу. Так, середнє загальне GAO при застосуванні пантопразолу склало 164±130 mEq, а омепразолу – 283±159 mEq (P=0,031). Слід зазначити, що у пацієнтів з групи пантопразолу досягалося і підтримувалося GAO нижче 10 mEq/год протягом 5,7 год, тоді як в осіб із групи омепразолу цей поріг ніколи не досягався.

Підготувала Ілона Цюпа

# ЕСПА-ПРАЗОЛ

Пантопразол (гастрорезистентні таблетки)

## Надійний контроль рівня кислотності в шлунку

- Рефлюкс-езофагіт (печія)
- Виразка шлунку та дванадцятипалої кишки

Інформація для медиків та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях та медичних установ. Реєстраційне посвідчення № UA/17588/01/02. Склад: 1 таблетка містить пантопразолу натрію секвіпідрату еквівалентно 20 або 40 мг пантопразолу. Форма випуску: гастрорезистентні таблетки. Фармакотерапевтична група: Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C02. Спосіб застосування та дози: Рекомендована доза для дорослих та дітей вагом від 12 років становить 1 таблетка Еспа-Празолу 20 або 40 мг 1-2 рази на добу. Побічні реакції: біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, нудота, блювання, метеоризм, головний біль, заплескування, запам'ятовування зору, алергічні реакції. Фармакологічні властивості: Пантопразол – дієва речовина препарату Еспа-Празол – інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічного блокування протонних pomp парієтальних клітин. Більшість пацієнтів звільняються від симптомів протягом 2 тижнів. Показання: Рефлюкс-езофагіт. Ерадикація Helicobacter pylori (H. pylori) у пацієнтів з H. pylori-асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками; виразка дванадцятипалої кишки; виразка шлунка; синдром Золінгера-Елісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Категорія випуску: За рецептом. Упаковка: По 14 таблеток у блистері по 2 блистери в упаковці. Виробник: Адванс Фарма ГмбХ, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

# ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

## Здоров'я України

### Шановні читачі!

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

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

Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати:  
• на 1 номер – 105 грн;  
• на 6 місяців – 210 грн;  
• на 12 місяців – 420 грн.

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

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

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28 (29)  
e-mail: podpiska@health-ua.com

Одержувач платежу: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 06351005000002600964353520

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.Л.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

| Вид платежу                                                        | Період     | Сума                          |
|--------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------|
| Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».                  | 12 місяців | 420,00                        |
| Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» | (2021 р.)  | (передплатний індекс – 37635) |

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Одержувач платежу: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 06351005000002600964353520

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.Л.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

| Вид платежу                                                        | Період     | Сума                          |
|--------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------|
| Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».                  | 12 місяців | 420,00                        |
| Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» | (2021 р.)  | (передплатний індекс – 37635) |

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.



# Цироз печінки. Синдроми при декомпенсованому цирозі. Менеджмент асцити

**Асцит є найчастішим ускладненням цирозу печінки (ЦП). Його розвиток асоційований із несприятливим прогнозом і зниженням якості життя пацієнта. У рамках «Школи цирозу» на медичній освітній платформі для лікарів «Гіппократ» вичерпними знаннями стосовно ведення пацієнтів із асцитом поділилася з онлайн-слухачами професор кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), керівник Гастроцентру клініки «Оберіг», доктор медичних наук Галина Анатоліївна Соловйова. У своїй доповіді на прикладі клінічного випадку вона коротко розповіла про патогенез асцити, причини його виникнення, класифікацію, діагностичні можливості та лікування.**



Г.А. Соловйова

Асцит — найбільш часте ускладнення ЦП, яке розвивається у пацієнтів із декомпенсацією захворювання з частотою 5-10% на рік. Асцит суттєво впливає на стан хворих внаслідок зниження якості життя, зменшення моторики та споживання їди, часто призводить до госпіталізації, вимагає хронічного лікування, є безпосередньою причиною розвитку багатьох ускладнень. Причиною патології у 80% випадків є ЦП, проте у 15-20% пацієнтів асцит розвивається в результаті злоякісних пухлин, тромбозу, туберкульозу, застійної серцевої недостатності, мікседеми, нефротичного синдрому, панкреатиту.

Патогенез асцити пов'язаний із вазодилатацією судин черевної порожнини, що призводить до зниження ефективного артеріального кровотоку органів, особливо нирок, із наступною компенсаторною активацією симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Затримка води та натрію нирками зумовлює збільшення позаклітинного об'єму рідини і формування асцити й набряків. Молекулярні механізми, які відповідають за вазодилатацію артеріол внутрішніх органів, включають посилене виробництво ендотелієм судинорозширювальних речовин, таких як оксид азоту, монооксид вуглецю, простагліциклін, ендоканабіноїди. Нещодавно стало відомо, що у пацієнтів із ЦП, зумовленим аномальною бактеріальною транслокацією, зміни у мікробіомі та підвищена кишкова проникність відповідальні за феномен аномальної бактеріальної транслокації (patogen associated molecular pattern, PAMP). Подібну роль відіграють інші молекули (danger associated molecular patterns, DAMP), які вивільняються хворою печінкою через локальне запалення клітинного апоптозу та некрозу (J. Hepatol, 2018).

За класифікацією Міжнародного клубу асцити (International Ascitis Club, IAC) розрізняють неускладнений, рефрактерний та рецидивуючий асцит. Неускладнений асцит не пов'язаний із гіпонатріємією, рефрактерністю до діуретиків, гострим пошкодженням нирок чи спонтанним бактеріальним перитонітом. Відповідно до критеріїв IAC, рефрактерний асцит визначається як асцит, який не піддається корекції або ранній рецидив якого неможливо попередити через недостатню відповідь на терапію. Прогноз для пацієнтів із рефрактерним асцитом є небагатополучним, для таких хворих слід розглянути можливість проведення трансплантації печінки. Рецидивуючий асцит — асцит, який повторюється 3 або більше разів протягом 12 місяців попри дієту з обмеженням вмісту солі та адекватну діуретичну терапію.

Тактика ведення пацієнта з асцитом безпосередньо залежить від ступеня його вираженості. **Розрізняють 3 ступені неускладненого асцити:**

I — незначне накопичення вільної рідини в черевній порожнині виявляється лише при ультразвуковому дослідженні (УЗД) та не вимагає лікування;

II — характерне помірне симетричне збільшення розмірів живота, терапія включає

обмеження натрію та застосування діуретиків;

III — проявляється масивним асцитом із вираженим напруженням черевної стінки, лікування включає парацентез великого об'єму, після якого обмежують вживання натрію та призначають терапію діуретиками (окрім пацієнтів із рефрактерним асцитом).

Доведено, що час проведення діагностичного парацентезу при ЦП впливає на прогноз захворювання. Діагностичний парацентез, виконаний не пізніше ніж через 12 годин від початку госпіталізації, може покращити короткочасну виживаність, зменшити летальність серед госпіталізованих пацієнтів. При дослідженні асцитичної рідини необхідно провести обов'язкові та додаткові лабораторні проби. Обов'язкові тести включають визначення кількості лейкоцитів із підрахунком кількості нейтрофілів, вимірювання концентрації альбуміну, загального білка, посів на мікрофлору біля ліжка хворого. Додаткові дослідження, такі як визначення активності амлази, глюкози, білірубину, лактатдегідрогенази (ЛДГ), цитологічне дослідження, ПЛР та бактеріологічне дослідження на мікобактерії, слід проводити лише тоді, коли діагноз неясний, або при наявності клінічних підозр на захворювання підшлункової залози, злоякісні новоутворення, туберкульоз, перфорацію кишечника чи жовчної протоки, вторинний перитоніт.

Терапія основного захворювання є обов'язковою складовою менеджменту асцити. Лікувальна тактика неускладненого асцити залежить від ступеня його вираженості. Враховуючи відсутність наукових даних, які підтверджують вплив лікування на природний перебіг та прогноз асцити I ступеня, медикаментозна терапія не призначається. Терапевтичні заходи при асциті II ступеня включають помірне обмеження споживання натрію (80-120 ммоль/день або 4,6-6,9 г солі/день), що відповідає дієті без додаткового досолоювання з униканням вживання напівфабрикатів, а у разі відсутності ефекту — підвищення ниркової екскреції за допомогою пероральних діуретиків. Варто уникати дієт з дуже низьким вмістом солі (<40 ммоль/день) через потенційну можливість розвитку гіпонатріємії та ниркової недостатності.

У пацієнтів із ЦП затримка натрію нирками пов'язана із вторинним гіперальдостеронізмом. Тому при первинному епізоді асцити використовують антагоністи альдостерону в початковій дозі 100 мг/добу з поетапним збільшенням кожні 72 год до максимальної дози 400 мг/добу. За відсутності відповіді на високі дози антагоністів альдостерону або розвиток гіперкаліємії додатково призначають фуросемід 40-160 мг/добу. Для пацієнтів із тривалим або рецидивуючим асцитом найбільш адекватною схемою терапії є комбінація антагоністів альдостерону 100-200 мг/добу і фуросеміду 40 мг/добу. В усіх випадках доза діуретиків повинна бути скоригована для досягнення швидкості втрати маси тіла, що не перевищує 0,5 кг/добу у хворих без периферичних набряків і 1 кг/добу — при наявності периферичних набряків.

У пацієнтів із масивним асцитом III ступеня терапією 1-ї лінії є об'ємний парацентез (LVP), який необхідно проводити разом із введенням альбуміну для попередження циркуляторної дисфункції при видаленні понад 5 л асцитичної рідини. Після LVP пацієнти повинні отримувати мінімальну дозу діуретиків, необхідну для запобігання реаккумуляції асцити, дієтичне обмеження споживання натрію. Діагноз рефрактерний асцит базується на оцінці відповіді на сечогінні препарати та обмеження споживання солі протягом щонайменше 1 тижня. Методи лікування резистентного асцити включають повторні LVP із призначенням альбуміну, тривалу терапію діуретиками (у разі, якщо вони ефективні в стимульованні натрійурезу понад 30 ммоль/добу), введення транс'югулярних внутрішньопечінкових портосистемних шунтів (TIPS) і трансплантацію печінки. TIPS ефективна для менеджменту рефрактерного асцити, але асоційована з високим ризиком розвитку печінкової енцефалопатії. Щоб уникнути ускладнень, індукованих діуретиками (ниркової недостатності, печінкової енцефалопатії, порушення електrolітного обміну, формування гінекомастії, м'язових спазмів), хворим має бути забезпечений частий клінічний і біохімічний моніторинг.

## Клінічний випадок

Пацієнт 3., 57 р., звернувся до клініки 7.05.2018 зі скаргами на стискальний біль у правій та лівій частинах живота, що посилювався перед актом дефекації та після їди, на відрижку повітрям, здуття живота, запори. Дефекація регулярна, щоденна, випорожнення тверді, відчуття тяжкості при дефекації, слабкості, втомлюваність, збільшення розмірів живота.

З анамнезу відомо, що вважає себе хворим з лютого 2018 р., коли з'явилися набряки гомілок, із приводу чого звернувся до кардіолога. За місцем проживання були проведені лабораторні та інструментальні обстеження. Пацієнт отримував неспецифічну терапію препаратами, які містять фосфоліпіди та гліцеризинову кислоту, спіронолактон, фуросемід, калію аспарагінат та магнію аспарагінат, нітрогсолін, омепразол. Без покращень.

На час звернення до клініки у травні 2018 р. надав результати останніх діагностичних обстежень: при УЗД виявлено асцит, спленомегалію, лімфаденопатію, дифузні зміни печінки; аналіз крові показав тромбocyтopenію, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), підвищений рівень білірубину, тимолової проби, лужної фосфатази (ЛФ), аспартатамінотрансферази (АСТ), незначне зростання аланінамінотрансферази (АЛТ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), загальний білок та креатинін були у межах норми; у загальному аналізі сечі — лейкоцитурія, еритроцитурія, протеїнурія. З анамнезу відомо, що діагноз вірусний гепатит С пацієнту встановлений у 2018 р., венеричні захворювання заперечує, курить близько 30 років, алкоголь не вживає. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, шкірні покриви бліді з іктеричним відтінком, периферійні

лімфовузли не збільшені, конституція нормостенічна, набряки гомілок, трофічні зміни на шкірі гомілок. Зріст 182 см, маса тіла 102 кг, індекс маси тіла (ІМТ) 30,9 кг/м<sup>2</sup>, пульс 64 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) 120/80 мм рт. ст., тони серця ритмічні, середньої звучності, дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах правої легені, справа — приглушення перкуторного звуку, ковтання та проходження їжі по стравоходу вільне, язик чистий, вологий, живіт збільшений за рахунок рідини, асцит, сечовиділення вільне, безболісне, запори.

Попередній діагноз: **цироз печінки вірусний С**, стадія В-С за шкалою Чайлд — П'ю. Портальна гіпертензія, асцит. Варикозне розширення вен стравоходу II ступеня під питанням. Печінкова енцефалопатія, клас II, рецидивуюча, спровокована (пієлонефрит? Закреп?). Спонтанний бактеріальний перитоніт? Гепатоцелюлярна карцинома? MELD-Score 15, CLIF-C ACLF Grade-0, CLIF-C AD Score-47.

При надходженні до стаціонару та під час обстеження у пацієнта було встановлено нормальні показники коефіцієнту атерогенності, тригліцеридів, загального холестерину, креатиніну, сечової кислоти, заліза, електrolітів, окрім К<sup>+</sup>. Клінічний аналіз крові показав лейкопенію (лейкоцити 3,42 г/л), анемію (еритроцити — 3,77 10<sup>12</sup>/л, гемоглобін 129 г/л), тромбоцитopenію (54 г/л), підвищення ШОЕ (95 мм/год), С-реактивного протеїну (84,03 мг/л). Біохімічний аналіз крові показав підвищення рівня АСТ, АЛТ, ЛФ, ЛДГ, загального та прямого білірубину при нормальному значенні ГГТП, зменшення кількості альбуміну, альбуміно/глобулінового співвідношення. Виявлено знижений протромбіновий індекс (ПТИ-66,1%), подовження протромбінового часу (до 18 сек), міжнародного нормалізованого співвідношення. Також у пацієнта встановлено підвищений рівень α-фетопроїну (у зв'язку з чим надалі проводилася мультиспіральна комп'ютерна томографія для виключення гепатоцелюлярної карциноми), феритину, який підтверджує наявність поточного активного запалення, аміаку, що свідчить про печінкову енцефалопатію. Проте антигуклеарні антитіла та антимітохондріальні антитіла у межах норми, що виключає аутоімунне ураження печінки. Значення прокальцитоніну відповідало низькому і помірному ризику виникнення гострих бактеріальних інфекцій. У загальному аналізі сечі лейкоцити вкривали усе поле зору, еритроцити незмінені — 3-5 у полі зору, еритроцити змінені — 1-3 у полі зору, білок негативний, бактерії в помірній кількості. При мікробіологічній діагностиці сечі росту мікроорганізмів не виявлено. Кoproгpаmmа без особливостей.

При проведенні ендоскопічного дослідження з високою роздільною здатністю та вузькоспектральним зображенням NBI у пацієнта виявлено варикозне розширення вен стравоходу, виразку шлунка, портальну гастропатію. Гістологічно при забарвленні за Гімзою не було знайдено бактерій *H. pylori*, атрофії та кишкової метаплазії. Під час мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) виявлено дифузні зміни печінки, співставні з ЦП, асцит, спленомегалію, ознаки портальної гіпертензії,



зміни паренхіми нирок унаслідок запального процесу, мікроліт лівої нирки, випіт у правій плевральній порожнині.

**Остаточний діагноз: цироз печінки вірусний С, стадія В-С за шкалою Чайлд – П'ю. MELD-SCORE 15, CLIF-C ACLF Grade-0, CLIF-C AD Score-47. Портальна гіпертензія, асцит, варикозне розширення вен стравоходу II ступеня, портальна гастропатія, виразка шлунка. Печінкова енцефалопатія, рецидивуюча, клас II (спровокована інфекцією сечових шляхів). Сечокам'яна хвороба. Хронічний пієлонефрит?**

Кожному пацієнту із ЦП, що потрапляє до стаціонару на стадії гострої декомпенсації, рекомендовано розраховувати показники модифікованої шкали CLIF-C ACLF для прогнозування короткострокової смертності. Для цього хворого показник смертності через 1 місяць склав 2%, через 3 місяці – 6%, через пів року – 10%, через рік – 20%.

Пацієнту було призначено наступне лікування: дієта, обмеження споживання натрію хлору до 4,6 г/добу, комбінована діуретична терапія (фуросемід 4,0 мл в/в, спіронолактон 200 мг/добу *per os*), пропранолол 10 мг 4 р/день із поступовим збільшенням дози до максимально переносимої для профілактики кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, Дуфалак® по 25 мл 2 р/добу, рифаксимін 400 мг 3 р/день 10 днів кожного місяця протягом 3 місяців для зменшення проявів печінкової енцефалопатії.

8.05.2018, враховуючи наявність напруженого асциту, підвищення температури тіла до 37,3 °С, підвищення ШОЕ, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну до терапії додали цефотаксим 2 г в/в кожні 12 годин 5 днів та альбумін 20% 100 мл в/в крапельно, був проведений лапароцентез під контролем УЗД: через встановлений дренаж із черевної порожнини аспіровано 500 мл рідини. Протягом наступних 4 днів проведена додаткова фракційна евакуація асциту в кількості 5000, 4500, 3700 та 2550 мл. Дренаж знятий 15.05.2018, з урахуванням відсутності асциту. Маса тіла на цей час зменшилася до 87 кг, ІМТ склав 26,4 кг/м², периферійні набряки зникли. Асцитична рідина, узята на аналіз 8.05.2018, мутна, сироватка, відносна щільність 1,02, кількість білка 12,5 г/л, кількість альбуміну 4,7 г/л, глюкоза 5,49, рівень рН 8,0, еритроцити без змін, нещільно вкривають поверхню у полі зору, лейкоцити 10-15 у полі зору, поодинокі гігантські багатоядерні клітини у полі зору, поодинокі макрофаги, значна кількість мезотеліоцитів, жирові краплі та кристали холестерину не виявлені, нейтрофіли 4%, лімфоцити 95%, еозинофіли та плазматичні клітини не виявлені, макрофаги 1%, атипові клітини не знайдені. Бактеріологічне дослідження асцитичної рідини зросту аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів не виявило.

На тлі лікування стан хворого мав позитивну динаміку, що дозволило в жовтні 2018 р. розпочати противірусну терапію (софосбувір+даклатосвір) протягом 6 місяців. Через пів року стан задовільний, скарг немає, позитивна лабораторна та інструментальна динаміка, повна ерадикація вірусу гепатиту С, пацієнт продовжує приймати спіронолактон, Дуфалак®, пропранолол, періодично – рифаксимін.

У вересні 2019 р. стан хворого погіршився: виражена слабкість, втома, підвищення маси тіла до 98 кг, ІМТ більше норми, збільшення рівня печінкових проб (АЛТ, ГГТП) без наявності вірусу гепатиту С (HCV) у крові. До лікування додали модифікацію способу життя, дієту, Гептрал® 500 мг. На тлі проведеної корекції протягом півріччя стан нормалізувався, скарги на втому відсутні, печінкові проби в межах норми, маса тіла зменшилася до 88 кг.

Основною активною речовиною оригінального препарату Гептрал® є адеметионін (S-аденозил-L-метіонін) – унікальний

аналог ендогенної амінокислоти, що присутня практично в усіх живих клітинах організму, проте найбільше споживається печінкою й головним мозком. Гепатоцелюлярна концентрація адеметионіну дуже важлива для обмінних процесів печінки, оскільки попереджає оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, попереджає злоякісну трансформацію, апоптоз, сприяє проліферації гепатоцитів. Як відомо, зниження біосинтезу ендогенного S-аденозил-L-метіоніну характерне для усіх хронічних захворювань печінки (ХЗП) на будь-яких етапах розвитку патологічних змін. Застосування екзогенного адеметионіну у складі оригінального препарату Гептрал® дозволяє компенсувати його дефіцит у тканинах, знизити вираженість оксидативного стресу та кількість прозапальних цитокінів, що

утворюються в печінці при її запаленні та фіброзі. Прозапальні цитокіни впливають не лише на прогресування патології печінки, але й викликають зміни функцій головного мозку, які проявляються патологічною втомою, слабкістю. Перевагою препарату Гептрал® є подвійний фокус дії на печінку та головний мозок. Доповнення лікувальної схеми препаратом Гептрал® ефективно зменшує симптоми гепатогенної втоми, покращує самопочуття пацієнта, знижує рівень печінкових проб та гепатогенну втому, астенію до 7-го дня терапії, значно покращує самопочуття пацієнтів із ХЗП та внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ). У клінічній практиці успішно використовується схема ступеневої терапії Гептрал®: у перші 14 днів лікування засіб вводиться в/в чи в/м по 1-2 флакони на добу, згодом відбувається

перехід на пероральний прийом (2-3 таблеток на добу) протягом 8 тижнів.

Отже, терапія основного захворювання є обов'язковою складовою менеджменту асциту. Діагностика причини асциту ґрунтується на результатах діагностичної пункції. Лікувальна тактика неускладненого асциту при ЦП залежить від ступеня його вираженості. Доповнення лікувальної схеми препаратом Гептрал® допоможе сповільнити прогресування ЦП, швидко та ефективно знизити рівень печінкових проб, усунути патологічну втому, слабкість у хворих із ХЗП та ВПХ. Перевагою препарату Гептрал® є подвійний фокус дії на печінку та центральну нервову систему.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**



**Гептрал®**  
500 мг Адеметионин/Адеметионін

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

**Швидкий результат, який можна побачити і відчути!**

**Гептрал® доведено швидко та надовго\*\* знижує рівень печінкових проб та усуває втому при захворюваннях печінки з внутрішньопечінковим холестазом<sup>1-4</sup>**

**КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®**  
Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 дієсно до 21.06.2021. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гомоцистемію та/або гіперомоцистемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В<sub>12</sub>). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонічного синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому клоніміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRІ), трициклічними антидепресантами (такими як клоніпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні вітаміну у пацієнтів з преципітною або широтною стадією гіперомоцистемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти (фоліатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В<sub>12</sub> та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярним психозом. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазначили перебування у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Адеметионін впливає на імунізаційний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунізаційні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Протягом терапії.** Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. **Підтримуючу терапію.** Застосовувати перорально (внутрішньо) 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з бістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно діал розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або

розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції: у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції по 500 мг від 15.10.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020. **Інформація** призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, для публікації в спеціалізованій медичній пресі.

\*\* швидко – протягом 7 днів, надовго – ефект зберігається протягом 3 місяців.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1990; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Подимова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

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

UKR2174747



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, г. Киев

# Практические подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота

Практически каждый человек в то или иное время испытывает вздутие и растяжение живота вследствие повышенного газообразования. У многих эти ощущения возникают после еды, разрешаются спонтанно и не требуют врачебной консультации. Однако у некоторых людей вздутие и растяжение живота являются хроническими и негативно влияют на качество повседневной жизни. Эти проблемы беспокоят от 16 до 31% всего населения и 66-90% пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в частности [1, 2]. У женщин уровень вздутия живота обычно более выражен, чем у мужчин, а у пациентов с СРК с запором (СРК-З) отмечается чаще, чем у пациентов с СРК с диареей [1]. Влияние хронического вздутия и растяжения живота на качество жизни существенно [2]. Примерно 75% пациентов со вздутием живота (без СРК) характеризуют свои симптомы как умеренные или тяжелые по своей природе, а 50% пациентов сообщают, что симптомы вызывают снижение повседневной деятельности [2, 3]. Экономические последствия хронического вздутия и растяжения живота еще не изучены.

Вздутие живота — это чувство повышенного абдоминального давления и распирающего, субъективное ощущение газообразования, скопившегося газа или давления без видимого растяжения (увеличения в объеме) живота, которое может возникать в любой области живота [3]. Вздутие нередко может сопровождаться растяжением живота. Пациенты описывают, что они выглядят «как воздушный шар» или «как при беременности». Абдоминальная импедансная плетизмография показала, что у здоровых добровольцев обхват живота в течение дня увеличивается, а затем в течение ночи возвращается к исходному уровню. Вздутие и растяжение живота могут возникать по отдельности либо одновременно. Исследование показало, что только 50-60% пациентов со вздутием живота испытывали его растяжение [3].

Пациентов с хроническим функциональным вздутием и растяжением живота можно идентифицировать при помощи Римских критериев IV (табл. 1) [4]. При этом не должно быть соответствия Римским критериям СРК или функционального запора, хотя при этих расстройствах вздутие и растяжение живота часто присутствует и рассматривается как поддерживающий критерий диагностики.

## Патофизиология

Этиология хронического вздутия и растяжения живота многофакторна по своей природе и до конца не ясна. Дифференциальный диагноз включает как органические, так и функциональные нарушения (табл. 2). Большинство пациентов считают, что их симптомы возникают из-за повышенного количества газов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), хотя это объясняет симптомы только у небольшой части пациентов. Компьютерная томография (КТ) показала, что количество внутрипросветного газа в кишечнике увеличивается только у 25% пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР) во время спонтанных эпизодов вздутия живота или после употребления продуктов (напитков) с высоким содержанием газов или провоцирующих повышенное газообразование.

## Основные патофизиологические причины вздутия и растяжения живота

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (СИБР) и непереносимость углеводов (например лактозы и фруктозы) — частые причины хронического вздутия и растяжения живота. Избыток бактерий может вызывать симптомы из-за углеводного брожения с последующим газообразованием и растяжением тонкой кишки [5, 6]. Измененные осознанные ощущения и аномальный висцеро-соматический рефлекс также могут играть роль, хотя эти механизмы у пациентов с СИБР изучены плохо. Непереносимость углеводов может вызывать вздутие и растяжение живота из-за повышенной осмотической нагрузки, избыточной задержки жидкости и брожения в толстой кишке. Отсутствие консенсуса относительно идеального

теста для диагностики СИБР затрудняет определение истинной распространенности симптома. Кроме того, ни одно проспективное исследование не оценивало пациентов исключительно с хроническим вздутием и растяжением живота и вздутием живота для определения распространенности СИБР или пищевой непереносимости, а большинство данных получено в исследованиях с участием пациентов с СРК. В одном из метаанализов сообщается о распространенности СИБР среди здоровых контрольных субъектов в 0-20% случаев против 4-78% у пациентов с СРК [6].

Распространенность пищевой непереносимости с похожими симптомами в общей популяции приближается к 20% [7]. Истинная распространенность углеводной непереносимости неясна, поскольку непереносимость углеводов не обязательно соответствует мальабсорбции углеводов, диагностируемой с помощью водородного дыхательного теста. Одно проспективное исследование у пациентов с симптомами различных ФГИР (n=1372) выявило распространенность непереносимости лактозы и мальабсорбции в 51 и 32% случаев, распространенность непереносимости фруктозы и ее мальабсорбции — в 60 и 45% случаев соответственно [7]. Дефицит лактазы сам по себе не может вызывать мальабсорбцию, поскольку не у всех людей, которые имеют лактазную недостаточность, появляются симптомы после приема лактозы внутрь. Это указывает на то, что и другие факторы (например, генетическая предрасположенность, висцеральная гиперчувствительность) могут влиять на появление симптомов у некоторых пациентов [7, 8].

Нарушения кишечной микробиоты (КМ). Ни одно исследование не было посвящено исключительно влиянию измененной КМ на патогенез симптомов вздутия и растяжения живота. Напротив, многочисленные исследования описывают роль КМ в нарушении перистальтики ЖКТ, чувствительности и кишечной проницаемости [9]. Выявлены количественные и качественные различия в КМ у пациентов с СРК и здоровых контрольных субъектов [10].

Таблица 2. Основные причины хронического вздутия и растяжения живота [3]

| Органическая (структурная) патология                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке                                          |
| • Непереносимость лактозы, фруктозы и других углеводов                                                    |
| • Целиакия                                                                                                |
| • Панкреатическая экзокринная недостаточность                                                             |
| • Предшествующее гастроэзофагеальное хирургическое вмешательство (фундопликация, бариатрическая операция) |
| • Обструкция выхода из желудка                                                                            |
| • Гастропарез                                                                                             |
| • Асцит                                                                                                   |
| • Желудочно-кишечные или гинекологические злокачественные новообразования                                 |
| • Гипотиреоз                                                                                              |
| • Ожирение                                                                                                |
| • Дивертикулез тонкой кишки                                                                               |
| • Хроническая кишечная псевдообструкция                                                                   |
| Нарушения взаимодействия оси «кишечник – головной мозг»                                                   |
| • СРК                                                                                                     |
| • Хронический идиопатический запор (ХИЗ)                                                                  |
| • Дисфункция тазового дна                                                                                 |
| • Функциональная диспепсия (ФД)                                                                           |
| • Функциональное вздутие живота                                                                           |

Таблица 1. Диагностические критерии функционального вздутия и растяжения живота (Римские критерии IV) [4]

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Рецидивирующее вздутие и/или растяжение живота, происходящее в среднем не менее 1 раза в неделю                               |
| • Вздутие и растяжение живота преобладают над желудочно-кишечными симптомами                                                    |
| • Пациент не соответствует критериям СРК, функционального запора, функциональной диареи или постпрандиального дистресс-синдрома |
| • Симптом начал проявляться как минимум за 6 месяцев до диагностики                                                             |
| • Симптомы активны в течение предшествующих 3 месяцев                                                                           |



С.М. Ткач

В одном из исследований отмечено значительное снижение количества конкретных таксонов у представителей семейства *Ruminococcaceae* и *Eubacteriaceae* среди пациентов с СРК без вздутия живота по сравнению с пациентами с СРК со вздутием живота и здоровыми индивидами [11].

Аномальная моторика ЖКТ. Вздутие живота часто встречается у пациентов с гастропарезом (более 50%) и с нарушением моторики тонкой кишки (например, при хронической псевдообструкции кишечника и склеродермии). Проспективное исследование более 2000 пациентов с функциональным запором и СРК-З показало, что более 90% сообщали о симптомах вздутия живота [12]. При СРК-З пациенты с замедленным транзитом по толстой кишке демонстрировали более выраженное вздутие живота по сравнению с пациентами с нормальным транзитом [13]. Пациенты с функциональным вздутием живота и СРК имеют нарушение газового клиренса в проксимальных отделах толстой кишки при нормальной кишечной аккомодации во время инфузии газа в толстую кишку [14].

Дисфункция тазового дна. Пациенты с аноректальной моторной дисфункцией могут отмечать вздутие и растяжение живота из-за нарушений эффективного выведения кишечных газов и нарушений дефекации. Удлинение времени изгнания ректального баллона коррелирует с симптомами вздутия живота у пациентов с запорами. Тазовая обструкция также задерживает транзит.

Абдоминально-диафрагмальная диссинергия. У некоторых пациентов при хроническом вздутии и растяжении живота развивается парадоксальная абдоминально-диафрагмальная реакция, называемая абдоминально-диафрагмальной диссинергией. Во время этого процесса диафрагма сокращается (опускается) и мышцы передней брюшной стенки расслабляются [15]. Такая реакция, в отличие от нормальной физиологической, проявляется в ответ на увеличение количества внутрипросветного газа, когда диафрагма расслабляется, а мышцы передней брюшной стенки сокращаются, чтобы увеличить краниокаудальную емкость брюшной полости без выпячивания живота. Исследование с применением КТ показало, что пациенты с функциональным вздутием живота имеют значительное выпячивание брюшной стенки и опущение диафрагмы с относительно небольшим увеличением объема внутрипросветного газа. Для сравнения, пациенты со вздутием живота и нарушением моторики кишечника демонстрируют увеличение содержания газа в просвете кишки, сопровождающееся подъемом диафрагмы [14, 15]. Абдоминально-диафрагмальная диссинергия также была выявлена у пациентов с ФД и симптомами постпрандиального дистресс-синдрома после приема пищи [16].

Висцеральная гиперчувствительность. В некоторых исследованиях показана усиленная висцеральная гиперчувствительность у пациентов с СРК только с симптомами вздутия живота по сравнению с пациентами с симптомами вздутия и растяжения живота [13, 16, 17]. Постпрандиальная чувствительность к растяжению желудочного баллона у пациентов с ФД также сильно коррелировала с постпрандиальными симптомами, такими как вздутие живота [16]. Сознательное восприятие внутрипросветного содержимого и растяжения живота может способствовать симптоматическому вздутию живота и усиливаться сложными взаимоотношениями нервных путей головного мозга и кишечника, на которые влияют такие факторы, как тревога, депрессия, соматизация и повышенная бдительность [17].

## Диагноз и роль диагностического тестирования

Подробный анамнез и физикальное обследование крайне важны для понимания первопричин вздутия и растяжения живота. Необходима подробная информация о начале и сроках появления симптоматики, связи с приемом пищи и кишечной перистальтикой, хирургических вмешательствах (например фундопликация по Ниссену), приеме лекарственных препаратов (наркотиков, лактулозы), о пищевых добавках и пищевых привычках [18].



Физикальное обследование должно обязательно включать ректальное обследование для выявления расстройств эвакуации у пациентов с запорами. Полученная информация будет служить ориентиром для проведения конкретных диагностических исследований.

**Дыхательные тесты (ДТ)** — это безопасный, неинвазивный метод установления нарушения переваривания углеводов. Тестируемые вещества включают лактозу, глюкозу, лактулозу, фруктозу, сорбит, сахарозу и инулин. Газ, образующийся во время брожения неабсорбированных углеводов в толстой кишке, проникает в системный кровоток и выводится с выдыхаемым воздухом, где его можно определить количественно. Водород и метан продуцируются исключительно в ЖКТ при микробной ферментации. Соответственно, выделяют водородный и метановый ДТ [19, 20].

**Лактозный ДТ.** Всасывание лактозы, дисахарида, состоящего из глюкозы и галактозы, зависит от активности фермента щеточной каймы лактаза-флоризин-гидролазы. Мальабсорбция лактозы вызывает вздутие живота, спазмы и диарею. Стандартная тестовая доза 25 г лактозы. Увеличение уровня водорода >20 ppm или метана >10 ppm выше исходного уровня, ассоциирующееся с симптомами со стороны ЖКТ, трактуется как положительный результат. Лактозный ДТ имеет хорошую чувствительность (в среднем 77,5%) и отличную специфичность (в среднем 97,6%) [20].

**Фруктозный ДТ.** Фруктоза — это естественный сахар, содержащийся во фруктах, некоторых продуктах и подсластителях. Поглощение фруктозы в тонкой кишке минимально; невсосавшаяся фруктоза становится причиной вздутия живота и диареи. Существуют разногласия относительно количества фруктозы, необходимого для использования во время ДТ, наиболее распространенная доза составляет 25 г. Положительный тест — это увеличение на 20 ppm и более водорода или >10 ppm метана выше базовой линии с появлением ассоциированных симптомов со стороны ЖКТ [21].

**ДТ на наличие СИБР.** Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке может вызывать такие симптомы, как вздутие и растяжение живота, диарея и боль в брюшной полости, а также признаки авитаминоза (значительно реже). Золотым стандартом диагностики СИБР является аспирация тонкокишечного содержимого и посев аспириата, что выполняется редко, поскольку это дорого, затруднительно и инвазивно [5]. ДТ, наоборот, широко доступен, недорог и неинвазивен, хотя существуют ограничения относительно стандартизации, выполнения и интерпретации теста. Глюкоза и лактулоза являются наиболее приемлемыми субстратами для ДТ [22]. ДТ с лактулозой считается положительным при исходном уровне >20 ppm водорода или >10 ppm метана, при раннем появлении пика в течение 90 минут или устойчивом усилении на >10 ppm выше исходного уровня [22]. Глюкозный

ДТ считается положительным при базовом уровне >20 ppm водорода, увеличении на 12 ppm водорода или >10 ppm метана и более по сравнению с базовой линией.

**Серологические тесты на целиакию.** Нарушение всасывания продуктов, содержащих глютен, может вызвать симптомы вздутия и растяжения живота, а также ускорить кишечный транзит у пациентов с нелеченной целиакией [23]. В качестве серологических маркеров целиакии рекомендуется использование тканевой трансглутаминазы и IgA у пациентов с высокой предтестовой вероятностью целиакии. Эндоскопию верхнего отдела с биопсией тонкой кишки (дистальных отделов двенадцатиперстной кишки) следует выполнять для подтверждения целиакии у пациентов с положительными результатами серологического теста.

**Верхняя эндоскопия.** При наличии у пациента тревожных симптомов (повторяющихся эпизодов тошноты и рвоты, необъяснимой анемии, гематемезиса, потери >10% массы тела, наличия в семейном анамнезе злокачественных новообразований ЖКТ) или при подозрении на obstruction выходного отдела желудка, гастропарез или функциональную диспепсию необходима верхняя эндоскопия, которая также дает возможность провести биопсию тонкой кишки и желудка, чтобы исключить органические нарушения как причину вздутия живота [3].

**Визуализация брюшной полости.** Рентгенография брюшной полости может установить причину нарушений дефекации у пациентов с сопутствующим запором. У пациентов с предшествующими операциями на брюшной полости, болезнью Крона или подозрением на нарушение моторики тонкой кишки КТ органов брюшной полости, энтерография при КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) полностью оправданы [3].

**Желудочно-кишечная функция.** Вздутие живота часто встречается у пациентов с гастропарезом. Для его диагностики, как и для выявления ускоренного опорожнения желудка, применяют 4-часовое скинтиграфическое исследование опорожнения желудка или <sup>13</sup>C-октановый тест [3]. Полная оценка желудочно-кишечного транзита может быть проведена с помощью скинтиграфии или беспроводной капсулы, что полезно для пациентов с нарушением моторики или запором, вторичными по отношению к замедленному кишечному транзиту [22]. Желудочный баростат или однофотонная эмиссионная КТ желудка позволяют выявить нарушение желудочной accommodation, хотя эти тесты не являются широко доступными и на практике почти не применяются [3].

**Тестирование аноректальной функции.** У пациентов с сильным запором и вздутием живота, а также имеющих характерные изменения при ректальном исследовании, необходимо объективизировать патологию тазового дна [24–26]. Аноректальная манометрия с тестом извлечения баллона — наиболее широко используемый

тест для оценки аноректальных расстройств [24, 25]. Дефекография, бариевая или МРТ обеспечивают дополнительную анатомо-функциональную оценку состояния тазового дна [26].

## Лечение

Терапевтические подходы к лечению хронического вздутия и растяжения живота перечислены в той последовательности, которой обычно придерживаются специалисты в клинической практике (рис.) [17, 18]. Тем не менее, по возможности, следует придерживаться принципа, что лечение всегда должно быть индивидуальным.

**Диета.** Плохо усваиваемые искусственные подсластители, а также сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, ксилит и глицерин, способствуют избыточной продукции газа в кишечнике [6, 7]. Ограничение неабсорбируемых сахаров приводило к симптоматическому улучшению у 81% пациентов с функциональным вздутием живота, которые имели документально подтвержденную мальабсорбцию углеводов [8]. Примерно у 70% пациентов с глютенотой гиперчувствительностью без целиакии также имеет место вздутие живота. Пациенты с СРК, контролируемые свои симптомы при помощи аглютенотой диеты, отмечают значительное улучшение в виде вздутия живота в течение 1 недели после повторного введения глютена по сравнению с плацебо [27]. Однако роль глютена как диетического источника вздутия живота и других симптомов пока остается спорной. Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что истинными виновниками вздутия часто являются фруктаны и FODMAP (ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы) [27, 28]. Два исследования показали, что пациенты с СРК, соблюдавшие диету с низким содержанием FODMAP, отметили улучшение в плане вздутия и растяжения живота [28]. Поэтому направление к диетологу может быть полезным, если эмпирическое лечение и/или терапевтическое тестирование не приводит к разрешению симптомов.

**Пробиотики** — это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину, которые могут менять КМ и таким образом потенциально уменьшать вздутие живота. Пробиотики доступны во множестве комбинаций. Однако хорошо спланированные исследования для оценки улучшений в отношении вздутия живота при применении пробиотиков немногочисленны. Исследования эффективности *Lactobacillus casei* штамм GG, *L. plantarum* и *L. Reuteri* не показали никакой пользы у пациентов с СРК с абдоминальным растяжением и вздутием. Наоборот, у пациентов с СРК, принимавших *L. sporogenes/Bacillus coagulans*, значительно уменьшилась выраженность вздутия живота, а у пациентов, принимавших пробиотики со штаммами *Bifidobacterium*, отмечалось повышение общей эффективности лечения [29]. Однако в недавнем многоцентровом исследовании инкапсулированный *B. infantis* 35624 не дал каких-либо различий в показателях вздутия живота у участников исследования, набранных из общей популяции [30]. Исследование эффективности многокомпонентного пробиотика VSL #3 по сравнению с плацебо у пациентов с СРК показало значительное снижение флатуленции, но не вздутия живота [31].

Проект последних клинических рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации в отношении пробиотиков подчеркивает, что хотя пробиотики и являются многообещающим методом лечения, однако в наших знаниях относительно их эффективности при функциональной и воспалительной кишечной патологии пока еще остается существенный пробел. Это связано со значительной гетерогенностью результатов исследований и вариативностью исследуемых штаммов пробиотиков. Отсутствие последовательной отчетности о потенциальном вреде осложняет оценку безопасности пробиотиков, а частое отсутствие сведений об их производстве не позволяет проводить достоверные сравнения различных пробиотиков. Срочно необходимы дальнейшие качественные исследования, которые позволят устранить все эти недостатки.

**Антибиотики.** Общее улучшение у пациентов с СРК, получавших антибиотики, коррелирует с нормализацией уровня водорода при проведении лактулозного водородного ДТ. Это говорит о том, что обоснованное использование антибиотиков, сопровождающееся улучшением со стороны КМ, уменьшает бактериальную продукцию кишечных газов. Наиболее хорошо изученным и часто применяемым антибиотиком для лечения вздутия живота является рифаксимин [32].

Рифаксимин — селективный невсасывающийся кишечный антибиотик широкого спектра действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробных и аэробных бактерий, эффективность которого доказана в ходе крупных рандомизированных двойных слепых исследований (особенно

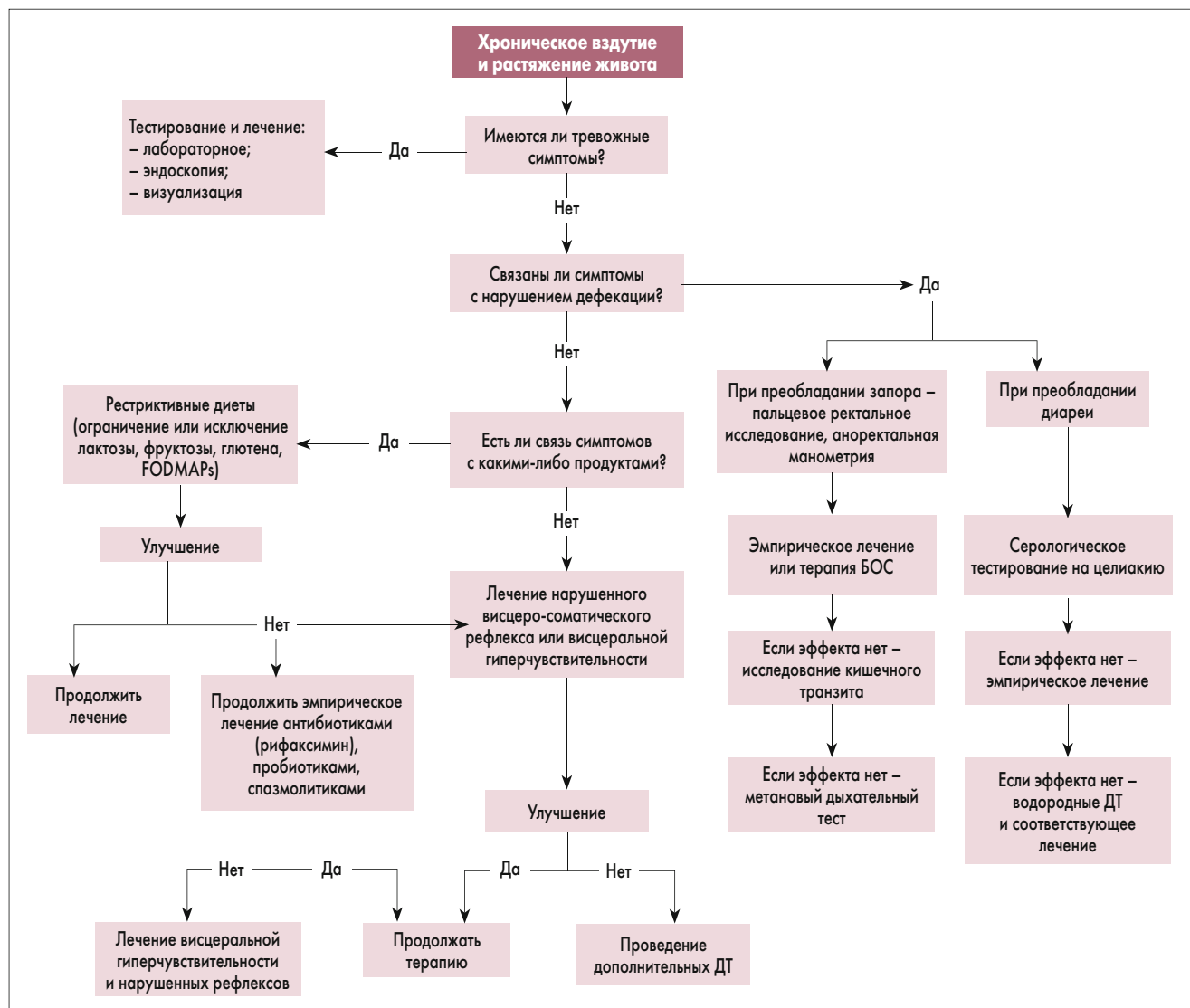


Рис. Ведение больных со вздутием и растяжением живота (с тревожными симптомами)

Продолжение на стр. 20.



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, г. Киев

## Практические подходы к ведению больных со вздутием и растяжением живота

Продолжение. Начало на стр. 18.

исследования TARGET 1, 2, 3) при лечении избыточного бактериального роста, диареи и вздутия у больных с СРК [32-37]. Препарат обладает сравнимым с плацебо высоким профилем безопасности, обусловленным низкой абсорбцией, и не дает системных побочных эффектов. Рифаксимин работает только в просвете кишечника и выводится в основном с фекалиями. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его применении система цитохрома P450 не задействована и любых клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не обнаруживается. Его действие на нормальную КМ ограничивается периодом применения, он не вызывает развития резистентности, в связи с чем эффективен при каждом повторном применении [35, 36]. Кроме того, установлено, что рифаксимин обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности, увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. В связи с этим в последнее время рифаксимин рассматривается и как селективный кишечный антибиотик, и как кишечный эубиотик [37].

У пациентов с СРК без запора, которые принимали рифаксимин в дозе 550 мг 3 раза в день в течение 14 дней, наблюдалось большее облегчение вздутия живота, связанного с СРК, по сравнению с плацебо в течение не менее 2 из первых 4 недель после лечения (40,2% vs 30,3%;  $P < 0,001$ ) [35]. В отдельном исследовании средние кумулятивные показатели вздутия живота в баллах значительно снизились у пациентов с СРК, получавших рифаксимин по 400 мг 3 раза в день в течение 10 дней по сравнению с плацебо ( $P < 0,05$ ) [34]. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании TARGET 3 было показано, что пациенты с рецидивом СРК с диареей, которые принимали рифаксимин, наряду с достоверным снижением частоты жидких испражнений отмечали существенное уменьшение интенсивности или исчезновение абдоминальной боли и абдоминального вздутия, а также улучшение качества жизни по сравнению с плацебо. В исследовании A. Lembo и соавт., которое включало 2438 пациентов с СРК, в 1384 случаях (56,8%) отмечался клинический ответ на лечение рифаксимином в отношении абдоминальной боли (уменьшение по сравнению с исходным уровнем на  $\geq 30\%$  в течение  $\geq 2$  из первых 4 недель наблюдения после лечения) и вздутия [36]. После первого повторного курса лечения рифаксимином был также отмечен статистически значимый высокий процент пациентов, у которых наблюдалось уменьшение болевого синдрома по сравнению с плацебо (53,9 против 44,4%,  $P = 0,02$ ). Похожие результаты были получены и после повторного курса лечения (52,9 против 44,7% соответственно,  $P = 0,047$ ). В группе пациентов, принимавших рифаксимин, также отмечалось достоверно большее число пациентов с  $\geq 50\%$  уменьшением абдоминальной боли и вздутия в течение 18 недель наблюдения (47,9 против 35,9%,  $P = 0,004$ ). Был сделан вывод, что рифаксимин является эффективным средством для уменьшения абдоминальной боли и вздутия живота у больных СРК-Д. Следует добавить также, что рифаксимин является единственным антибиотиком, который официально рекомендуется FDA USA для лечения больных СРК без запоров.

**Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).** Исследований, целенаправленно изучавших бы влияние ТФМ на вздутие и растяжение живота, до настоящего времени нет. Тем не менее, с известной долей условности можно обратиться к исследованиям эффективности ТФМ у больных с СРК без запора, демонстрирующих ее эффективность в 60-70% случаев [38].

**Спазмолитики.** Спазмолитики, влияющие на гладкую мускулатуру, могут улучшать симптомы, если они возникают вследствие газового расширения просвета ЖКТ. Два метаанализа эффективности спазмолитиков были сосредоточены на симптомах вздутия и растяжения живота. В первом из них оценили 6 исследований с участием 885 пациентов и 5 различных агентов. Релаксанты гладкой мускулатуры были более эффективны в уменьшении вздутия живота у пациентов с СРК по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,46; 95% доверительный интервал (ДИ); 1,10-1,94). Второй метаанализ, включавший 7 исследований с участием 1419 пациентов и оценкой 4 спазмолитиков, показал, что спазмолитики были эффективнее плацебо, хотя ОШ для обоих исследований было пограничным (ОШ 1,455; 95% ДИ; 1,17-1,81) [39]. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов с СРК

(Римские критерии III;  $n = 285$ ) помогло обнаружить, что комбинация пинаверия бромид и симетикона была более эффективной в облегчении симптомов абдоминальной боли и вздутия живота, чем плацебо [40].

**Кишечные секретогены.** В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 1171 пациента с СРК-3 (Римские критерии II), принимавших 2 раза в день любипростон (8 мг), показано улучшение общих симптомов СРК, а также вздутия живота ( $P < 0,05$ ). Также 48-недельное открытое исследование эффективности любипростона (24 мг дважды ежедневно,  $n = 248$ ) у пациентов с хроническим идиопатическим запором (ХИЗ) показали, что вздутие живота уменьшилось по сравнению с исходным уровнем ( $P < 0,011$ ) [41]. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оценивались эффективность и безопасность линаклотида (в дозе 145 мг или 290 мг) у 1276 пациентов с ХИЗ. Обе дозы улучшали симптомы вздутия живота во время 12-недельного исследования ( $P < 0,001$ ). В проспективном рандомизированном исследовании, которое включало 483 пациента с ХИЗ со вздутием живота от умеренного до тяжелого, линаклотид 1 раз в сутки (145 и 290 мг) также значительно уменьшал вздутие живота по сравнению с плацебо [42].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 1394 пациентов с ХИЗ плеканатид в дозе 3 и 6 мг однократно ежедневно улучшал симптомы запора и вздутия живота ( $P < 0,002$  и  $< 0,045$  для доз 3 и 6 мг соответственно) по сравнению с плацебо. Наконец, в двух идентично разработанных, рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оценивалась эффективность и безопасность плеканатида для лечения СРК-3 ( $n = 2189$ ), при этом обе дозы (3 и 6 мг 1 раз в день) улучшили симптомы вздутия живота ( $P < 0,001$ ) [43].

**Прокинетики агенты.** Прокинетики агенты используются для лечения симптомов ФД, гастропареза, ХИЗ и СРК [44]. Данные об использовании прокинетиков для лечения хронического вздутия и растяжения живота ограничены. Неостигмин, ингибитор холинэстеразы, улучшал клиренс газа у пациентов, которым проводилась инфузия газа в тощую кишку. Пиридостигмин показал себя немного лучше, чем плацебо, в улучшении симптомов вздутия живота в небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с СРК ( $n = 20$ ) [44]. Акотиамида, мускариновый антагонист и ингибитор холинэстеразы, немного уменьшал, хотя полностью не устранял вздутие живота, связанное с приемом пищи, у японских пациентов с ФД [45].

Метоклопрамид не уменьшал симптомы вздутия живота у пациентов с диспепсией или гастропарезом [44]. Анализ 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1596 женщин показал, что прием 2 мг пруклоприда, агониста 5-НТ<sub>4</sub>, 1 раз в день улучшает частоту дефекации и снижает симптомы вздутия живота. Рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием 34 пациентов с гастропарезом показало, что пруклоприд (2 мг 1 раз в день) существенно уменьшал общие симптомы гастропареза, включая вздутие и растяжение живота ( $P < 0,0005$ ) [46].

Тегасерод, еще один агонист 5-НТ<sub>4</sub>, недавно одобренный FDA для лечения СРК-3 у женщин  $< 65$  лет без сердечно-сосудистых факторов риска, в 3-х отдельных 12-недельных рандомизированных проспективных контролируемых исследованиях продемонстрировал (в дозе 6 мг перорально 2 раза в день) улучшение глобальных симптомов СРК-3, включая вздутие живота [47].

**Нейромулдуляторы** — препараты, которые одновременно влияют на работу головного мозга и функционирование энтерической нервной системы. В эту группу входят агенты как центрального, так и периферического действия. До сегодняшнего дня не проведено ни одного исследования, сосредоточенного только на вздутии живота как на отдельном симптоме. Однако большое исследование пациентов с ФД показало, что прием амитриптилина (50 мг в сутки) и эсциталопрама (10 мг в сутки) значительно уменьшал вздутие живота после приема пищи по сравнению с плацебо ( $P = 0,03$  и  $0,02$  соответственно) [48]. Перекрестное исследование с участием 17 пациентов с ФД показало, что буспирон (10 мг 3 раза в сутки), агонист рецептора 5-НТ<sub>1A</sub>, также значительно уменьшал вздутие живота [49]. В 6-недельном перекрестном исследовании с участием 23 пациентов с СРК при назначении

циталопрама (20 мг, а затем 40 мг) значительно уменьшалась частота и тяжесть вздутия живота, независимо от симптомов беспокойства и депрессии [3].

**Биологическая обратная связь (БОС).** Обучение БОС достигается с помощью записи абдоминальной электромиографии, которая позволяет визуально контролировать мышечную активность пациента во время сеансов лечения. При этом пациент пытается уменьшить активность межреберных мышц и диафрагмы при одновременном увеличении активности передних мышц живота [50]. По аналогии с анорексальной БОС проводятся обучающие занятия, до 3 раз в отдельные дни, в течение 1-2 недель. Этот метод способен уменьшать диафрагмальную и межреберную мышечную активность на 20% и добиваться уменьшения субъективного ощущения вздутия живота на 40%, а также уменьшения окружности талии на 2,5 см. В исследовании, в котором принимали участие 45 пациентов с различными ФГИР, эпизоды вздутия живота были связаны с аномальным висцеросоматическим рефлексом, а лечение с использованием БОС позволило 26 пациентам эффективно контролировать мышечную активность и уменьшать вздутие живота. Эти результаты были подтверждены в последующем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 44 пациентов с ФГИР и симптомами постпрандиального вздутия живота. В исследовании с участием 52 пациентов с медленным транзитом и запором БОС значительно снижала симптомы вздутия живота у пациентов с диссинергией мышц тазового дна [3, 50]. Дополнительные исследования с участием пациентов с идиопатическим запором с различными комбинациями дисфункции тазового дна или медленным кишечным транзитом также продемонстрировали значительное уменьшение симптомов вздутия живота после лечения БОС.

**Комплиментарная и альтернативная медицина.** Хотя в серьезных исследованиях ни один агент не изучался специально для лечения вздутия живота, некоторые данные можно взять из исследований с участием больных с ФД и СРК. Так, при ФД иберогаст может улучшить диспепсические симптомы [51]. В рандомизированном исследовании с участием 72 пациентов с СРК смешанного субтипа или СРК с диареей прием масла мяты перечной (180 мг 3 раза в день) значительно уменьшил вздутие по сравнению с плацебо [52].

**Гипнотерапия.** Исследование с участием 250 пациентов с СРК показало, что 12 сеансов гипнотерапии за 3-месячный период улучшали симптомы СРК, включая вздутие живота [53]. Для уточнения эффективности и продолжительности лечения необходимы большие проспективные исследования, сравнивающие эффективность гипнотерапии с другими активными методами.

### Выводы

Вздутие и растяжение живота являются широко распространенными симптомами, которые отрицательно влияют на качество жизни пациентов с функциональной и структурной гастроинтестинальной патологией. К сожалению, симптомы вздутия и растяжения живота по своей природе неспецифичны. Поэтому практикующий врач при оценке такой симптоматики часто сталкивается с целым рядом проблем. Во-первых, сначала необходимо установить возможные факторы риска, так как это помогает оптимально подобрать необходимые диагностические тесты. Во-вторых, следует вовремя идентифицировать тревожные факторы, ассоциирующиеся с наличием серьезных заболеваний. В-третьих, необходимо правильно оценить диету, принимаемые лекарства, предшествующие хирургические вмешательства и поведенческие факторы, которые могут способствовать вздутию живота. В-четвертых, следует выделить основные физиологические процессы, лежащие в основе вздутия и растяжения живота, для целевого специфического воздействия на них (например, диетических вмешательств при непереносимости углеводов, поведенческой терапии при патологических висцеро-соматических рефлекссах). Наконец, необходимо четко понимать все риски и преимущества различных методов лечения, обсуждать с пациентом их стоимость, эффективность и безопасность.

### Литература

- Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
- Ringel Y., Williams R.E., Kalilani L., Cook S.F. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 68-72.
- Lacy B.E., Cangemi D., Vazquez-Roque M. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021; 19: 219-231. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.056>.
- Gonsalkorale W.M., Houghton L.A., Whorwell P.J. Hypnotherapy in irritable bowel syndrome: a large-scale audit of a clinical service with examination of factors influencing responsiveness. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 954-961.

Полный список литературы находится в редакции.





# Роль мікробіоти кишечника в перебігу COVID-19

Сьогодні людство зіштовхнулося з пандемією COVID-19 та відсутністю специфічного лікування нової хвороби. Саме тому надзвичайно важливим та актуальним став пошук можливих механізмів впливу на захисні сили людського організму. Вагоме значення для підтримки імунного статусу має мікробіота кишечника (МК), адже 70-80% імунних клітин містяться саме у цьому органі. Неправильне харчування, стрес, вік, прийом антибактеріальних препаратів, а також наявність тих чи інших захворювань можуть спровокувати розвиток дисбіозу (E. Thursby, N. Juge, 2017). Дисбіоз асоціюється зі сприйнятливістю організму до інфекцій, які в подальшому змінюють кишкову флору, що збільшує ризик приєднання вторинної інфекції (N.T. Groves et al., 2020). Тому не дивно, що при COVID-19 більш тяжкий перебіг та висока смертність спостерігаються серед пацієнтів старшого віку, особливо при вираженій коморбідності (зокрема супутній артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, бронхолегеневих захворюваннях, хворобі нирок тощо), тобто станах, які асоціюються із порушенням МК (R. Fernandes, 2019).

Хоча коронавірус в основному уражає легені, у 5-10% пацієнтів переважають скарги з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), такі як блювання, діарея, абдомінальний біль та прояви ентероколіту (M. Du et al., 2020). Ці симптоми можуть виникати внаслідок прямого впливу SARS-CoV-2 на ентероцити кишечника за рахунок існування осі «легені – кишечник» або реалізуватися шляхом імунорегуляторних механізмів (A. Dumas et al., 2018). Вісь «легені – кишечник» є двонаправленою, а це означає, що мікробні метаболіти та ендотоксини кишечника можуть впливати на легені та навпаки (B. Dhar, A. Mohanty, 2020). Мікроорганізми та продукти їх обміну, які потрапляють на слизову оболонку кишечника, фагоцитуються антигенпрезентуючими клітинами (АПК), що зумовлює їх транспортування у мезентеріальні лімфатичні вузли та може стимулювати Т- і В-клітини. Активовані лімфоцити можуть переміститися до кишечника або легень (рис.).

Збагачення мікробіоти легень кишковими видами *Bacteroides* спостерігається в багатьох випадках захворювання на COVID-19 (D. Vander Lelie, S. Taghavi, 2020) та пов'язане з підвищенням рівня плазматичних запальних маркерів. Також повідомляється про збільшення рівня *Enterobacteriaceae* та *Lachnospiraceae* у тяжкохворих пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (Y. He et al., 2020).

SARS-CoV-2 інфікує клітини-мішені шляхом зв'язування поверхневого глікопротеїну – шипу вірусу (S-білка) із рецептором ангіотензинперетворюючого фермента 2 типу (АПФ2), який міститься у легенях, серці, печінці та кишечнику і є важливим регулятором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (M. Hoffmann et al., 2020).

Модулюючи активність АПФ2, вірус SARS-CoV-2 сприяє накопиченню ангіотензину (АТ) II та зниженню протективних ефектів АТ I-7, що може бути одним із пояснень тяжкого перебігу COVID-19 у людей із супутніми захворюваннями, пов'язаними з гіперактивністю РААС, а саме – із хворобами респіраторної, серцево-судинної системи, нирок та цукровим діабетом (K. Kuba et al., 2013).

Проте відома й інша функція АПФ2, яка не пов'язана з РААС та полягає у впливі на транспорт нейтральної амінокислоти триптофану через мембрану епітеліоцитів кишечника, впливаючи на його гомеостаз та якісний і кількісний склад МК (T. Perlot, J.M. Penninger, 2013). Порушена функція АПФ2 може потенціювати розвиток дисбіозу

і бути причиною гастроінтестинальних проявів у хворих на COVID-19 (K. Kotfis, K. Skonieczna-Zydecka, 2020).

Ще однією причиною тяжкого перебігу COVID-19 є гіперреактивність імунної системи, або так звана цитокинова буря, яка характеризується посиленням системної запальної відповіді та масивним вивільненням цитокинів (Y. Tang et al., 2020). Розвиток цитокинової бурі є відображенням неконтрольованого порушення регуляції імунної функції. Існуючі дослідження демонструють розвиток лімфопенії у хворих на COVID-19 (N. Fathi, N. Rezaei, 2020) за рахунок Т-хелперів та Т-супресорів, але при цьому кількість незрілих Т-клітин зростає, що й зумовлює розвиток гіперреактивності. Також зменшується кількість Т-клітин пам'яті, що може сприяти виникненню рецидивів у цих хворих (C. Qin et al., 2019). Існують дані, що CD4 Т-клітини у хворих із тяжким перебігом COVID-19 є високоактивованими та поглинають інші імунні клітини, у той час як експресія індукованих інтерферону (ІФН) генів знижується, що дозволяє припустити пригнічення утворення ІФН у цих пацієнтів (B. Kalfaoglu et al., 2020). Проте С. Huang та співавт. (2020) виявили підвищені рівні різноманітних цитокинів, у тому числі й ІФН-γ та α, у хворих на COVID-19 незалежно від тяжкості їх стану. Пояснення цих суперечливих фактів може бути пов'язане із надходженням ІФН у плазму з різних тканин, у тому числі з кишечника (M. Swiecki, M. Colonna, 2011).

Повідомляється про підвищення рівнів ІЛ-8, ІЛ-23 та зниження ІЛ-10 у випорожненнях пацієнтів із COVID-19, що свідчить про імунологічні механізми залучення ШКТ (G.J. Britton et al., 2020). Кілька досліджень продемонстрували, що у порівнянні зі здоровими особами, у хворих на COVID-19 спостерігається значно менше бактеріальне різноманіття, більша кількість умовно-патогенних бактерій, таких як *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* та *Actinomyces* і зниження рівня корисних симбіонтів, таких як *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia* та *Ruminococcaceae* UCG-013. Зміни складу МК зберігаються навіть після припинення виділення вірусу, а це дозволяє припустити, що інфекція або/та госпіталізація можуть бути пов'язані з тривало діючим несприятливим впливом на МБ, що потенційно може бути причиною більш тривалого періоду одужання (S. Gu et al., 2020; T. Zuo et al., 2020).

Отже, МК може слугувати індикатором індивідуальної чутливості до COVID-19, а зміни

нормального складу та функції МК можуть спровокувати розвиток атипової запальної реакції. Встановлено, що переважання лактобактерій сприяє вищому рівню ІЛ-10 та є предиктором більш сприятливого прогнозу хворих на COVID-19, а збільшення кількості *Klebsiella*, *Streptococcus* та *Ruminococcus gnavus* сприяє підвищенню рівня прозапальних цитокинів та більш тяжкому перебігу захворювання (D. Van der Lelie, S. Taghavi, 2020).

Механізми противірусної дії пробіотиків досі незрозумілі, проте вважається, що вони блокують процеси реплікації, інтерналізації вірусу, зупиняють подальше поширення інфекції, а також впливають на АПФ2 (A.K. Azkur et al., 2020). *Bacillus*, лакто- та біфідобактерії мають здатність збільшувати активність природних клітин-кілерів, Т-супресорів або Т-хелперів, зменшувати кількість В-лімфоцитів, підвищувати концентрацію ІgА у слині, а також рівні ІЛ-10 та ІФН-α, що свідчить про їх імунну активність проти поширених інфекцій верхніх дихальних шляхів, у тому числі й COVID-19.

Біфідобактерії – це грампозитивні анаеробні пробіотики, що також інгібують ІЛ-17, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин α (ФНП-α) та С-реактивний білок (Е.У. Kong et al., 2018). Проведені дослідження демонструють, що *Bifidobacterium lactis* BI-04 асоціюється зі значним зменшенням частоти захворювань верхніх дихальних шляхів (N.P. West et al., 2014), а також впливає

на реплікацію риновірусу та зменшує його виділення із носовим секретом (R.B. Turner et al., 2017). Взаємодіючи з імунними клітинами, пробіотики відіграють важливу роль у підтримці імунного гомеостазу, а також забезпечують підтримку сталого рівня рН кишечника, протидіють інвазії та колонізації патогенних мікроорганізмів і можуть впливати на АПФ2, знижуючи рівень АТII (N. Li et al., 2019).

Відомо, що пребіотики, зокрема такі як інулін та масляна кислота, регулюють рівні про- та протизапальних цитокинів та модулюють лімфоїдну тканину ШКТ, а тому показані до використання у комплексі із пробіотиками (N.L. Keim, R.J. Martin, 2014; N.P. West et al., 2013).

Таким чином, здорова МК відіграє важливу роль у підтримці власних захисних сил організму та сприяє легшому перебігу вірусних інфекцій, у тому числі й COVID-19. Потенційно корисною в цьому напрямку може бути модифікація МК за допомогою комбінації пробіотиків із пребіотиками або симбіотиків. У цьому аспекті цікавим є засіб **Колонзак** компанії **Acino**. Серед ефектів засобу **Колонзак** варто відзначити його здатність покращувати кишковий бар'єр та попереджувати проникнення патогенних бактерій із просвіту кишечника в кров'яне русло, а також пригнічувати ріст та розмноження патогенних бактерій.

**Колонзак** випускається у формі капсул. До їх складу входять: масляна кислота 250 мг, фруктоолігосахариди (инулін) 100 мг, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06 SD6576 18 мг ( $1,8 \times 10^9$  KYO), *Bifidobacterium lactis* BI-04 ATCC SD5219. Рекомендована доза 1-2 капсули на добу. Засіб протипоказаний дітям віком до 12 років, вагітним та у період грудного вигодовування.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

UA-COLO-PUB-022021-023

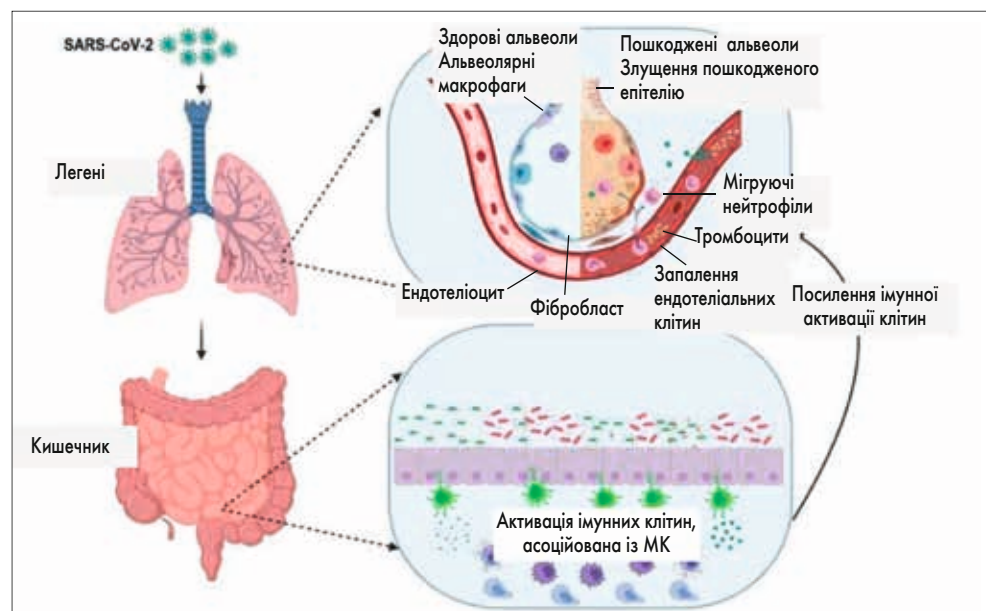


Рис. Вісь «легені – кишечник». МК активує імунні клітини, посилюючи імунну активацію легень

## Колонзак™

Запорука легкої роботи  
КИШКІВНИКА

Відтепер  
у новій  
упаковці!

Масляна кислота  
*Bifidobacterium bifidum*,  
*Bifidobacterium lactis*  
Інулін



- сприяє усуненню дискомфорту в животі<sup>1</sup>
- допомагає нормалізувати стул<sup>1</sup>
- сприяє покращенню психо-емоційного стану людини<sup>1</sup>

1. Інформація з листку-вкладуш дієтичної добавки Колонзак™. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах. Колонзак™. Дієтична добавка. Звіт № 3/8-A-2714-19-67901E від 24.09.2019 р. Склад: масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (инулін) 100 мг, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06 SD6576  $1,8 \times 10^9$  KYO, *Bifidobacterium lactis* BI-04 ATCC SD5219  $0,9 \times 10^9$  KYO. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Колонзак™ може використовуватися при станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи кишечника та розладами регуляції стулу; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишечника після прийому антибіотиків, під час вікових змін, фізичних навантажень; впливу негативних екологічних, кліматичних, стресових та соціальних факторів. Не рекомендується при підвищеній чутливості до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. Не

вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Рекомендовано вжити до закінчення терміну придатності. Не є лікарським засобом. Найменування виробника: ERBOLZETA S.p.A., Strada delle Serelle 41/43, 47894 Cesena (FC) (SMR), Repubblica San Marino на замовлення Pharm Union, LLC, 3524 Silverside Road, Suit 358, Wilmington, Delaware, 19810, USA. На межування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лєнє, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33. UA-COLO-PUB-012021-020

ТОВ «Асіно Україна» | компанія Acino Group | бул. В. Гавела, 8, м. Київ | 03124, Україна | тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua





О.В. Солдатова, к. мед. н., доцент кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; М.В. Аврамчук, Медична лабораторія «ДІЛА», м. Київ

# Неінвазивні біомаркери у діагностиці запальних захворювань кишечника у дітей

**Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) – група хронічних рецидивуючих захворювань, які виникають унаслідок невідповідності імунної відповіді на кишкові коменсальні мікроорганізми у генетично схильних осіб, що призводить до запальної реакції з формуванням виразок у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). В останні роки як патогенетичні механізми розглядають роль мікробіому, підвищеної проникності слизової оболонки кишечника, оксидативного стресу й епігенетики [1]. До ЗЗК належать такі захворювання, як виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона (ХК). При ВК запальний процес характеризується безперервним запаленням у слизовому та підслизовому шарі товстої кишки, при ХК трансмуральне сегментарне запалення може уражати весь ШКТ (від ротової порожнини до ануса).**

ЗЗК можуть мати загрозливі ускладнення, у тому числі такі, що потребують оперативного втручання, при цих захворюваннях наявний ризик розвитку колоректального раку. Захворюваність на ВК становить 10-20 на 100 000 осіб на рік (у дітей 2,0-6,8 на 100 000 на рік), а на ХК – 5-10 на 100 000 осіб на рік (у дітей 1-8 на 100 000 на рік). При ВК гендерне співвідношення серед дітей становить 1:1, хоча у ранньому віці частіше хворіють хлопчики, а у підлітковому – дівчатка. ВК може дебютувати у будь-якому віці, однак пік захворюваності припадає на підлітковий вік. ХК у дітей діагностують у різному віці, проте переважно в 12-14 років, частіше хворіють хлопчики [1-3].

Клінічні прояви ЗЗК залежать від ділянки ураження ШКТ і дуже часто мають неспецифічний характер, що затримує діагностику цих захворювань. Симптоматика може нагадувати синдром подразненого кишечника (СПК), целиацію, харчову непереносимість або гастроінтестинальні форми харчової алергії, лактазну недостатність, інфекційну діарею, антибіотикасоційовану діарею (зумовлену *Clostridium difficile*), паразитози (лямбліоз), мікроскопічний коліт, ВІЛ-ентеропатію, колоректальний рак. Відсутність специфічних клінічних проявів також утруднює диференційну діагностику ХК та ВК, особливо при ураженні товстої кишки. Скарги у пацієнтів із ЗЗК дуже різноманітні і, зокрема, включають [3, 4]:

- абдомінальний біль (при ВК частіше навколо пупка та у лівому нижньому квадранті живота, при ХК – частіше у правому нижньому квадранті живота);
- діарею (без слизу, крові та гною);
- нудоту та блювання (частіше при ХК);
- втрату маси тіла (частіше при ХК з ураженням тонкої кишки внаслідок мальабсорбції та зниження апетиту);
- лихоманку;
- підвищену пітливість;
- втомлюваність (внаслідок запалення, болю та анемії);
- артралгії;
- затримку росту та статевого дозрівання у дітей;

- позакишкові прояви (артрит, увеїт, гепатит);
- діарею криваву, з тенезмами (частіше при ВК);
- ураження періанальної ділянки (нориці, абсцеси) – майже у 50% осіб із ХК;
- запор (при ВК з ураженням прямої кишки).

Основні диференційно-діагностичні ознаки ВК і ХК у дітей представлені у таблиці 1.

Незважаючи на те що ендоскопія з біопсією залишається золотим стандартом діагностики ЗЗК, важливим є використання клініцистами біомаркерів запалення у крові, калі, сечі та тканинах кишечника. Це можуть бути білки, які синтезуються у гострій фазі запалення і пов'язані зі згортанням крові та фібринолізом (протромбін, фібриноген, плазміноген, фактор згортання VIII, компоненти системи комплементу), транспортні білки (гаптоглобін і церулоплазмін), інгібітори протеїназ ( $\alpha$ 1-антитрипсин та  $\alpha$ 1-антихімтрипсин), а також цитокіни (фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни-1 $\beta$ , -6, -8, -12, -17 і -23). Крім того, запалення у кишечнику супроводжується посиленням синтезу С-реактивного протеїну, феритину, фібронектину. Реагують і компоненти крові, що призводить до збільшення кількості лейкоцитів, тромбоцитів і ШОЕ, це також є ознакою запалення [5, 6].

Серологічні маркери діагностики ЗЗК включають перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA), антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антипорин (анти-OmpC), білок зовнішньої мембрани *Escherichia coli*, флагелін (анти-Cbir1) та анти-*Pseudomonas fluorescens* (анти-I2). Отримано докази, що наявність pANCA дозволяє диференціювати ВК від ХК, а наявність ASCA має високу специфічність для ідентифікації ХК. Не було виявлено зв'язку позитивного тесту на pANCA з активністю ВК або з ризиком рецидиву. Однак серологічні маркери мають невисоку чутливість, тому лише їх спільне використання може підвищити діагностичний потенціал [7-12].

| Таблиця. Диференційно-діагностичні ознаки ВК і ХК у дітей |                                                                                                          |                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Показник                                                  | ВК                                                                                                       | ХК                                                                                                                                          |
| Вік початку хвороби                                       | Будь-який                                                                                                | До 7-10 років дуже рідко                                                                                                                    |
| Характер початку хвороби                                  | Гострий у 5-7% хворих, у інших – поступовий (3-6 міс)                                                    | Гострий – рідко, частіше поступовий, протягом декількох років                                                                               |
| Кровотеча                                                 | У період загострення постійна                                                                            | Рідко, частіше при залученні дистальних відділів товстої кишки                                                                              |
| Діарея                                                    | Дефекація часта, нерідко в нічний час, кал рідкий                                                        | Рідко, частіше 4-6 разів, переважно у денний час, калові маси кашкоподібні                                                                  |
| Запор                                                     | Рідко                                                                                                    | Більш типовий                                                                                                                               |
| Абдомінальний біль                                        | Тільки в період загострення, інтенсивний перед дефекацією, після випорожнення вщухає                     | Типовий, частіше переймистий, у правій здухвинній ділянці, може бути інтенсивним                                                            |
| Пальпація ділянки живота                                  | Болючість, спазмована товста кишка                                                                       | Інфільтрати та конгломерати кишкових петель, частіше у правій здухвинній ділянці                                                            |
| Перфорації                                                | При токсичній дилатації у вільну черевну порожнину, перебіг малосимптомний                               | Більш типові прикриті                                                                                                                       |
| Нориці                                                    | Не зустрічаються                                                                                         | При тривалому перебігу                                                                                                                      |
| Ремісія                                                   | Характерна, можлива тривала відсутність загострень зі зворотним розвитком структурних змін у кишечнику   | Відзначаються поліпшення; абсолютної ремісії немає; структура кишечника не відновлюється                                                    |
| Малігінізація                                             | При тривалості хвороби більше 10 років і тотальному коліті                                               | Рідко                                                                                                                                       |
| Загострення                                               | Симптоми захворювання виражені, але піддаються лікуванню гірше                                           | Симптоми захворювання розвиваються поступово, без особливих відмінностей від періоду ремісії                                                |
| Ураження періанальної ділянки                             | У 20% хворих мацерация, тріщини                                                                          | У 75% хворих періанальні нориці, абсцеси, виразки, що іноді є єдиним проявом хвороби                                                        |
| Поширеність процесу                                       | Тільки товста кишка (починаючи з прямої): дистальне, лівобічне, тотальне запалення; безперервне ураження | Будь-який відділ ШКТ; пряма кишка може бути не уражена; ділянки запалення сегментарні, чергуються з нормальними ділянками слизової оболонки |
| Стриктри                                                  | Не характерні                                                                                            | Зустрічаються часто                                                                                                                         |
| Гаустрація                                                | Низька, згладжена чи відсутня                                                                            | Потовщені чи нормальні складки                                                                                                              |
| Поверхня слизової оболонки                                | Зерниста                                                                                                 | Гладка                                                                                                                                      |
| Мікроабсцеси                                              | Характерні                                                                                               | Не характерні                                                                                                                               |
| Виразкові дефекти                                         | Неправильної форми без чітких меж                                                                        | Афтоподібні виразки з віночком гіперемії або тріщиноподібні поздовжні дефекти                                                               |
| Контактна кровотеча                                       | Характерна                                                                                               | Не характерна                                                                                                                               |
| Евакуація барію                                           | Нормальна чи прискорена                                                                                  | Сповільнена                                                                                                                                 |
| Скорочення товстої кишки                                  | Часті, просвіт трубкаподібний                                                                            | Не характерне                                                                                                                               |
| Ураження тонкої кишки                                     | Найчастіше відсутнє, при ретроградному ілеїті – рівномірне, як продовження коліту                        | Переривчасте, нерівномірне, з ригідністю стінки, часто – на значній ділянці                                                                 |



О.В. Солдатова



М.В. Аврамчук

Як неінвазивний біомаркер ЗЗК широко використовується фекальний кальпротектин (ФК). Кальпротектин – білок активної фази, який є основним білком цитозолу з молекулярною масою 36 кДа, що зв'язує кальцій і цинк та продукується поліморфно-ядерними нейтрофілами, моноцитами і плоским епітелієм (крім епітелію шкіри). Після зв'язування з кальцієм він стає стійким до розщеплення під дією лейкоцитарних і мікробних ферментів. Кальпротектин проявляє протимікробну активність завдяки здатності пригнічувати цинкзалежні ферментні системи та залишається стабільним при кімнатній температурі протягом 4-7 днів, що є його важливою перевагою як лабораторного маркера [13, 14].

Виявлення ФК є надійним, але неспецифічним маркером запалення у ШКТ. Підвищений вміст ФК може бути визначений при харчовій алергії на білок коров'ячого молока, муковісцидозі, дивертикуліті, аденовірусній, ротавірусній, норовірусній діарей, а також сальмонельозі, кампілобактерній інфекції, целиації, неоплазіях, у пацієнтів з ожирінням, при прийомі протизапальних лікарських засобів та інгібіторів протонної помпи [15-17]. Клінічне значення визначення ФК полягає насамперед у скринінгу ЗЗК у пацієнтів із симптомами ураження ШКТ, а також у контролі активності запального процесу у пацієнтів із ЗЗК [18-23].

Рівень ФК від 30 до 50 мкг/г свідчить про незапальний стан (наприклад СПК), а референтне значення ФК >50 мкг/г найчастіше використовується у літературі та у комерційних тестових наборах ELISA для дорослих та дітей старших 4 років для диференціювання ЗЗК від функціональних захворювань кишечника [17, 20, 22].

Питання референтного значення ФК у дітей залишається дискусійним, хоча доказово визнано, що рівень ФК у дітей перших років життя значно перевищує такий у дорослих [24-26]. У дітей підвищений рівень ФК спостерігається у ранньому віці, з часом він знижується. Високий рівень ФК у дітей перших місяців життя пов'язують із незрілою бар'єрною функцією кишечника, що зумовлює підвищену проникність слизової оболонки кишечника та трансепітеліальну міграцію гранулоцитів. Також виявлена залежність рівня ФК від типу вигодовування. Так, у дітей на грудному вигодовуванні рівень ФК вищий, ніж у дітей на штучному вигодовуванні, що характеризує імуномодуючий вплив грудного молока на слизову оболонку кишечника. Крім того,

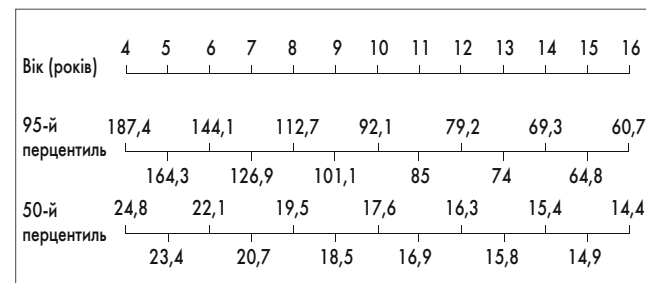


Рис. 1. Номограма значень 50-го та 95-го перцентилів рівня ФК у дітей різного віку

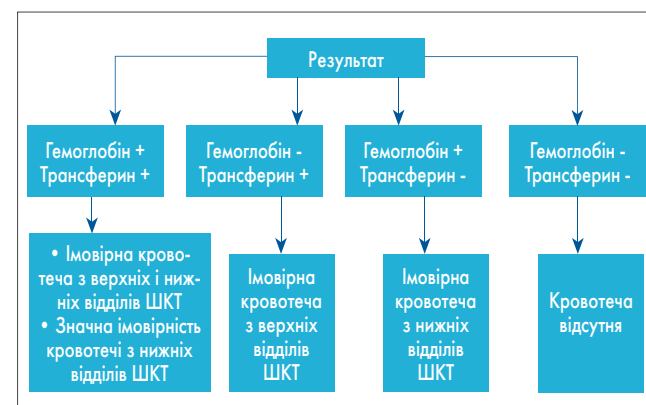


Рис. 2. Оцінка результату дослідження на наявність гемоглобіну і трансферину у калі



підвищення рівня ФК у дітей можливе при заборі проби калу з підгузка, що пояснюється поглинанням у нього води [27, 28].

Згідно з дослідженнями Oorg та співавт., порогові значення ФК у дітей віком до 4 років є значно вищими, ніж у дорослих, і становлять [27]:

- в 1-6 місяців — 538 мкг/г;
- у 6 місяців — 3 роки — 214 мкг/г;
- у 3-4 роки — 75 мкг/г;
- у 4 роки та дорослих — 50 мкг/г.

У дослідженнях F. Li та співавт. наведено визначення рівня ФК у здорових дітей від 0 до 18 місяців [28]:

- в 1-3 місяці — 375,2 мкг/г;
- у 3-6 місяців — 217,9 мкг/г;
- у 6-9 місяців — 127,7 мкг/г;
- в 9-12 місяців — 96,1 мкг/г;
- у 12-18 місяців — 104,0 мкг/г.

Цинлін Чжу та співавт. отримали такі результати дослідження рівня ФК у здорових дітей від 1 до 4 років [29]:

- в 12-24 місяців — 96,14 мкг/г;
- у 24-36 місяців — 81,48 мкг/г;
- у 36-48 місяців — 65,36 мкг/г.

Гендерної різниці не виявлено, та спостерігалася тенденція до зниження рівня ФК з віком.

Опубліковані результати дослідження рівня ФК у здорових дітей 4-16 років та запропонована номограма для оцінки 50-го та 95-го перцентилів, що підтверджує наявність вищого референтного рівня у дітей, ніж у дорослих, і цей рівень знижується з віком (рис. 1) [30].

На жаль, на сьогодні не встановлено єдиного порогового рівня ФК, при якому можна діагностувати активну стадію ЗЗК у дітей, оскільки їх значення істотно відрізняються у різних дослідженнях [31-33]. Однак рівень ФК <100 мкг/г зазвичай відповідає стадії ремісії, а рівень >250 мкг/г — активному запаленню кишечника та є показанням до ендоскопічного дослідження [34].

За даними досліджень, порогові значення ФК при ендоскопічно активній стадії ЗЗК у дорослих коливаються від 50 до 280 мкг/г. При підвищенні порогового значення ФК спостерігалось збільшення специфічності, але зменшення чутливості методу [35].

У дітей порогове значення ФК для диференціювання активної стадії ЗЗК становить від 250 до 800 мкг/г. Таким чином, необхідно продовжувати дослідження для встановлення порогових значень ФК при ЗЗК для ширшого використання цього неінвазивного методу [36-38].

У лютому 2021 р. група експертів з Великобританії, Німеччини, Швейцарії, Канади опублікувала керівництво для лікарів, метою якого було скорочення призначення необґрунтованих інвазивних обстежень (ендоскопія, біопсія) та направлень до вузьких спеціалістів (дитячий хірург, дитячий гастроентеролог) дітям з гастроінтестинальними симптомами і рівнем ФК >50 мкг/г. У цьому керівництві наголошується, що при наявності у дитини гастроінтестинальних скарг, характерних для ЗЗК та симптомів тривоги («червоних прапорців»), а саме шлунково-кишкової кровотечі, втрати маси тіла та змін одного чи більше лабораторних показників (анемія, тромбоцитоз, підвищення рівня С-реактивного протеїну/швидкості осідання еритроцитів/трансаміназ, гіпоальбумінемія), необхідно направити такого пацієнта до дитячого гастроентеролога, який призначить дослідження ФК та вирішить питання щодо подальшого обстеження.

Якщо у дитини відсутні «червоні прапорці», але є зміни в аналізі крові, педіатр або сімейний лікар повинен призначити тест на ФК двічі з інтервалом 4 тижні. При рівні ФК <250 мкг/г у двох пробах діагноз ЗЗК малоімовірний і додаткове обстеження не потрібне. При рівні ФК >250 мкг/г у першій пробі необхідна консультація дитячого гастроентеролога для виключення ЗЗК [39].

Таким чином, показаннями до визначення рівня ФК є:

- 1) диференційна діагностика запальних (ВК, ХК) і функціональних (СПК) захворювань кишечника;
- 2) моніторинг ендоскопічної та гістологічної активності запалення та прогноз рецидивування при ЗЗК;
- 3) додаткове діагностичне дослідження при новоутвореннях (посідає друге місце за значимістю після кількісного визначення фекального гемоглобіну і фекального трансферину);
- 4) виявлення маркера раннього рецидиву при хронічних ЗЗК;
- 5) оцінка запального процесу, ступеня відновлення слизової оболонки кишечника після перенесених інфекційних захворювань;

6) підозра на наявність некротизуючого ентероколіту у новонароджених і моніторинг його перебігу;

7) оцінка ефективності лікування пацієнтів з гельмінтозами, особливо пов'язаними з грибовими захворюваннями, ешерихіозом (O157), дизентерією та вірусними кишковими інфекціями.

Оскільки перебіг ЗЗК може супроводжуватись такими ускладненнями, як шлунково-кишкові кровотечі, анемія, а також (при тривалості захворювання 10 років і більше) формуванням колоректального раку, важливим є постійний ендоскопічний скринінг і контроль активності запалення.

Значущим неінвазивним маркером шлунково-кишкової кровотечі є дослідження калу на приховану кров (наявність гемоглобіну і трансферину). Дослідження на приховану кров

у калі (гемоглобін і трансферин) використовується для діагностики прихованих кровотеч із верхніх та нижніх відділів ШКТ [40]. Наявність гемоглобіну у калі людини є специфічним маркером кровотечі з нижніх відділів ШКТ, оскільки гемоглобін — нестабільна сполука, яка перетворюється при проходженні по кишечнику. Трансферин — більш стабільна сполука та використовується як маркер кровотечі і з верхніх, і з нижніх відділів ШКТ.

Позитивний результат дослідження на вміст гемоглобіну та трансферину у калі свідчить про наявність кровотечі саме з нижніх відділів. При негативному результаті на наявність гемоглобіну та позитивному — на наявність трансферину діагностується кровотеча з верхніх відділів ШКТ, при позитивному результаті тесту на гемоглобін та негативному на трансферин — кровотеча з нижніх відділів ШКТ. Відсутність гемоглобіну та трансферину у калі означає, що кровотеча відсутня (рис. 2).

Перевагами дослідження є:

- 1) відсутність перехресних реакцій з гемоглобіном і трансферинном тваринного походження, тому пацієнту не потрібно перед дослідженням дотримуватися дієти з виключенням м'ясних продуктів;
- 2) висока чутливість (>99%) та специфічність (>99%) імунохроматографічного методу, яким проводиться дослідження, що значно переважає хімічні методи (гваякову та бензидинову проби);
- 3) можливість швидкого отримання результату (5 годин);
- 4) можливість доставки біологічного матеріалу;

5) можливість збереження стабільності за умови використання різних температурних режимів (при температурі від 20 до 25 °C — до 4 годин, від 2 до 8 °C — до 2 днів, при температурі -20 °C — до 14 днів).

Використання обох тестів (визначення вмісту гемоглобіну та трансферину у калі) одночасно забезпечує підвищення ефективності діагностики та зменшення виконання необґрунтованих ендоскопічних досліджень, враховуючи їх вартість та можливість потенційних ускладнень, особливо у дітей.

**Таким чином, використання у пацієнтів із ЗЗК неінвазивних біомаркерів запалення — ФК та гемоглобіну й трансферину (при наявності шлунково-кишкової кровотечі) — має високу прогностичну значимість для прогнозування рецидивів захворювання, контролю лікування, можливого хірургічного втручання або госпіталізації, особливо в умовах пандемії COVID-19, яка вимагає дотримання соціальної дистанції.**

## Література

1. Abraham C., Cho J.H. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2009; 361(21): 2066-2078. doi:10.1056/NEJMra0804647.
2. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel Diagnostics guidance [DG11]. Published date: 02 October 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/dg11/chapter/3-Clinical-need-and-practice>.
3. Денисова М.Ф. Современные подходы к диагностике язвенного колита у детей // Современная педиатрия. — 2014. — № 3. — С. 113-115.
40. Gies A. et al. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. United European gastroenterology journal. — 2018; 6 (8): 1223-1231. doi: 10.1177/2050640618784053 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169043>.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



**МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ**

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

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

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

[www.dila.ua](http://www.dila.ua)

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.03.2017.  
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 12.07.2017.  
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020 / Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

0920



Фосфоліпіди – 600 мг  
Карнітину тартрат – 500 мг  
(що містить 340 мг карнітину)  
Силімарин – 125 мг

# ГЕПАДОКТОР

## У печінки є персональний лікар



- Неповторне поєднання діючих речовин<sup>1</sup>
- Максимальні дози для найкращого ефекту<sup>2</sup>
- Зручна форма саше<sup>3</sup>
- Одноразовий прийом для тривалого ефекту<sup>4</sup>



1, 2, 3, 4. Дивитись рекомендації до споживання.

ТУ У 10.8-41038549:008-2020 «Додатки дієтичні серії МКМ- Complex. Технічні умови»

**Склад:** 10 мл (ml) розчину містить: фосфоліпіди у вигляді соєового лецитину (фосфотидилхолін 210 мг (mg), фосфотидилетаноламін 170 мг (mg), фосфотидилінозитол 160 мг (mg), фосфатидна кислота 60 мг (mg)), карнітину тартрат – 500 мг (mg) (що містить 340 мг (mg) карнітину), силімарин – 125 мг (mg) у вигляді екстракту розторопші; допоміжні речовини: фруктоза, лимонна кислота (Е 330), калію сорбат (Е 202), натрію бензоат (Е 211), ароматизатор натуральний, карбоксиметилцелюлоза (Е 466) вода очищена. **Рекомендації до споживання:** додаткове джерело фосфоліпідів, карнітину та силімарину, з метою покращення фізіологічного стану гепатобіліарної системи, підвищення стійкості організму до впливу негативних чинників навколишнього середовища. Має загальнозміцнюючі та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб застосування та дози:** по 10 мл (ml) 1-2 рази на добу після прийому їжі. **Термін вживання:** 2-3 тижні. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Протипоказання:** діти, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25 °С. **Не є лікарським засобом.** **Форма випуску:** 10 мл (ml) розчину у пакеті з комбінованого матеріалу, флакони по 100 та 200 мл (ml) з дозуючим пристроєм. **Вжити до:** дату споживання вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25 °С. **Строк придатності:** 2 роки від дати виготовлення. **Номер партії і дата виготовлення:** вказані на упаковці.

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

 **xantis**  
pharma



# Гепадоктор: на захисті печінки

**За останні десятиліття значно збільшився тягар хронічних захворювань печінки, зокрема через поширеність метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки. В усьому світі внаслідок захворювань печінки помирають приблизно 2 млн людей на рік, із них 1,16 млн осіб – від ускладнень цирозу печінки, який посідає 11-е місце серед найбільш частих причин смерті. У західних індустріальних країнах головними причинами розвитку цирозу є надмірне вживання алкоголю та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), тоді як у багатьох азіатських країнах це гепатит В (S.K. Asrani et al., 2019). Збільшення кількості хворих, які мають високий ризик розвитку цирозу печінки та, відповідно, необхідність у трансплантації органу, є серйозним тягарем для державної економіки та системи охорони здоров'я. Тому існує потреба у доступних та ефективних методах лікування, що допоможуть знизити захворюваність і смертність від хронічних захворювань печінки (S.P. Tighe et al., 2020).**

Крім збільшення кількості пацієнтів із захворюваннями печінки внаслідок метаболічних розладів, вживання алкоголю, вірус-індукованих уражень, актуальною проблемою сучасної медицини є зростання частоти коморбідної патології не лише серед осіб похилого віку, але й дорослих середньої вікової категорії. Так, для підтримки нормального рівня життя такі пацієнти змушені приймати багато ліків, що може негативно вплинути на печінку. В цьому аспекті зростає роль засобів із гепатопротективними властивостями.

До гепатопротекторів належать речовини, дія яких спрямована на відновлення метаболізму печінкових клітин, підвищення стійкості до пошкоджувальних впливів екзогенних або ендогенних чинників, стимуляцію репаративних і регенераційних процесів в органі (А.О. Буевров, 2001; І.Г. Никитин, 2007).

На українському фармацевтичному ринку представлений широкий спектр засобів із гепатопротективними властивостями. Серед них заслуговує на увагу новий унікальний комбінований засіб Гепадоктор (фармацевтичної компанії «Ксантіс Фарма»), до складу якого входять фосфоліпіди (600 мг) у вигляді соєвого лецитину (фосфатидилхоліну 210 мг, фосфатидилетаноламіну 170 мг, фосфатидилінозітолу 160 мг, фосфатидної кислоти 60 мг), карнітину тартрату 500 мг (що містить 340 мг карнітину), силімарину 125 мг у вигляді екстракту розторопші. Гепадоктор — це перший та єдиний гепатопротектор на фармацевтичному ринку, який об'єднує одразу 3 активних компонента, кожен з яких відіграє важливу роль у підтримці та відновленні функції печінки. Перевагами засобу є високе дозування 3-х речовин із гепатотропними властивостями, зручна форма випуску у вигляді саше, економічна вигода для пацієнта (1 саше на добу).

## Фосфоліпіди

Фосфоліпіди — це найбільш вивчені молекули з доведеними гепатопротективними властивостями. Фосфоліпіди також називають есенціальними, що відображає їх значення для організму як незамінних факторів росту і розвитку, необхідних для функціонування всіх клітин без винятку (І.Г. Палій, 2009). Основною функцією фосфоліпідів є структурна: молекули є основним компонентом біологічних мембран, входять до складу органел, створюють платформи для різних внутрішньоклітинних процесів. Фосфоліпіди також є субстратами для утворення біоактивних молекул, що беруть участь у передачі сигналу, таких як ейкозаноїди, лізофосфатидилхолін, лізофосфатидна кислота та діацилгліцерин. Основними структурними фосфоліпідами у мембранах ссавців є гліцерофосфоліпіди, включаючи фосфатидилхолін (ФХ), фосфатидилетаноламін (ФЕ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилінозитол (ПІ) та фосфатидну кислоту (ФК). Серед цих гліцерофосфоліпідів ФХ є найпоширенішим фосфоліпідом, який входить до складу клітинних мембран та органел і становить близько 40-50% від загальної кількості усіх фосфоліпідів (G. van Meer et al., 2008; B. Wang et al., 2020).

Есенціальні фосфоліпіди широко застосовуються для лікування різних захворювань печінки. В експериментах *in vitro* та *in vivo* було продемонстровано, що фосфоліпіди впливають на мембранозалежні функції клітин і здійснюють антиоксидантні, протизапальні, антифібротичні, апоптозомодулювальні, регенеративні, мембранорепаративні, мембранозахисні, клітинні сигнальні, рецепторомодулювальні і ліпідорегулювальні ефекти. Завдяки позитивному впливу на структуру та функції мембрани, застосування засобів із вмістом фосфоліпідів прискорює покращення або нормалізацію суб'єктивних симптомів, сприяє позитивній динаміці клінічних, біохімічних,

інструментальних (візуалізаційних) показників, гістології печінки. Таким чином, призначення есенціальних фосфоліпідів разом з іншими терапевтичними засобами може принести користь пацієнту із патологією печінки (K.-J. Gundermann et al., 2016).

У 2020 р. були опубліковані дані систематичного огляду та метааналізу досліджень, у яких брали участь дорослі пацієнти ( $\geq 18$  років) із НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу та/або ожирінням, що отримували есенціальні фосфоліпіди (протягом 4-72 тижнів) як моно- або допоміжну терапію. В ході метааналізу було показано, що застосування есенціальних фосфоліпідів асоціювалося із кращою динамікою лабораторних показників (зокрема, аланінамінотрансферази — АЛТ) та швидшим клінічним покращенням стану пацієнтів (A.I. Dajani, B. Popovic, 2020).

У дослідженні І.В. Маєва та співавт. (2020) вивчалася ефективність есенціальних фосфоліпідів (поліеніл-фосфатидилхоліну) у пацієнтів із вперше встановленою НАЖХП (n=2843), які мали принаймні одне з 4-х супутніх захворювань, а саме: надлишкову масу тіла/ожиріння, гіпертонічну хворобу, цукровий діабет 2 типу та гіперхолестеринемію. У 79,6% було виявлено щонайменше 2 метаболічні стани, пов'язані з НАЖХП. Найчастіше (у 80,8% випадків) пацієнти страждали від надлишкової маси тіла або ожиріння. Через 24 тижні спостерігалася суттєве зниження рівнів АЛТ, аспартат-амінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ). Отримані дані підтверджують ефективність есенціальних фосфоліпідів у пацієнтів із НАЖХП та супутнім метаболічним захворюванням (І.В. Маєва та співавт., 2020).

## Карнітин

Карнітину тартрат (L-карнітину L-тартрат) — це сіль L-карнітину та винної кислоти, яка є джерелом L-карнітину. Карнітин — це четвертинний амін, який необхідний для нормального функціонування організму. Джерелом карнітину є продукти тваринного походження (молочні продукти, м'ясо, птиця, риба). Ендогенний карнітин синтезується в нирках та печінці з метіоніну, лізину, аскорбінової кислоти, заліза, ніацину та вітаміну B<sub>6</sub>. Основною функцією L-карнітину є участь у ліпідному обміні.

Крім вуглеводів, важливим джерелом енергії є жири. Вивільнення енергії з жирів відбувається в результаті  $\beta$ -окиснення ліпідів у мітохондріях. Перед безпосереднім  $\beta$ -окисненням ліпідів L-карнітин бере участь у транспортуванні довголанцюгових жирних кислот усередину мітохондрій, де і відбуваються біохімічні реакції. Результатом  $\beta$ -окиснення ліпідів є утворення ацетил-КоА, котрий вступає у цикл Кребса, та ацил-КоА, який знову піддається  $\beta$ -окисненню з утворенням ацетил-КоА, ФАДН<sub>2</sub> і НАДН<sub>2</sub> (з яких у дихальному ланцюгу утворюються молекули АТФ).

Крім участі в енергетичному обміні ( $\beta$ -окисненні жирних кислот), карнітин володіє антиоксидантним, антиапоптичним, протизапальним, мембраностабілізуючим, антифібротичним ефектом, забезпечує ендогенну детоксикацію шляхом вилучення ацил-КоА з клітини, впливає на різні метаболічні шляхи (глюконеогенез, цикл сечовини, гліколіз, цикл трикарбонової кислоти тощо) шляхом підтримання внутрішньоклітинного пулу вільних коферментів А (Т. Hanai et al., 2020).

Результати кількох досліджень демонструють користь від застосування L-карнітину при деяких захворюваннях печінки. З метою оцінки впливу L-карнітину на функцію печінки, ліпідний профіль, індекс маси тіла та інсулінорезистентність (за індексом НОМА-IR) у хворих на НАЖХП був проведений систематичний огляд

та зроблений метааналіз (загальна кількість учасників — 334). Згідно з його результатами, у пацієнтів, які отримували L-карнітин, спостерігалася суттєве зниження індексу НОМА-IR, рівнів АЛТ, АСТ, тригліцеридів, однак не було виявлено значної зміни індексу маси тіла, ГГТ, холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності (A. Mohammada et al., 2020).

У 2020 р. були опубліковані результати метааналізу 16 рандомізованих контрольних досліджень (n=1025), метою якого було оцінити вплив застосування продуктів із вмістом L-карнітину на ферменти печінки, включаючи АЛТ, АСТ та ГГТ. Результати метааналізу показали, що застосування суплементів L-карнітину призвело до значного зниження рівня АЛТ (середньозважена різниця (СЗР) 10,729 МО/л; 95% довірчий інтервал (ДІ): -13,787; -7,672; p<0,001), АСТ (СЗР 7,149 МО/л; 95% ДІ: -9,202; -5,096; p<0,001) та ГГТ (СЗР 7,395 МО/л; 95% ДІ: -9,171; -5,619; p<0,001). У ході підгрупового аналізу було виявлено, що вплив L-карнітину на ферменти печінки був незначним у здорових осіб та учасників із нормальною масою тіла (M. Askarpour et al., 2020).

Слід зазначити, що при деяких патологічних станах існує ризик виникнення дефіциту карнітину. Зокрема, це стосується пацієнтів із цирозом печінки та саркопенією (Т. Hanai et al., 2020). Враховуючи вищевикладені дані, додаткове надходження карнітину в організм може мати користь в осіб із розладами роботи печінки.

## Силімарин

Силімарин — це біологічно активний екстракт з насіння розторопші плямистої (лат. *Silybum marianum*). У Європі рослину почали використовувати для медичних цілей ще у I ст. н.е., зокрема при зміїних укусах. У XIX ст. німецький вчений Йоганес Готфрід Радемахер описав користь екстракту та настоянки з насіння розторопші плямистої у лікуванні розладів печінки (A.B. Siegel et al., 2013; K. Flora et al., 1998; G. Nahn et al., 1968). Силімарин володіє антиоксидантною, антифібротичною, регенерувальною, холеретичною, імуномодулювальною та протизапальною дією. Антиоксидантна дія силімарину реалізується завдяки кільком механізмам: поглинанню вільних радикалів, пригніченню ферментів, які беруть участь у синтезі активних форм кисню, хелатуванні, стимуляції синтезу захисних молекул та активації антиоксидантних ферментів (P.F. Surai et al., 2015). Антифібротична дія силімарину зумовлена його здатністю пригнічувати перетворення зірчастих клітин печінки на міофібробласти за рахунок інгібування фіброгенних шляхів (M. Trappolieri et al., 2009; S.P. Tighe et al., 2020). Результати доклінічних досліджень демонструють, що силімарин зменшує оксидативний стрес, а отже, знижує цитотоксичний вплив на непошкоджені клітини печінки.

Гепатопротективні властивості силімарину підтверджені у клінічних дослідженнях за участю хворих на НАЖХП та цироз печінки. У зведеному аналізі досліджень показано, що застосування силімарину у пацієнтів із цирозом печінки сприяло зменшенню рівня смертності, асоційованої з хворобою печінки. Крім того, у пацієнтів із діабетом та алкогольним цирозом печінки силімарин покращив глікемічні параметри. Як правило, силімарин характеризується доброю переносимістю, низькою частотою побічних явищ. У клінічних випробуваннях не повідомлялося про серйозні побічні явища або летальні випадки, пов'язані з лікуванням (A. Gillesen, H.-J. Schmidt, 2020).

Для найбільшої користі пацієнтам із жировою хворобою печінки або іншими ураженнями органу (які можуть супроводжуватися гострою печінковою недостатністю) засоби із вмістом силімарину слід призначати якомога раніше, коли регенераторний потенціал печінки ще на високому рівні (A. Gillesen, H.-J. Schmidt, 2020).

**Гепадоктор — це засіб, що об'єднує 3 компоненти (фосфоліпіди, карнітин та силімарин) у високому дозуванні, які є необхідними для нормального функціонування печінки.**

Підготувала Ілона Цюпа







Препарати компанії КРКА користуються довірою лікарів у понад 70 країнах світу<sup>(1)</sup>



**Нольпаза®** – прийом препарату 1 раз на добу знижує рівень кислотності у шлунку<sup>(2)</sup>.

**Діюча речовина:** пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентна містить 20 або 40 мг пантопразолу у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату; 1 флакон містить 40 мг пантопразолу у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату. **Форма випуску.** Гастрорезистентні таблетки по 20 та 40 мг пантопразолу по 14 та 28 таблеток в упаковці; ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТС А02ВС02. **Показання.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, ерадикація *H. pylori* в комбінації з відповідними антибактеріальними засобами, синдром Золлінгера-Еллісона та патологічні стани гіперсекреції. **Побічні явища.** Біль в епігастрії, діарея, закреп або метеоризм, нудота, блювота. Інколи можуть виникати головний біль, розлади сну; висипання/екзантема, свербіж шкіри; тромбофлебіт на місці ін'єкції, підвищення рівня ферментів печінки. В окремих випадках зустрічалися знепритомнення та розлади зору (нечіткість зору), збільшення температури, периферичні набряки, котрі зникали після відміни препарату. **Рідко й дуже рідко:** тромбоцитопенія, лейкопенія, підвищена чутливість (включаючи анафілактичні реакції та анафілактичний шок), гіперліпідемія, зміна маси тіла, гіпонатріємія, депресія, дезорієнтації, галюцинації: сплутаність

свідомості (особливо у схильних до цього пацієнтів, а також погіршення цих симптомів при їх наявності), сухість у роті, збільшення рівня білірубину, гепатоцелюлярне ураження печінки, жовтяниця, гепатоцелюлярна недостатність, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайєлла, поліморфна еритема, фоточутливість, артралгія, міалгія, інтерстиційний нефрит, гінекомастія, астенія, втома та дискомфорт. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол є заміщеним бензimidазолом, який блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонну помпу парієтальних клітин. Пантопразол трансформується в активну форму в кислому середовищі парієтальних клітин, де він блокує фермент  $H^+/K^+$ -АТФази, а саме кінцевий етап гідрофільної секреції соляної кислоти у шлунку. **Відпуск препарату з аптеки.** За рецептом.

Реєстраційні свідоцтва:

Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 від 21.03.2018;

40 мг № UA/7955/01/02 від 21.03.2018;

Нольпаза ліофілізат для розчину для ін'єкцій 40 мг № UA/7955/02/01 від 10.10.2017

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

2. Інструкція для медичного використання препарату.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

За детальною інформацією звертайтеся:

ТОВ «КРКА Україна»: 01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, п/с 42, тел. +38 044 354 26 68

\* Під зниженням ціни мається на увазі зниження ціни на Нольпазу таблетки 20 мг № 14, 40 мг № 14, 20 мг № 28, 40 мг № 28 та Нольпазу флакони – виробника КРКА д.д. Ново Место для дистрибуторів на території України з 01.09.2015

□



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.



**О.О. Бондаренко**, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
**А.О. Стещенко, О.М. Агібалов**, к. мед. н., лікар-гастроентеролог, багатопрофільна лікарня «VitalCenter», м. Запоріжжя,  
**О.О. Дядик**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Особливості ведення хворих із НПЗП-індукованою заструпатією

## Випадок тривалого лікування літньої пацієнтки з коморбідною патологією. Акцент на цитопротекцію

Обговорюються ризики розвитку несприятливих явищ в осіб похилого віку з коморбідною патологією, що виникають на тлі тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з метою купірування больового і запального суглобового синдромів у поєднанні з прийомом препаратів інших лікарських груп (зокрема ацетилсаліцилової кислоти та антитромбоцитарних засобів), які використовуються для лікування супутніх захворювань серцево-судинної системи. На основі клінічного прикладу запропонована стратегія профілактики і лікування НПЗП-гастропатії, що виникла на тлі тривалого прийому комбінації препаратів, які створюють несприятливий ефект на слизову оболонку гастродуоденальної зони. Продemonстровано високу клінічну ефективність схеми лікування з використанням пантопразолу – інгібітора протонної помпи (ІПП) з найбільш тривалим кислотосупресивним ефектом і низьким потенціалом несприятливих міжлікарських взаємодій у поєднанні з колоїдним субцитратом вісмуту, що володіє вираженою цитопротекторною дією на слизову оболонку гастродуоденальної зони.

Розвиток несприятливих ефектів на тлі прийому НПЗП найчастіше спостерігається в ділянках гастродуоденальної зони і перш за все – в антральному відділі шлунка з найбільш високою щільністю рецепторів простагландинів. Крім небажаних гастроінтестинальних побічних ефектів, що виникають внаслідок застосування НПЗП, особливо при їх тривалому прийомі, можуть розвиватися ефекти, що впливають на інші органи і системи.

### Ускладнення, пов'язані з прийомом НПЗП

Усі НПЗП можуть викликати ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ): диспепсію, виразки, кровотечу, перфорацію верхніх і нижніх відділів ШКТ, залізодефіцитну анемію внаслідок ураження тонкої кишки (НПЗП-ентеропатія), загострення

і ускладнення запальних захворювань кишечнику.

Ускладнення з боку серцево-судинної системи: дестабілізація артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, підвищення ризику так званих кардіоваскулярних катастроф (інфаркту міокарда, ішемічного інсульту) і ймовірності смерті, пов'язаної з кардіоваскулярними ускладненнями [9, 12].

Негативний вплив на функцію нирок і печінки (особливо при наявності їх захворювань), у ряді випадків – розвиток серйозних нефро- і гепатотоксичних реакцій [11].

Підвищується ризик кровотечі після хірургічних втручань і травматичних медичних маніпуляцій.

Можуть викликати гематологічні ускладнення, шкірні алергічні реакції і бронхоспазм [16].

Ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із роботою зазначених органів і систем, значно відрізняється при використанні різних НПЗП.

У літньому віці кількість лікарських препаратів, які приймає людина, збільшується, а це підвищує ризики виникнення міжлікарських взаємодій і побічних ефектів. Так, при одночасному використанні НПЗП та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) зростає ризик підвищення артеріального тиску за рахунок зниження антигіпертензивного ефекту препарату. Застосування одночасно з НПЗП анти-тромботичних препаратів (ацетилсаліцилової кислоти, клопидогрелю), похідних варфарину та інших антикоагулянтів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і глюкокортико-стероїдів підвищує ризик шлунково-кишкових кровотеч. Прогнозуючи можливі ускладнення на тлі прийому НПЗП, необхідно враховувати фактори ризику: статі і вік пацієнта, наявність виразкової хвороби (виразки) та її ускладнень в анамнезі, коморбідної патології, хелікобактерної інфекції, спектр препаратів, що приймаються, дози і тривалість прийому НПЗП, їх селективність, поєднання з іншими препаратами, що мають аналогічні несприятливі ефекти на слизову оболонку кишечника.

Як приклад персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів похилого віку з коморбідною патологією, змушених тривалий час приймати НПЗП, розглянемо наступний клінічний випадок.



О.О. Бондаренко



О.М. Агібалов

### Клінічний випадок

Пацієнтка Д., 63 роки, з надмірною масою тіла (індекс маси тіла – 29,7 кг/м²). З приводу двостороннього гонартрозу тривалістю близько 3 років, займаючись самолікуванням, під час рецидивів захворювання приймала різні за тривалістю курси НПЗП (ібупрофен) для купірування суглобового больового і запального синдромів. Крім того, з приводу гіпертонічної хвороби за рекомендацією лікаря на постійній основі приймає інгібітори АПФ, кардіомагніл, цикалами статини. До гастроентеролога звернулася вперше зі скаргами на періодичний дискомфорт і біль в епігастрії, нудоту, зрідка печію, що виникли протягом останнього місяця на тлі прийому ібупрофену (400-600 мг/добу протягом 3 місяців). Із гастропротективною метою ніяких препаратів не приймала.

При ендоскопічному дослідженні у хворої виявлені ерозії в антральному відділі шлунка (рис. 1), взяті 3 біоптата слизової оболонки. У ділянці пілоричного каналу – зони кишкової метаблазії (рис. 2). Взяті 2 біоптата з цієї ділянки слизової оболонки шлунка. При огляді дванадцятипалої кишки в цибуліні і зацибулінному відділі виявлено множинні плоскі дефекти слизової оболонки, вкриті фібрином, очагово з включенням гемосидерину (рис. 3). Виконаний під час ендоскопії швидкий уреазний тест виявився негативним.

При патоморфологічному дослідженні біоптатів антрального відділу шлунка відзначений нерівномірний виражений набряк стромі, множинні ділянки ерозії, на поверхні яких розташовані гемолізовані еритроцити, слиз, злуцнені клітини, атрофія залоз, у частині залоз – кишкова метаблазія різного ступеня вираженості, клітинна інфільтрація слабо виражена, переважно – лімфогістіоплазмодитарна, гіперплазія лімфоїдних фолікулів, у ділянці власної пластинки – помірно виражений склероз (рис. 4).

При оцінці функціонального стану слизової відзначено, що в ділянках ерозії й атрофії знижена і/або відсутня секреція слизу (рис. 5А), поза цими ділянками секреція слизу і розподіл келихоподібних клітин збережені (рис. 5Б).

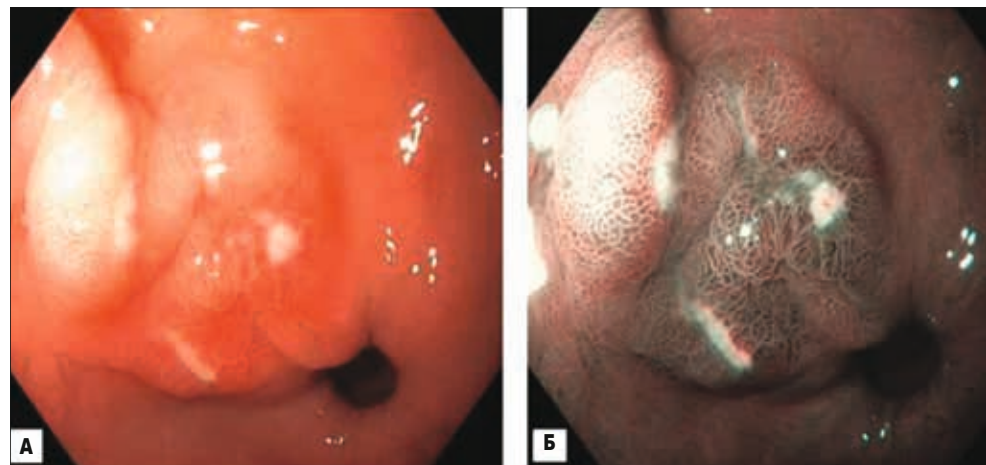


Рис. 1. Ендоскопічне фото (EvisExeraIII, GifH180): А – дослідження в білому світлі, антральний відділ шлунка по великій кривизні: визначається велика кількість плоских полігональних дефектів слизової (ерозії), у центрі яких є відкладення фібрину; Б – той же відділ, дослідження в режимі NBI (Narrowbandimaging): перифокально навколо дефектів слизової антрального відділу явища застійної гастропатії з повнокровними судинами підслизової, ямковий малюнок регулярний, у центрі ерозій – відкладення фібрину

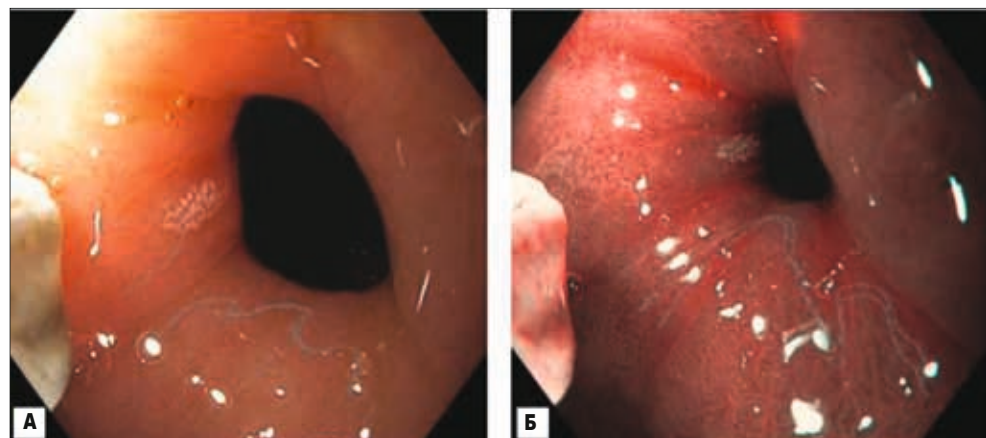


Рис. 2. Ендоскопічне фото (EvisExeraIII, GifH180): А – у зоні пілорусу в білому світлі; Б – той же відділ у режимі NBI (Narrowbandimaging): визначається ямковий малюнок, характерний для кишкової метаблазії (обведено лінією)

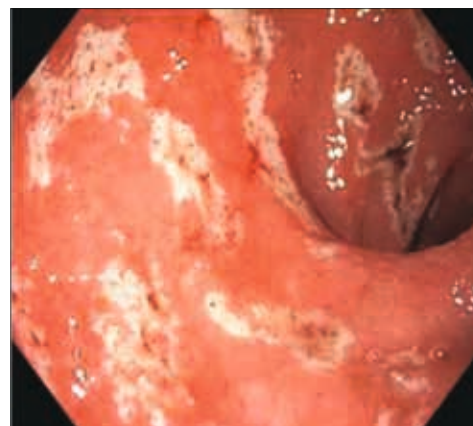


Рис. 3. Ендоскопічне фото (EvisExeraIII, GifH180). Дослідження в білому світлі, ділянка переходу цибуліни дванадцятипалої кишки у спадну частину: множинні плоскі дефекти слизової, вкриті фібрином, із вогнищами з включенням гемосидерину

Продовження на стор. 28.



**О.О. Бондаренко**, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.  
**А.О. Стещенко, О.М. Агібалов**, к. мед. н., лікар-гастроентеролог, багатопрофільна лікарня «ВітаЦентр», м. Запоріжжя.  
**О.О. Дядик**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Особливості ведення хворих із НПЗП-індукованою гастропатією

Продовження. Початок на стор. 27.

Проведено лікування: пантопразол (Нольпаза, КРКА) 40 мг 2 р/добу протягом 8 тижнів, потім 40 мг 1 р/добу протягом 4 тижнів. На 4 тижні призначений прийом колоїдного вісмуту субцитрату (Улькавіс, КРКА) у добовій дозі 480 мг, розділений на 4 прийоми. Вибір препарату пояснюється тим, що він показав ефективність у клінічному дослідженні як препарат високої якості, що має сертифікат біоеквівалентності оригінальному препарату [1].

До кінця 2-го тижня прийому препаратів Нольпаза та Улькавіс больовий і диспептичний синдроми були купіровані. Прийом ібупрофену продовжений по 400 мг/добу через наявність больового і запального суглобового синдромів (купіровані до кінця 4-го тижня одночасного прийому гастроцитопротекторів і НПЗП). Далі у разі рецидиву остеоартрозу колінних суглобів для купірування загострення рекомендований прийом НПЗП разом із препаратом Нольпаза 40 мг одноразово вранці за 30 хвилин до їди.

Від контрольного ендоскопічного дослідження пацієнтка відмовилася. З урахуванням виявлених морфологічних змін (кишкової метаплазії) рекомендований ендоскопічний огляд 1 раз у 2-3 роки або у разі відновлення симптомів диспепсії та інших подібних явищ.

## Вибір препаратів для профілактики і лікування НПЗП-гастропатії

Клінічні особливості НПЗП-гастропатії (перебіг якої в описаному випадку довго був безсимптомним), наявність поєднаного медикаментозного навантаження (НПЗП у комбінації з препаратами

інших груп), пов'язаного з лікуванням коморбідної патології у літньої пацієнтки, змушують більш ретельно обирати як профілактичні, так і лікувальні засоби для запобігання розвитку диспепсії та ерозивно-виразкових уражень ШКТ. З урахуванням існуючих рекомендацій найбільш оптимальними для вирішення цих завдань визнані ІПП. Найкращим препаратом цієї групи є пантопразол, що володіє тривалою здатністю пригнічувати шлункову секрецію і має найменший потенціал несприятливих міжлікарських взаємодій.

У розглянутих клінічних прикладах у схемах лікування пацієнтів, окрім ІПП, з успіхом був використаний колоїдний субцитрат вісмуту. Сполуки вісмуту знайшли широке застосування у медичній практиці; сьогодні найчастіше використовують колоїдний субцитрат [3].

Усебічний аналіз механізмів дії колоїдного субцитрату вісмуту, його особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки, ролі у підвищенні ефективності схем ерадикаційної терапії та канцеропrevenції висвітлений у статтях Г.Д. Фадеєнко та Я.В. Нікіфорової [7, 8].

Гастропротективна дія сполук вісмуту пов'язана із простагландин-опосередкованим механізмом. Встановлено, що вісмуту трикалію дицитрат збільшує синтез і секрецію цитопротективних класів простагландинів і, відповідно, простагландинозалежну продукцію бікарбонату в слизовій оболонці верхніх відділів ШКТ, що підвищує регенераторний потенціал слизової і буферну ємність слизу. Солі вісмуту також стимулюють вироблення епідермального фактору росту на ділянках пошкодженої слизової оболонки, що стимулює зріст епітеліальних клітин і репаративно-регенеративні процеси.

Підвищення захисту слизової оболонки зумовлено також зниженням активності пепсину, зв'язуванням солей жовчних кислот, утворенням щільного альбумінату на поверхні виразкового дефекту на слизовій оболонці ШКТ і поліпшенням мікроциркуляції [14].

Антимікробна дія вісмуту трикалію дицитрату зумовлена зниженням рухливості *H. pylori* й адгезії до епітеліальних клітин, порушенням цілісності та функції цитоплазматичної мембрани, пригніченням ферментативних систем (уреази, каталази, алкогольдегідрогенази, ліпази/фосфоліпази) *H. pylori*, порушенням метаболізму нікелю, заліза і цинку, пригніченням синтезу АТФ, білка і компонентів мембран, проникненням в епітеліоцити з подальшим впливом на бактерії всередині клітин [13].

Препарати вісмуту займають важливе місце в сучасних стратегіях ерадикаційної терапії. Квадротерапія на основі вісмуту вважається кращою терапією 1-ої лінії, особливо в регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину і метронідазолу. Додавання вісмуту трикалію дицитрату до потрійної терапії збільшує ймовірність ерадикації *H. pylori* більш ніж на 15% [15].

Доведено, що препарати вісмуту запобігають розвитку як первинної, так і вторинної резистентності до антибіотиків. Важливою перевагою вісмутотмісної терапії є її висока ефективність щодо ерадикації навіть мультирезистентних штамів *H. pylori*. Саме завдяки такій ефективності виявилось можливим призначення лікування без визначення чутливості бактерії до антибіотиків [15]. Це особливо актуально для нашої країни. Тому препарати вісмуту знайшли широке застосування у схемах антихелікобактерної терапії, особливо у регіонах із високою поширеністю антибіотикорезистентних штамів *H. pylori* [6].

Одним із механізмів, що підвищують резистентність *H. pylori* до антибіотиків, є формування біоплівки. У такому вигляді колонії мікроорганізму виживають при значно більш високих концентраціях препаратів. Тільки у формі колоїдного субцитрату вісмут розчиняється у воді та здатний проникнути у біоплівку й забезпечити знищення мікроорганізму [10].

Завдяки високій розчинності у воді (у десятки разів вище, ніж у інших сполук вісмуту) й утворенню колоїдних частинок, які преципітують у кислому середовищі шлунка, а потім ефективно пенетрують у шлунковий слиз, створюються дуже високі локальні концентрації колоїдного субцитрату вісмуту, які легко проникають у заглиблення слизової оболонки і захоплюються епітеліоцитами. Швидкий розвиток бактерицидного ефекту шляхом безпосереднього контакту з бактеріями дозволяє впливати на кокові форми і бактерії, що знаходяться всередині клітин, які не доступні для інших антибактеріальних засобів.

Ефективність антихелікобактерної дії препаратів вісмуту базується також на зменшенні адгезії *H. pylori* до епітеліальних клітин. Антиадгезивна активність колоїдного субцитрату вісмуту проявляється при концентрації, у 1000 разів меншій порівняно з іншими вісмутотмісними

субстанціями. Таким чином, саме колоїдний субцитрат вісмуту має найбільшу активність при мінімальній концентрації.

Вісмут, який є важким металом, може мати побічну дію на організм людини. Однак унікальна лікувальна форма препарату не дозволяє вісмуту вивільнитися з потужної колоїдної структури, що забезпечує його низьку біодоступність (у 10 разів меншу, ніж у неколоїдних розчинних солей вісмуту) і є основою його безпечно-го впливу. Але при вираженому зниженні кислотної продукції в шлунку можливе збільшення всмоктування вісмуту в кишечнику і поява небажаних побічних ефектів у вигляді потемніння язика і темної облямівки на яснах. Єдиним важливим недоліком препарату, про який слід попереджати пацієнтів, є випорожнення чорного кольору, що може маскувати мелену або імітувати її.

Деякі факти дозволяють говорити про позитивний вплив колоїдного субцитрату вісмуту на слизову оболонку шлунка при хронічній патології. Помічено, що вісмут перешкоджає прогресуванню атрофії, сприяє регенерації слизової оболонки шлунка, зменшуючи стадію хронічного гастриту, а з точки зору канцеропrevenції забезпечує індукцію проліферації епітелію слизової шлунка не тільки на стадії легкої (III), але й вираженої атрофії (III-IV) за класифікаційними критеріями системи OLGA [5].

Результати віддаленого спостереження (через 18 місяців після лікування) за станом слизової шлунка у пацієнтів із атрофічним гастритом після ерадикації *H. pylori* із застосуванням препаратів вісмуту свідчать про поліпшення процесів регенерації в слизовій оболонці [2].

Усе зазначене визначає переваги колоїдного субцитрату вісмуту при його комплексному впливі на цитопротекцію і дозволяє препарату бути ефективним і безпечним компонентом не тільки антихелікобактерної терапії, але й терапії постерадикаційного хронічного гастриту, а також засобом профілактики розвитку і прогресування канцерогенезу [8].

Питання надійної профілактики пошкоджень слизової шлунка і дванадцятипалої кишки, що виникають при лікуванні НПЗП, залишається предметом дискусій. ІПП найбільш ефективно запобігають появі виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційованих із НПЗП. Пацієнти можуть отримувати ІПП за показаннями настільки довго, наскільки вимагає клінічна ситуація. Слід враховувати переваги окремих представників цього класу препаратів (пантопразол — Нольпаза), що дозволяють нівелювати теоретичні та потенційні ризики побічних ефектів при тривалому застосуванні.

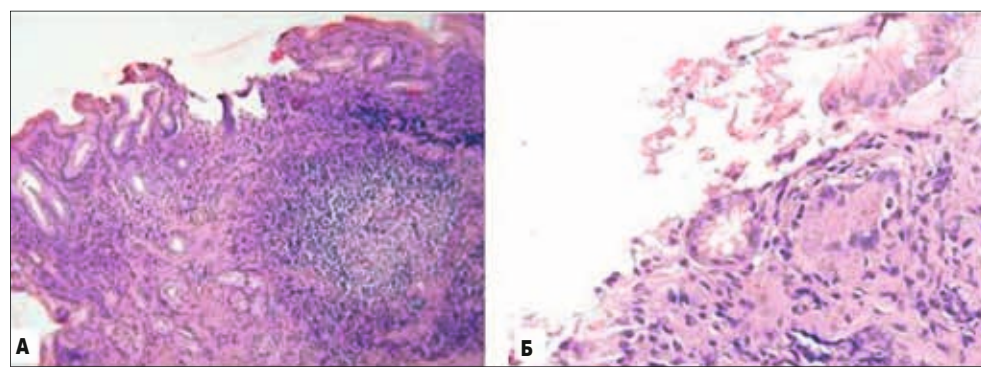
Важливими компонентами комбінованої терапії, що підвищують потенціал захисного механізму слизової оболонки шлунка від агресивної дії НПЗП, є цитопротекторні препарати, а саме — колоїдний субцитрат вісмуту.

Фармацевтична еквівалентність, подібні структурні й фізико-хімічні властивості двох таблетованих форм вісмуту трикалію дицитрату, висока терапевтична ефективність препарату Улькавіс, продемонстрована в клінічному дослідженні, підтверджує його терапевтичну еквівалентність із референтним лікарським засобом [4].

Список літератури знаходиться в редакції.

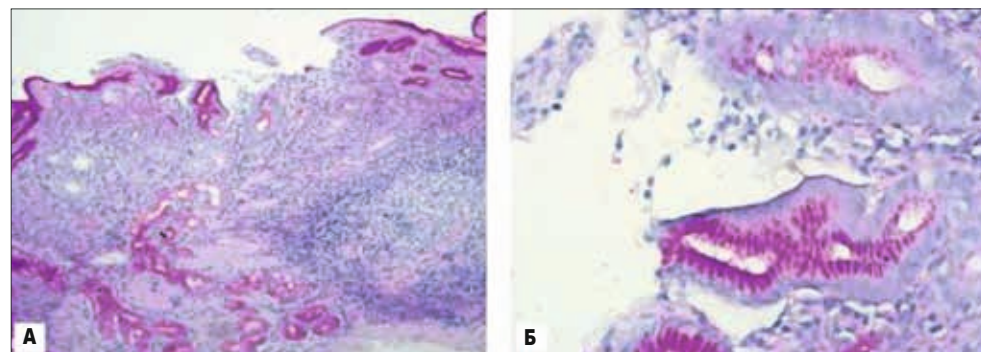
Статтю надано ТОВ «КРКА Україна».

Вперше опубліковано:  
Сучасна гастроентерологія,  
№ 5 (115), 2020.



**Рис. 4.** Патоморфологічне дослідження біоптатів з антрального відділу шлунка: А – слизова шлунка з ерозіями, на поверхні – обривки залоз, слабо виражена, переважно лімфогістіоплазмочитарна клітинна інфільтрація, злуцнені клітини, атрофія залоз, у частині залоз – кишкова метаплазія різного ступеня вираженості, гіперплазований лімфоїдний фолікул, склероз у ділянці власної пластинки; Б – слизова шлунка з ерозіями, на поверхні слиз і гемолізовані еритроцити. Забарвлення гематоксиліном та еозин

\* Збільшення у 100 разів



**Рис. 5.** Патоморфологічне дослідження біоптатів з антрального відділу шлунка: А – у слизовій шлунка в ділянці ерозії відсутність секреції слизу, зниження ступеня інтенсивності секреції в частині залоз із ознаками атрофії, збереження секреції у незмінених залозах; Б – у слизовій оболонці шлунка в ділянці ерозії відсутність секреції слизу, збереження секреції у незмінених залозах. PAS-реакція

\* Збільшення у 400 разів



Т.М. Христич, д. мед. н., профессор, ВГУ «Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича»; Д.А. Гончарук, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

# Какие этиологические, патогенетические механизмы и клинические проявления следует учитывать в диагностике хронического панкреатита

**Первичный этап диагностического поиска весьма важен как для врача (поскольку свидетельствует о его квалификации), так и для больного (поскольку определяет время назначения верного оптимального лечения, дальнейшую тактику поведения пациента и, соответственно, качество его жизни). Диагностика всей группы гастроэнтерологических заболеваний представляет определенные трудности в связи с наличием у большинства пациентов диспепсического и болевого синдромов. Исходя из этого, знание особенностей этиологических и патогенетических моментов, клинической картины (особенностей симптоматики, вплоть до так называемых малых симптомов), а также объективных методов исследования является важным в диагностике.**

Общеизвестно, что в клиническом понимании хронический панкреатит (ХП) — это динамическая, плохо поддающаяся диагностике болезнь, эволюция которой обусловлена прогрессированием деструкции ткани поджелудочной железы (ПЖ) и возникновением локальных осложнений. Только динамическое наблюдение за больными позволяет определить факторы, темп прогрессирования, стадию, характер заболевания и интенсивность лечебных мероприятий. Однако существует и синдромный подход к определению ХП. ХП — это патологический фиброзно-воспалительный синдром у лиц с генетическими внешними или другими факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического ответа на повреждение паренхимы или стресс. Такое определение дает основание для понимания участия в развитии ХП системного хронического низкоинтенсивного воспаления как патогенетического и патофизиологического механизма.

При встрече с больным, страдающим ХП, необходимо тщательно выяснить этиологические и патогенетические моменты, приведшие к развитию заболевания, что поможет определиться с тактикой и стратегией лечебных и профилактических мероприятий.

## Этиологические и патогенетические особенности хронического панкреатита

Прием алкоголя является наиболее частой причиной развития и рецидивов ХП. Несмотря на то что заболевание развивается только у 15% людей, употребляющих алкоголь, риск развития ХП возрастает по мере увеличения объема и длительности приема алкогольных напитков. У большинства начальные признаки ХП возникают через 10–15 лет употребления алкоголя в дозе 150 мл и более в день. Предрасполагающим фактором у данной категории лиц является прием пищи, богатой жирами, белком и бедной антиоксидантами и микроэлементами.

Одним из независимых факторов развития ХП является курение табака, которое снижает секрецию бикарбонатов панкреатического сока и предрасполагает к формированию кальцинатов в протоках.

В этиологии и патогенезе ХП определенное значение имеет повышение давления в главном панкреатическом протоке в результате его обструкции, стеноза фатерова сосочка или дуоденальной гипертензии. При панкреатической гипертензии нарушается целостность протоков, активируются интрапанкреатические протоки, повреждается паренхима и формируется воспалительный процесс выше места обструкции (обструктивный панкреатит). Ведущим фактором риска развития этой формы панкреатита является патология желчного пузыря и желчных путей.

Более редкими причинами развития ХП считаются муковисцидоз (чаще у детей), гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, прием лекарственных препаратов (аспирина, гипотиазида и др.), токсические вещества, метаболический ацидоз, белковая недостаточность, уремия, гормональные и микроциркуляторные расстройства, инфекции, травмы (в том числе и послеоперационные).

Развитию ХП способствуют различные эндокринные расстройства. Расстройства углеводного обмена при хроническом панкреатите выявляются примерно у трети больных, у половины из них наблюдаются клинические признаки сахарного диабета (СД). Считается, что в основе развития этих нарушений лежит поражение всех клеток островкового аппарата ПЖ, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Это объясняет особенности течения «панкреатогенного» СД: склонность к гипогликемии, редкая потребность в инсулине, редкое развитие кетоацидоза, сосудистых и других

осложнений. Возможными механизмами можно считать паракринные эффекты гормонов и активных пептидов, влияние гормонов гипоталамуса и гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников, половых гормонов [1].

Так, тиреотропный гормон угнетает секрецию и выделение панкреатических ферментов. При значительном снижении внешнесекреторной функции ПЖ концентрация *кальцитонина* резко снижается. Часто *повышение кальцитонина* коррелирует с повышением показателей глюкагона в крови, что можно трактовать как адаптационную реакцию. Уровень *паратормона* при этом повышается.

При длительном течении ХП развивается *гипокальциемия*, проявляющаяся жалобами на боль в костях при ходьбе и физических нагрузках, диагностируется остеопороз. *Гиперкальциемия* чаще возникает при гиперпаратиреозе. Существует определенная связь между выраженностью гиперкальциемии и степенью морфологических изменений в ПЖ, а именно: образование *кальцификатов* в ПЖ, возникновение *очагов аутолиза ПЖ* вследствие *активации внешнесекреторной функции, трипсиногена*.

При *гиперкортицизме в результате поражения надпочечников* наблюдается чрезмерная стимуляция панкреатической секреции, снижается использование тканевой глюкозы. К тому же адреналин и норадреналин угнетают секрецию инсулина. Определенная роль в этом процессе принадлежит *адренокортикотропному гормону, кортикотропину*.

*Соматотропный* гормон повышает глюконеогенез и снижает усвоение глюкозы тканями, участвует в формировании гиперинсулинемии, жировой дистрофии ПЖ, стеатопанкреатита (особенно при СД типа 2), в нарушении липидного обмена (способствуя развитию *дислипидемии и гипертриглицеридемии*).

Необходимо учитывать, особенно при ХП у женщин, что *эстрогены* вызывают резистентность к инсулину.

С учетом того, что ХП развивается лишь у небольшой части лиц с наличием потенциальных факторов, большое значение придается генетическим исследованиям по выявлению панкреатитассоциированных генных мутаций, расшифровка которых позволит существенно изменить наши представления об этиологических и патогенетических механизмах заболевания.

В клинической практике следует учитывать, что конечным патогенетическим механизмом развития ХП является аутолиз ткани ПЖ в результате активации собственных протеолитических ферментов (трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы, щелочной фосфатазы и фосфолипазы А) с развитием в ней отека, некроза, инфильтрации и фиброза. Выход панкреатических ферментов в кровь приводит к деструктивным изменениям в органах и тканях (почках, легких, ЦНС) и к жировым некрозам. В то же время имеется ряд особенностей формирования ХП в зависимости от действия этиологических факторов и клинической формы заболевания. Так, под влиянием алкоголя секретируется панкреатический сок с избыточным содержанием белка и низкой концентрацией в нем бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют внутрипанкреатические протоки. Обструкция протоков способствует их разрывам, активации ферментов и аутолизу ткани ПЖ. Кроме того, алкоголь и продукты его метаболизма снижают активность антиоксидантной системы, в результате чего образуются свободные радикалы, ответственные за развитие некроза и воспаления с последующим формированием фиброза и жирового перерождения ткани ПЖ, способствуя панкреатоксичности.



Т.М. Христич

Большое значение в развитии ХП имеет внутрисекреторная активация ферментов сока ПЖ в результате регургитации желчи и содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) в ее протоки, что чаще наблюдается при желчнокаменной болезни, билиарной и дуоденальной гипертензии. ХП довольно часто является исходом острого панкреатита, переход которого в хроническую стадию происходит в результате нарушения протоковой проходимости (стеноз, камни, псевдокисты) и фиброзирующего процесса в ПЖ.

Доказано, что многие экзогенные факторы, в том числе и некоторые лекарства, например аспирин, способны активизировать ферменты в протоках ПЖ одновременно с повреждением ее ткани.

Считается, что механизмами, вызывающими данный вид панкреатита, могут быть иммуносупрессивное, цитотоксическое, метаболическое и вазопрессорное воздействие препаратов, их прямое токсическое влияние [2, 3]. Прямым токсическим эффектом обладают препараты для лечения туберкулеза. При этом на хроническое течение панкреатита накладывается туберкулез, что создает определенные трудности в проведении антибактериальной терапии и снижает эффективность этиотропного лечения самого туберкулеза. В свою очередь изониазид, пиразинамид входят в перечень препаратов высокого риска рецидива ХП [4].

Медикаментозный панкреатит может возникнуть при передозировке таких препаратов, как витамин D, кальция, цинк. Риск развития заболевания часто обусловливается недостаточностью тех или иных ферментов, участвующих в метаболизме определенных веществ.

Одним из значимых механизмов может быть идиосинкразия. Она является негативным механизмом, поскольку способствует развитию побочного действия на фоне стандартного дозирования. Подобный эффект свойственен тиазидным препаратам, глюкокортикоидам, эстрогенам, ингибиторам АПФ, сульфаниламидам, метронидазолу, 6-меркаптопурину, азатиоприну, салицилатам.

Механизм возникновения идиосинкразии имеет несколько объяснений: рассматривается значение иммуноопосредованной реакции гиперчувствительности; реакции индивидуальной повышенной чувствительности неиммунного типа (а не генетических особенностей метаболизма лекарственных средств); побочных воздействий на органы и системы, не имеющие отношения к цели лечебных мероприятий; ишемических процессов вследствие тромбоза сосудов ПЖ; эндокринных влияний (например, гиперкальциемии при гиперпаратиреозе). Не исключается роль повышенной вязкости сока ПЖ.

Подчеркнем, что реакции гиперчувствительности могут развиваться в течение месяца с момента окончания лечения. А такие препараты, как ацетаминофен, могут вызвать медикаментозный панкреатит после однократного использования [5].

На сегодняшний день детально изучены структурно-функциональные изменения поджелудочной железы — как в норме, так и при различных патологических состояниях. Меньше внимания, на наш взгляд, уделяется возрастным

Продолжение на стр. 30.



**Т.М. Христинчак**, д. мед. н., профессор, ВГУ «Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича»;  
**Д.А. Гончарюк**, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

# Какие этиологические, патогенетические механизмы и клинические проявления следует учитывать в диагностике хронического панкреатита

Продолжение. Начало на стр. 29.

изменениям, хотя возрастная деструкция органа начинается уже после 40 лет. Сначала преобладают изменения со стороны сосудов — гиперплазия внутренней эластической мембраны, периваскулярный фиброз, что способствует сужению или облитерации части сосудов. Развивается склероз стенок протоков, их облитерация, пролиферация эпителия, кистозное перерождение и нарушение выделения секрета, уменьшается величина конечных секреторных отделов долек. В дальнейшем возникает атрофия ряда ацинарных клеток, их гибель и замещение соединительной тканью с развитием междолькового и внутريدолькового фиброза. Увеличивается в объеме жировая ткань. В старческом возрасте паренхиматозные элементы остаются только в центральных отделах железы в виде разной величины очагов, расположенных около крупных выводных протоков. Соответственно, общее количество ацинарной ткани снижается до 30-40% от начального объема.

С возрастом развивается гипoferментный панкреатит: снижаются секреция и активность липазы, трипсина, амилазы, содержание бикарбонатов и объем сока. Кроме того, уменьшается количество и активность  $\beta$ -клеток островкового аппарата ПЖ и число рецепторов к инсулину, развивается инсулинорезистентность с последующим нарушением углеводного, жирового и белкового обмена. Возрастные морфофункциональные изменения в структуре ПЖ определенным образом влияют на клиническое течение ХП. Отмечено, что у молодых людей (до 35 лет) заболевание протекает тяжелее, с более выраженным болевым синдромом, снижением массы тела, частым рецидивированием, развитием функциональных нарушений других органов пищеварения, а также внешне- и внутрисекреторной недостаточностью ПЖ.

У пожилых людей снижается толерантность к пищевой нагрузке, возникает чувство тяжести, расприраия в желудке, метеоризм, изменение консистенции каловых масс даже при скудном «диетическом» рационе. Значение в возникновении симптомов имеет также и объем потребляемой пищи; для насыщения достаточно небольшого объема (причиной могут быть нарушения не только секреторной, но и моторно-эвакуаторной функции желудка). У людей пожилого и старческого возраста течение заболевания характеризуется частыми явлениями желудочной и кишечной диспепсии, сочетанием с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью, патологией опорно-двигательного аппарата. Параллельно развивается ишемическая энтеропатия, которая обусловлена атрофией ворсинок, дистрофией слизистой оболочки тонкой кишки.

В последние годы в клинику внутренних болезней введен термин «липидный дистресс-синдром», изменения при котором носят системный характер и сопровождаются повреждениями со стороны органов-мишеней. Он складывается из следующих заболеваний: ИБС, абдоминальный ишемический синдром, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, холестероз желчного пузыря, желчекаменная болезнь, жировой гепатоз, липогенный панкреатит. В развитии этого состояния приобретает значение формирование «липидной триады»: активация липаз, фосфолипаз, затем активация детергентного действия избытка жирных кислот и фосфолипидов на мембраны и активация перекисного окисления липидов.

Структурные изменения в паренхиме ПЖ с ферментной и эндокринной недостаточностью развиваются вторично при заболеваниях сердца и сосудов (инфаркт миокарда, послеинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, миокардит, кардиомиопатия, васкулит), поскольку формируются микроциркуляторные нарушения, развивается тканевая гипоксия. Чаше такое состояние соответствует степени развития атеросклеротического процесса при ИБС. Результаты национального ретроспективного когортного анализа, проведенного в Дании (2014), демонстрируют достоверное повышение смертности больных с ХП вследствие кардиоваскулярной патологии. Установлено, что больше 10% пациентов в течение 8 лет наблюдения имели кардиоваскулярные нарушения — артериальный тромбоз, перемежающаяся хромота. Они ассоциировались с ферментной недостаточностью железы, артериальной гипертензией, вредными привычками, СД,

синдромом трофологической недостаточности. Ученые Болгарии выявили дислипидемию с повышенным уровнем холестерина и липопротеидов низкой плотности у 26,5% больных с ХП, из них у 46,3% пациентов установлен кардиоваскулярный риск, который был высоким у мужчин с раком ПЖ [6].

Следовательно, благодаря ряду общих механизмов развития ХП и ИБС их можно считать коморбидными заболеваниями. В качестве одного из общих механизмов рассматривается нарушение гемостазиологических процессов в пользу коагуляционного. При этом установлено, что интенсивность протеолиза повышается в 2 раза в сравнении с практически здоровыми лицами, что увеличивает апоптотическую активность в ткани ПЖ [7].

Развивающееся при этом снижение фибринолитической активности может спровоцировать образование микроскопических тромбоцитарных и фибриновых сгустков, способствовать внутрисосудистому микросвертыванию крови, а при прогрессировании патологического процесса в ПЖ — нарушение местного кровообращения с последующим нарастанием гипоксии, проницаемости клеточных мембран, деструкции ацинарных клеток и высвобождением ферментов в кровоток, обуславливая гипoferментию и интоксикацию. Это утяжеляет клиническое течение обоих заболеваний и ускоряет развитие фиброза, экзо- и эндокринной недостаточности вплоть до появления мальдигестии, мальабсорбции, гипо- или гипергликемии [8].

Не исключается, что ИБС с проявлениями оксидативного, карбонильного и нитрозольного стресса, гипоксии, эндотоксикоза может стать причиной развития как локального хронического воспаления в ткани ПЖ, так и системной низкоинтенсивной реакции при ИБС через активацию цитокинового звена, белков острой фазы воспаления, нарушение гемостазиологических процессов, которые формируют хронический латентно протекающий синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Все вышеперечисленные механизмы играют важную роль как в патогенезе ХП, так и ИБС, определяя скорость развития ангиогенеза, апоптоза и заключительной стадии воспалительной реакции — фиброза у пациентов с ХП и ИБС. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, возрастные инволюционные и биохимические изменения со стороны различных органов и систем способствуют полиморбидности течения и при отсутствии у врача соответствующих знаний могут ошибочно расцениваться как проявление той или иной патологии в отдельности, в результате чего проводятся все новые и новые обследования, а в ряде случаев назначается неоправданное лечение.

Надо отметить, что в последнее время панкреатологи с пристальным вниманием изучают клинику и патогенез аутоиммунного панкреатита, поскольку часто его диагностика затруднена в связи с ультразвуковой картиной, напоминающей рак ПЖ. Считается, что это особая форма ХП, которая клинически характеризуется желтухой, обструктивным генезом (склерозирование холедоха), протекающей с увеличением размеров ПЖ. Гистологически характеризуется перидуктальной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией или муароформным фиброзом. Особенностью лечения считается быстрый и достаточный эффект от использования кортикостероидов. Заболевание впервые описано у больной с ревматоидным артритом и синдромом Шегрена. Ранее это заболевание имело ряд других определений: неалкогольный панкреатит с деструкцией панкреатических протоков; лимфоплазматический склерозирующий панкреатит; псевдотуморозный ХП; ХП с сужением главного панкреатического протока; идиопатический протоковый ХП.

На современном этапе считается, что механизм развития этого вида панкреатита связан с диффузной или очаговой воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией ПЖ плазматическими клетками. Клетки экспрессируют иммуноглобулин (Ig) G4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза железы и повышенным содержанием IgG4 в сыворотке крови. Аутоиммунный панкреатит на современном этапе относят к группе IgG4-ассоциированных болезней (IgG4-AX).

Заболевание протекает с разной степенью агрессивности, поражением только ПЖ или с мультисистемными патологическими изменениями в холедохе и синдромом Шегрена, ревматоидным артритом. Характерным диагностическим симптомом при ультрасонографии считается диффузное увеличение ПЖ, ее «колбасовидная» форма и периферический отек [9].

## Клиническая характеристика течения ХП

Клиническая картина ХП состоит из трех основных синдромов: абдоминальная боль, нарушение процесса пищеварения и нарушение углеводного обмена. Болевой синдром является ведущим в клинике ХП, определяющим клиническую форму заболевания, качество жизни больного и тактику терапии. Причины и механизмы развития абдоминальной боли при ХП многообразны, что следует учитывать в дифференциальной диагностике и при подборе адекватной симптоматической терапии.

Наиболее частым проявлением считается абдоминальная боль, обусловленная воспалительным процессом в ПЖ и связанная с отеком, инфильтрацией паренхимы и повышением внутритканевого давления, а также с поражением нервных окончаний. Она носит постоянный характер, локализуется в центре эпигастральной области, иррадирует в спину, не зависит от приема пищи, спонтанно затихает или значительно уменьшается через 5-7 дней после начала обострения, лучше купируется анальгетиками (спазмолитики менее эффективны).

Боль при обструкции панкреатических протоков (камни, рубцы, белковые преципитаты), а также при развитии псевдокист и кист обусловлена повышением давления в них. Как правило, она опоясывающая, приступообразная, возникает во время или сразу после приема пищи, нередко сопровождается тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Боль уменьшается после приема спазмолитиков и препаратов, снижающих панкреатическую секрецию.

Патогенетически абдоминальная боль обусловлена (в том числе) развитием панкреатического неврита, при котором в воспалительный и фибротический процесс вовлекаются внутрисекреторные нервные образования и увеличивается количество сенсорных нервных окончаний в зоне воспаления. Часто в таких случаях боль носит интенсивный, постоянный характер, иррадирует в спину, продолжается более недели, заставляет больного принимать вынужденное положение сидя, обхватив руками колени, с наклоном вперед, чтобы снизить давление на нервные окончания, уступает только мощной анальгезирующей терапии.

У некоторых пациентов болевой синдром может быть обусловлен повышением давления в протоках гепатобилиарной системы в результате сдавливания общего желчного протока (отек и фиброз, киста или псевдокиста головки ПЖ) или стеноза большого дуоденального сосочка. Боль характеризуется локализацией в правом верхнем квадранте живота с иррадиацией в правую лопатку, усилением после еды. Иногда она сочетается с симптомами рецидивирующего холангита (лихорадка, озноб, желтуха, лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

Причиной абдоминальной боли может явиться переход воспалительного процесса на ткань ДПК с развитием фиброза, дуоденального стеноза, связанного не только со сдавливанием ДПК увеличенной головкой или псевдокистой ПЖ, а и с воспалительным процессом слизистой, рубцеванием язвенных дефектов ДПК. Боль усиливается после еды и/или ассоциируется с симптомами частичной кишечной непроходимости.

У значительной части больных болевой синдром может быть связан с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, которая приводит к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке и в конечном итоге — к повышению давления в ДПК. Болевой синдром возникает сразу после еды, локализуется по ходу ДПК, уменьшается после отрыжки, отхождения газов и рвоты, нередко сопровождается горечью и неприятным привкусом во рту. Для дуоденальной гипертензии характерно урчание в животе и болезненность, а также появление тошноты при пальпации по ходу ДПК.

Мы привыкли считать, что под внешнесекреторной недостаточностью понимается в основном ферментная недостаточность, забывая о нарушениях бикарбонатного соотношения и объема сока. Тем не менее, исходя из современных позиций, длительное закисление желудочного содержимого и ДПК также вызывает нарушения экболической деятельности ПЖ. Однако у больных ХП имеется определенный разброс значений интрагастрального уровня pH и некоторая зависимость его симптоматики от этого показателя. Так, с помощью экспресс-pH-метрии у 35,2% пациентов с ХП установлена гиперацидность, у 46,2% — гипоацидность. Оказалось, что при гиперацидности интенсивность болевого синдрома достоверно



выражена (в сравнении с другими группами больных). Болевой синдром приступообразный, с локализацией в эпигастрии или подреберьях, возникает чаще во второй половине дня или ночи, сочетается с хеликобактериозом (в молодом возрасте). При гипоацидности чаще доминирует диспепсический синдром, проявляющийся тошнотой, гиперсаливацией.

У больных ХП выделен феномен спонтанного ночного ощелачивания, который при гиперацидном состоянии менее длительный по времени, но больший по глубине, и феномен постпрандиального (после приема пищи) ощелачивания. Феномен спонтанного ночного ощелачивания может быть объяснен отсутствием у больных достаточной стимуляции желудочного сока пищей (в результате диеты или ситофобии), а также компенсаторной реакцией на секретинный механизм возникновения боли. Феномен постпрандиального (после приема пищи) ощелачивания позволяет приоткрыть особенности процесса пищеварения у больного ХП, особенно при внешнесекреторной недостаточности. В таких случаях в постпрандиальном периоде могут образоваться «ножницы» — выделение хлористоводородной кислоты в желудке повышается вследствие стимулирующего влияния пищи, а уровень рН снижается (обусловлено буферными свойствами пищи), что позволяет дифференцированно подойти к назначению антисекреторной терапии [10].

Примечательно, что одной из причин болевого синдрома может быть наличие регионарного мезаденита (тупая, сверлящая боль слева выше пупка, часто возникающая или усиливающаяся во время ходьбы и при физических нагрузках, болезненность по ходу брыжейки тонкой кишки), сочетающегося с той или иной стадией дисбактериоза.

Если в патологический процесс вовлекается только паренхима ПЖ при сохранной проходимости протока и нервных окончаний, болевой синдром в течение длительного времени может отсутствовать.

Имеются особенности болевого синдрома при хроническом алкогольном панкреатите, о которых следует помнить. Выделяют 2 типа боли (А и В).

Тип А соответствует коротким (рецидивирующим) панкреатическим атакам продолжительностью менее 7 дней, с длительными периодами между ними (несколько месяцев и более). Боль интенсивная (требует госпитализации) и характеризует чаще всего атаку острого панкреатита.

Тип В характеризуется длительными периодами болевого синдрома (более 2 месяцев) или монотонностью, боль постепенно нарастает, периодически возникает необходимость в госпитализации. Причиной такой боли могут быть псевдокисты ПЖ, холестаз и гипертензия протока ПЖ.

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ характеризуется нарушением процессов пищеварения и всасывания, развитием избыточного микробного роста в тонкой кишке. Экзокринная панкреатическая недостаточность может быть первичной, когда снижается продукция панкреатических ферментов, и вторичной, при которой продукция ферментов сохраняется, однако они или не поступают в кишечник, или не функционируют в нем.

У большинства больных ХП эти механизмы необходимо учитывать при назначении ферментных препаратов с целью коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Следует отметить, что для повышения эффективности ферментной терапии необходимо включать соответствующий комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию моторики, микрофлоры и уровня рН тонкой кишки, а также проходимости панкреатобилиарных путей.

При снижении объема продуцируемых ферментов более чем на 90% возникают клинические признаки экзокринной недостаточности ПЖ: диарея, стеаторея, снижение массы тела. Панкреатическая недостаточность легкой и средней степени тяжести, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. При выраженной панкреатической недостаточности возникает понос от 3 до 6 раз в сутки, кал кашицеобразный, зловонный с жирным блеском. Однако если больная уменьшает прием жирной пищи или принимает панкреатические ферменты, стеаторея в ряде случаев уменьшается и даже может исчезнуть. Значительно реже у больных с ХП наблюдается водянистый понос, возникновение которого обусловлено несколькими механизмами. Главным можно считать нарушение секреции бикарбонатов, что влечет за собой снижение интрадуоденального уровня рН (согласно данным рН-метрии), преципитацию и деконъюгацию желчных кислот, нарушение всасывания жирных кислот и их микробное гидроксильное окисление, что способствует развитию секреторной диареи за счет активации циклическим аденозинмонофосфатом энтероцитов. Определенную роль играет нарушение гидролиза углеводов в результате

дефицита амилазы, что создает соответствующие условия для бактериального расщепления углеводов с образованием осмотически активных компонентов и развитием осмотической диареи, которая может быть обусловлена также сопутствующими заболеваниями.

У многих больных отмечается снижение массы тела, что может быть связано не только с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике (синдром мальассимиляции), но и с ограничением объема принимаемой пищи из-за боли, а в некоторых случаях — с саркопенией (что составляет симптоматику трофологического синдрома).

Дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) наблюдается преимущественно у больных с тяжелой и продолжительной стеатореей. Клинические проявления гиповитаминозов полиморфны: у больных появляется склонность к кровоточивости, ухудшается адаптация зрения к темноте, развивается остеопороз и т.п. У части больных ХП развивается дефицит витамина В<sub>12</sub> из-за нарушения панкреатическими протеазами отщепления последнего от внутреннего фактора Кастла. Однако клинические признаки недостаточности витамина В<sub>12</sub> очень быстро компенсируются при назначении ферментных препаратов и продуктов, богатых этим витамином.

Установлено, что при развитии ХП с длительностью до 3 лет развивается гликемия, от 3 до 5 лет — толерантность к глюкозе. После 5 лет течения ХП в ряде случаев может сформироваться панкреатогенный СД. Значение в патогенезе панкреатогенного СД типа 3с либо СД 2 типа может иметь и трофологическая недостаточность вследствие нарушения взаимодействия между гидролизом нутриентов, их абсорбцией, что вызывает тяжелые последствия в обмене веществ.

Следовательно, рассматривая этиологические и патогенетические вопросы развития экзокринных нарушений при ХП, мы должны оценить, каким образом изменяется связь между экзокринной и эндокринной частями ПЖ, существующая в норме; каким образом центральные и периферические органы внутренней секреции реагируют на другие механизмы развития ХП, количественно и качественно изменяя свою обычную секрецию; как при данном заболевании организм адаптируется к условиям изменчивости внутренней и внешней среды; какую роль играют эндокринные органы в возникновении, прогрессировании и рецидивировании ХП; какое место занимает ПЖ в цепи эндокринной регуляции при ХП в каждой конкретной ситуации.

Кроме перечисленных болевого, диспепсического синдромов, синдрома внешнесекреторной недостаточности, эндокринных нарушений (касающихся в основном углеводного обмена), ХП может сопровождаться аллергическим синдромом. Патогенез заключается в уменьшении степени ферментативной обработки химуса в результате гельминтозной интоксикации и медикаментозных вмешательств, причиной может выступать и пищевая непереносимость. Аллергия усугубляет течение заболевания, провоцирует острые атаки.

Следует помнить и о синдроме воспалительной и ферментной интоксикации, который наблюдается при гиперферментных острых атаках панкреатита и характеризуется общей слабостью, гипотензией, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом и повышением скорости оседания эритроцитов. Параллельно очень часто может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, проявляющийся нарушением сердечного ритма, тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, а также геморрагическим синдромом.

И наконец, синдром сдавливания соседних с ПЖ органов, который чаще всего характерен для отека головки, при кистах и раке ПЖ. При этом возникают желтуха, дуоденостаз или кишечная непроходимость. Редко выявляется спленомегалия (при тромбозе или сдавливании селезеночной вены) и синдром подпеченочной портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и панкреатический асцит).

Результаты объективного исследования имеют большое значение в верификации диагноза на первом этапе диагностического поиска, но часто недооцениваются врачами (значительно чаще врачи полагаются на данные лабораторных и инструментальных методов диагностики).

Имеется достаточно обширная симптоматика, позволяющая заподозрить панкреатит уже при осмотре пациента. Так, при осмотре больных с гиперферментным панкреатитом важно выявить симптомы, связанные с «уклонением» ферментов в кровь, отеком ПЖ и раздражением брюшины. Что касается больных, страдающих гипоферментным панкреатитом, то следует обратить внимание на симптомы атрофии, гиповитаминоза (ангулит, глоссит, сухость кожи) и обменно-дистрофические изменения кожи в проекции ПЖ.

К симптомам, связанным с «уклонением» ферментов в кровь, относят:

- общий цианоз;
- симптом Холстеда (область цианоза на передней брюшной стенке);
- симптом Грея — Турнера (цианоз боковых поверхностей живота);
- симптом Куллена (цианоз в области пупка);
- симптом Мондора (фиолетовые пятна на лице и туловище);
- симптом Лагерлефа (цианоз лица);
- симптом Пользова (покраснение лица с цианотическим оттенком; врачи редко ориентируются на него, хотя встречается он часто);
- жировые некрозы подкожной клетчатки, которые напоминают узловатую эритему (возникают вследствие липаземии);
- симптом Тужилина (симптом «красных капелек», представляющий собой сосудистые аневризмы, не исчезающие при надавливании).

Об отеке ПЖ могут свидетельствовать следующие симптомы:

- субиктеричность или иктеричность кожи и слизистых («ранняя» желтуха), которая уменьшается параллельно с уменьшением болевого синдрома;
- уменьшение давления на солнечное сплетение в локтево-локтевом положении;
- симптом Фитца, указывающий на взбухание эпигастриальной области и возникающий как результат дуоденостаза;
- икота вследствие раздражения диафрагмального нерва.

Симптомы раздражения брюшины (Щеткина — Блюмберга) указывают на панкреонекроз геморрагического характера или на наличие экссудата в сальниковой сумке, а возможно, и в свободной брюшной полости.

Хотелось бы выделить симптом Грота (атрофия подкожной клетчатки в проекции железы), синдром Эдельмана (кахексия, фолликулярный гиперкератоз, истончение кожи, диффузная сероватая пигментация, паралич глазных мышц, вестибулярные расстройства, полиневриты и изменения психики). Эти симптомы свидетельствуют об экзокринной недостаточности ПЖ.

Кроме осмотра, имеют значение метод пальпации передней брюшной стенки, глубокая методическая скользящая пальпация по Образцову — Стражеско. Обычно выявляются болезненность в эпигастриальной области, в проекции ПЖ или в левом подреберье, раздутые кишечные петли, а также ряд болевых точек.

Диагностическое значение имеет пальпация зон Шоффара, М. Губергрица — Скульского, точки Дежардена и А. Губергрица. Болезненность в точке Дежардена и зоне Шоффара указывает на патологию со стороны головки железы, болезненность в точке А. Губергрица и зоне М. Губергрица — Скульского — на поражение тела ПЖ.

Клинико-диагностическое значение имеет и выявление следующих симптомов:

- болезненность в точке Мейо — Робсона, которая может указывать на поражение хвоста ПЖ;
- гиперестезия в зонах Захарина — Геда;
- симптом Кача, указывающий на кожную гиперестезию в зоне иннервации VIII грудного сегмента слева;
- левосторонний френитус-симптом;
- симптом Ниднера, когда при пальпации всей ладонью хорошо определяется пульсация аорты в левом подреберье вследствие давления ПЖ на нее;
- симптом Воскресенского;
- симптом Чухриенко появление боли при толчкообразных движениях снизу вверх кистью руки, поставленной поперек живота ниже пупка;
- симптом Малле — Ги, когда появляется болезненность ниже реберной дуги вдоль внешнего края прямой мышцы живота.

Аускультация может оказаться полезной с целью выявления пареза кишечника при тяжелой панкреатической атаке, а также определения систолического шума в месте проекции чревного ствола, указывающего на возможное наличие хронической ишемической болезни органов пищеварения (в том числе ишемического панкреатита или инфаркта ПЖ) [11].

Диагностика ХП затруднена в связи с тем, что приходится проводить дифференциальный диагноз с большим количеством заболеваний. Так, к примеру, ХП в первую очередь дифференцируют с такими заболеваниями органов пищеварения, как острый панкреатит, острый холецистит, обструкция протоков желчного пузыря, острый аппендицит, дивертикулярный абсцесс, парез желудка, обструкция кишечника, синдром раздраженного кишечника,

Продолжение на стр. 32.



**Т.М. Христич**, д. мед. н., професор, ВГУ «Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича»;  
**Д.А. Гончарюк**, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

# Какие этиологические, патогенетические механизмы и клинические проявления следует учитывать в диагностике хронического панкреатита

Продолжение. Начало на стр. 29.

мальабсорбция другой этиологии, болезнь Крона, пептическая язва, неспецифический язвенный колит.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с ИБС, особенно абдоминальной формой инфаркта миокарда, острой ишемией или инфарктом тонкого кишечника, воспалением аневризмы брюшной аорты, тромбозом мезентериальных сосудов.

У женщин обязательно проводится дифференциальный диагноз с заболеваниями половой системы: с острым сальпингитом (воспаление маточных труб), внематочной беременностью, эндометриозом, кистой яичника, раком яичника.

Не следует забывать, что грудная радикулопатия и мочекаменная болезнь (особенно у мужчин) искажают клиническую картину ХП.

В целях своевременной и правильной диагностики не следует забывать о социально-психологической дезадаптации больных, проявляющейся тревожными состояниями, депрессией, ипохондрическим синдромом, маскирующим клинику основного заболевания, особенно начальных его проявлений. Социальный статус играет значительную роль у пожилых пациентов. Это может быть связано с выходом на пенсию, утратой близких и друзей, ограничением возможности общения, трудностями самообслуживания, а также с различными психопатологическими синдромами позднего возраста, такими как агитация, тревога, депрессия, мания, бред, нарушение когнитивных функций. Однако эти расстройства встречаются также в молодом и зрелом возрасте.

Важно обращать внимание на состояние психологического статуса пациентов, поскольку любая болезнь — это хронический стресс (дистресс). Часто у пациентов

отмечается подавленное настроение, в этот момент они могут испытывать чувство тоски, неполноценности (депрессия), тревоги и безысходности, что провоцирует соматические заболевания и утяжеляет их течение. Поэтому при наличии признаков депрессивно-ипохондрического синдрома (склонность к депрессивным реакциям, плохое настроение, пессимизм, раздражительность, сужение зоны жизненного контроля, погружение в болезнь, требовательность к лечению, капризность, снижение реакции на внутренние раздражители) необходима консультация специалиста.

Значение имеет депрессивная триада. Ее клиническими симптомами считаются пониженное усталое расположение духа (гипотимия) — от чувства печали до глубокой подавленности, иногда гнетущей; безысходная тоска; замедленное мышление, которое характеризуется жалобами на резкое снижение памяти, трудность сосредоточения, обедненность ассоциаций. Заторможенность движений проявляется тихой речью, скорбной или застывшей мимикой, отсутствием стремления к деятельности. Имеется интересная гендерная особенность: если депрессивная триада часто встречается у женщин различного возраста, то пессимизм и раздражительность, чувство неудовлетворенности и требовательность с капризностью и желчностью чаще характеризуют поведение мужчин. Достаточно эффективным средством является физическая активность, наблюдение и контакт со специалистом.

Таким образом, первичный этап диагностического поиска дает возможность врачу предположить наличие у больного ХП, определить преобладающие синдромы и симптомы, свидетельствующие о гиперферментном, гипоферментном панкреатите, наличие экзо-, эндокринной,

трофологической недостаточности, синдрома сдавливания соседних органов и синдрома социально-психологической дезадаптации (в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста). Все это дает возможность сформировать принципиальные подходы к дальнейшей врачебной тактике, в том числе верификации диагноза, прогнозу и лечению, что свидетельствует о значимости детального опроса (включая анамнестические данные) и тщательно проведенных объективных методов исследования не только в практике врачей первичного звена, но и во врачебной практике в целом.

## Література

1. Христич Т.М. Метаболічний синдром: які механізми задіяні у процесах порушення вуглеводного та ліпідного обміну / Т.М. Христич // Сучасна гастроентерологія. — 2017. — № 2 (94). — С. 126-132.
2. Гріднев А.Е. Лекарственный панкреатит / А.Е. Гріднев, Л.В. Богун // Ліки України. — 2011. — № 7 (153). — С. 56-60.
3. Тодоріко Л.Д. Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів // Вестник клуба панкреатологов. — 2017. — № 2 (35). — С. 49-52.
4. Пархоменко Л.К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л.К. Пархоменко, А.В. Рылова, Е.А. Будрейко // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. — 2011. — С. 132-140.
5. Христич Т.М. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит / Т.М. Христич, Д.О. Гончарюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2018. — № 3 (35). — С. 20-27. doi 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221.
6. Kiral F. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats exposed to cigarette smoke / F. Kiral, P.A. Ulutas, U.R. Fidanci // Ankara Univ Vet Fac Derg. — 2008. — P. 145-148.
7. Гончарюк Д.О. Індекс деформальності еритроцитів та відносна в'язкість еритроцитарної суспензії у хворих на хронічний панкреатит за супутньої серцевої недостатності / Д.О. Гончарюк, О.Я. Дорундяк // Хист. — 2011. — Вип. 13. — С. 61.
8. Гончарюк Д.О. Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця / Д.О. Гончарюк // Вестник клуба панкреатологов. — 2018. — № 2 (39). — С. 36-40.
9. Христич Т.М. Питання, що визначають тактику та стратегію лікаря при веденні хворого на хронічний панкреатит / Т.М. Христич // Здоров'я України. — 2019. — № 17 (462), вересень 2019 р. — С. 54-56.
10. Христич Т.М. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію // Т.М. Христич, Т.Г. Темерівська, Д.О. Гончарюк // Навчально-методичний посібник. — Чернівці, 2018. — 172 с.
11. Христич Т.М. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції: монографія. — Чернівці, 2017. — 248 с.



# Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:.....

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

Підпис.....

# Здоров'я України

## Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер

«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.....

2.....

3.....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера

«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

На яку тему?.....

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



# Неалкогольний стеатогепатит як фактор ризику розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця

**Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є хронічним захворюванням печінки, що характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці та діагностується за наявності стеатозу більш ніж 5% гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження чи на тлі протонної щільності жирової фракції понад 5,6% за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії (European Association for the Study of the Liver, 2016).**

Відповідно до сучасних уявлень виокремлюють дві морфологічні форми НАЖХП, яким притаманні різний клінічний перебіг, ризик ускладнень і прогноз: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ; С.Д. Подымова, 2005; 2018; European Association for the Study of the Liver, 2016). Показники захворюваності на НАЖХП безпосередньо залежать від зростання кількості осіб із надлишковою масою тіла й ожирінням. Розповсюдженість надлишкової маси тіла (індекс маси тіла (ІМТ)  $>25 \text{ кг/м}^2$ ) в економічно розвинених країнах сягає 62,5% серед дорослого населення, а ожиріння (ІМТ  $>35 \text{ кг/м}^2$ ) – 30,5% (Т.М. Христич, 2017). Чітка тенденція до збільшення маси тіла населення зумовлена вживанням висококалорійної їжі та низькою фізичною активністю. В економічно розвинених країнах стеатоз і НАСГ належать до найчастіших хронічних захворювань печінки (І.М. Скрипник, 2013).

Розповсюдженість НАЖХП у країнах Європи становить 20–40% дорослого населення (Г.Д. Фадеєнко та ін., 2019). Крім того, у 25% пацієнтів із НАЖХП розвивається НАСГ, серед яких у 25% формується цироз печінки (Ю.М. Степанов, О.Ю. Завгородня, 2020).

НАЖХП розглядають як компонент метаболічного синдрому, а також це захворювання асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією (Ю.М. Степанов, О.Ю. Завгородня, 2020; Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, 2014).

Складність діагностики НАЖХП полягає у відсутності специфічної клінічної симптоматики, тому найчастіше це захворювання виявляється випадково під час лабораторно-інструментального дослідження. На момент установлення діагнозу НАЖХП спостерігаються значні патогістологічні зміни у структурі печінки з високим ризиком фібротизації та формування цирозу (Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушенко, 2014; С.Д. Бурне, G. Targher, 2014).

Важливим питанням залишається вдосконалення ранньої діагностики НАЖХП, яка значно ускладнюється відсутністю характерної клінічної симптоматики (І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, О.В. Щербак, 2017).

У процесі дослідження важливо виключити інші причини ураження печінки, в тому числі вірусні гепатити В та С, аутоімунний гепатит, алкогольну хворобу печінки, її медикаментозно-індуковані ураження. Враховуючи схожість морфологічних змін НАЖХП і алкогольної хвороби печінки, необхідно звернути увагу на вживання алкоголю в анамнезі (А.С. Свінціцький та ін., 2016). Хворі зі стеатозом печінки та НАСГ зазвичай мають неспецифічні скарги: підвищена втомлюваність, слабкість, ниючий біль у ділянці правого підбер'я без чіткого зв'язку з прийомом їжі (Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова, 2011; Е.В. Колесникова, Е.Г. Куриная, 2012). Здебільшого в анамнезі відсутні дані про перенесені захворювання печінки. Особливою рисою НАЖХП (на відміну від інших хронічних дифузних захворювань печінки) є відсутність шкірного свербіжу, жовтяниці та шкірних «печінкових знаків». У 50–75% хворих виявляють гепатомегалію. Під час лабораторного обстеження у хворих на НАСГ відзначається синдром цитолізу, для якого характерне ушкодження мембран гепатоцитів (а також їхніх органел) із підвищенням активності печінкових трансаміназ (переважно аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові до 2–3 норм). Окрім того, іноді спостерігається підвищення активності лужної фосфатази у крові у 2–3 рази відносно показників норми (Н.И. Швець, И.Н. Скрыпник, Т.М. Бенца, 2007; О.В. Щербак, Г.С. Маслова, 2017). Для НАСГ характерний вищий рівень активності АлАТ,

аніж аспартатамінотрансферази, на відміну від алкогольного ураження печінки (В.Б. Ягмур, 2013).

Паралельно для НАЖХП слід урахувати наявність дисліпідемії, що характеризується діагностично значущими відхиленнями в ліпідограмі у вигляді підвищення рівня холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ), а також зниження рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) за одночасної жирової інфільтрації печінки (N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, C.S. Mantzoros, 2016). НАЖХП потребує проведення диференційної діагностики з гемохроматозом, вірусними гепатитами, аутоімунними захворюваннями печінки, медикаментозно-індукованими ураженнями печінки (А.С. Свінціцький, Г.А. Соловйова, 2016).

Характерною ультразвуковою ознакою НАЖХП є дифузне підсилення ехогенності тканин печінки, а за даними комп'ютерної томографії (в разі стеатозу та стеатогепатиту) відзначається рівномірне зниження щільності структури печінки. Проте слід урахувати, що діагностично значущі візуальні зміни тканини печінки спостерігаються за накопичення жиру більш ніж в 1/3 гепатоцитів (R. Pourp, 2015). Тривалий час золотим стандартом у діагностиці НАСГ вважали пункційну біопсію печінки, перевагою якої є діагностика жирового гепатозу на початкових стадіях розвитку (О.М. Драпкина, В.Т. Івашкин, 2011). Важливо, що застосування клінічних, лабораторних та ультразвукових методів дослідження дає змогу правильно встановити діагноз лише в 55–87% випадків. Окрім того, лише за допомогою патогістологічного дослідження біоптатів печінки можна остаточно підтвердити діагноз НАЖХП, визначити стадію захворювання, оцінити прогноз і виключити інші хронічні дифузні захворювання печінки (Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушенко, 2014).

НАСГ часто асоціюється з атерогенною дисліпідемією (АД) та ішемічною хворобою серця (ІХС; А. Brea, J. Puzo, 2012). Важливою клінічною проблемою залишається зменшення вікового цензу осіб з АД та ІХС, причиною якого часто є НАСГ (І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, О.В. Щербак, 2017).

Згідно з результатами проспективного дослідження Seven Countries Studies, середня щорічна захворюваність на стенокардію серед чоловіків віком 40–59 років становила в Японії, Греції та Хорватії – 0,1%, в Італії, Сербії, Нідерландах і США – 0,2–0,4%, у Фінляндії – 0,6–1,1%. У Фремінгемському дослідженні проводили оцінку захворюваності на ІХС залежно від статі та вікової групи пацієнтів. Так, у чоловіків максимальний рівень захворюваності на ІХС спостерігався у віці 55–64 роки зі зменшенням показника в пацієнтів старшої вікової групи – 65–74 роки, що може бути пов'язано з високою летальністю на тлі гострих кардіоваскулярних подій у хворих старшої вікової групи. Дещо відмінна картина спостерігалася в осіб жіночої статі, а саме рівень захворюваності на стенокардію зростав у віці 55–64 роки (тобто в період клімаксу) та не змінювався у віковому діапазоні 65–74 роки. Отже, в чоловіків відзначалася реалізація кардіоваскулярного ризику під впливом додаткових тригерних факторів (В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2013).

Основними причинами смерті від ІХС у Європі та США є інфаркт міокарда (ІМ) й раптова коронарна смерть. Найвищий приріст частоти випадків ІХС у молодшому віці припадає на розвиток гострих коронарних подій, а саме ІМ та раптової смерті. За даними офіційної статистики, питома вага всіх померлих від ІМ становить 10–12% у розвинених країнах світу та 22,5% – в Україні (О.В. Колесникова, О.Я. Бабак та співавт., 2013). Щороку



І.М. Скрипник

від ІХС в Україні помирають близько 350 тис. осіб. Частка захворювань системи кровообігу в загальній структурі поширеності хвороб та захворюваності сягає серед дорослого населення 34,4 та 27,5% відповідно. За зверненнями у 2013 р. зареєстровано понад 9 млн пацієнтів з ІХС, із них зі стенокардією – 35,5% осіб. За період 2009–2013 рр. поширеність ІХС серед дорослих збільшилася на 356 тис. осіб (+5,2%), а захворюваність зменшилася майже на 30 тис. осіб (–4,0%). Частка працездатного населення у структурі поширеності хвороб та захворюваності всіх дорослих становить 28,9 та 43,9% відповідно (В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2014).

Ураховуючи спільні патогенетичні механізми розвитку НАЖХП і АД, залишається важливим питання первинності уражень печінки (І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, О.В. Щербак, 2017). Порушення обміну ліпідів спричиняє каскад метаболічних розладів із розвитком вторинних системних уражень органів-мішеней, у тому числі печінки (Е.В. Колесникова, 2014). Водночас саме гепатоцити беруть участь у підтримці ліпідного гомеостазу. Зміни функціональних можливостей печінки можуть спричинити потенціювання дисліпідемічних порушень, а отже, й розвиток ІХС та її ускладнень (М.М. Долженко, 2007).

Загальновізнано, що АД – це комбінація підвищення ТГ і низької концентрації ХС ЛПВЩ у поєднанні з підвищенням апопротеїнів В, малих щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і дрібних частинок ЛПВЩ (I. Zeb et al., 2016). Атеросклероз характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними та проліферативними процесами, що зумовлюють погіршення кровотоку за рахунок зменшення просвіту чи атеротромбозу (V. Lubrano, S. Balzan, 2015). Пусковим моментом у розвитку атеросклеротичного ураження є вплив факторів ризику, до яких належать куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, ожиріння, мала фізична активність, зловживання висококалорійною їжею, внаслідок чого ініціюється порушення цілісності ендотелію, котрий втрачає свою бар'єрну функцію. Саме це лежить в основі сучасної моделі атеросклерозу – «відповідь на ушкодження». Згідно з цією теорією, розвиток атеросклеротичного ураження має декілька етапів: дисфункція й ушкодження ендотелію; відповідь ендотелію з продукцією молекул адгезії клітин; адгезія та діapedез моноцитів і Т-лімфоцитів; поглинання моноцитами окислених ЛПНЩ із формуванням пінистих клітин; міграція в інтиму гладеньком'язових клітин, їх подальша проліферація з формуванням покривки (И.В. Бабушкина, А.С. Сергеева, 2015).

Порушення функції ендотелію, зумовлене впливом різних факторів ризику, характеризується змінами синтезу й активності біологічно активних сполук, які утворюються у внутрішній оболонці артерій, із переважанням

Продовження на стор. 34.



# Неалкогольний стеатогепатит як фактор ризику розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця

Продовження. Початок на стор. 33.

дії вазоконстрикторів, проагрегантів, ініціацією запалення й апоптозу, а також спотвореною відповіддю на фізіологічні стимули (Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх, 2014).

Провідну роль в ініціації та розвитку атеросклерозу мають ЛПНЩ, які містять найбільшу кількість ХС і здійснюють транспорт із крові в периферичні клітини, тому ЛПНЩ розглядають як найбільш атерогенний клас. Окрім того, за рівнем ЛПНЩ у крові визначають ризик розвитку атеросклерозу й оцінюють ефективність гіполіпідемічної терапії (N. Stone et al., 2014).

Зворотний транспорт ХС із периферичних тканин забезпечується ЛПВЩ, що дає змогу вважати цей клас ліпопротеїнів (ЛП) антиатерогенним. Зниження вмісту ЛПВЩ є фактором ризику атеросклерозу. Саме тому для об'єктивної оцінки характеру та ступеня порушення ліпідного обміну необхідно визначати рівень ЛПНЩ та ЛПВЩ, а також їх співвідношення (М.И. Лутай, И.П. Голикова, 2015).

Крім кількісних порушень ліпідного обміну, велике значення мають якісні зміни ЛП (насамперед ЛПНЩ). Характерними ознаками модифікації ЛПНЩ є зміни їх щільності, зростання електронегативності й електрофоретичної рухливості, деградація й модифікація білка, утворення продуктів пероксидації ліпідів, а також їх висока цитотоксичність. Ці якісні порушення кількості ЛПНЩ сприяють збільшенню їх атерогенності через участь практично в усіх ланках атеросклеротичного процесу (О.М. Драпкина, Ю.С. Драпкина, 2014).

Участь модифікованих ЛП в атеросклеротичному процесі зумовлена хемоатрактними властивостями змінених ЛПНЩ щодо моноцитів, які накопичуються в стінці судин (із подальшим пригніченням їх рухливості) та перетворюються на макрофаги. Останні захоплюють окислені ЛП з утворенням пінистих клітин, що надалі конвертуються в ліпідні смужки. Крім того, окислені ЛПНЩ чинять негативний вплив на функцію ендотелію, пригнічуючи синтез сполук, які мають протекторні властивості, з одночасним зростанням синтезу вазоконстрикторів і проагрегантів (Г.Д. Фадеєнко і др., 2015).

Подальший етап атерогенезу — формування ліпідних смужок, морфологічним субстратом яких є накопичення пінистих клітин, колагенових, еластичних волокон і протеогліканів. Утворення ліпідної смужки розглядається як фізіологічний процес і може мати зворотний розвиток, але за умови впливу фактора ризику процес прогресує та трансформується в наступну стадію (Л.В. Журавлева, Н.А. Лопина, 2016).

За несприятливого перебігу ліпідні смужки стають основою для формування передатероми чи проміжного ушкодження. У цей період спостерігається швидкий ріст ліпідного ядра (за рахунок переважання надходження ліпідів над їх виведенням і апоптозом моноцитів). Відзначається активація всіх ланок атерогенезу: підвищення надходження ЛПНЩ, посилення дисфункції ендотелію, виражений запальний процес, активація протеолізу. Як відомо, атеросклеротична бляшка не завжди росте в просвіті судини; близько в 40% випадків розвиток бляшки відбувається назовні, не зумовлюючи звуження просвіту та порушення кровотоку, але за формування атеротромбозу є причиною розвитку ускладнень. Подальший етап атерогенезу — формування фіброатероми чи фіброзної бляшки. При формуванні фіброзної бляшки спостерігаються зменшення ліпідного ядра, потовщення покриття за рахунок міграції та проліферації гладеньком'язових клітин, що й становить морфологічну основу стенокардії напруження, а значно рідше — ІМ (Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх, 2014). Останній етап процесу атеросклерозу — стадія кальцинозу. Раніше вважалося, що саме цей етап є кінцевою стадією та сполучений із розвитком ускладнень, але частіше розвивається на етапі атероми (Н.Г. Вірстюк, І.І. Вакалюк, 2017).

Саме порушення метаболізму ліпідів та АД можна вважати першим і найважливішим етапом розвитку

атеросклерозу, а отже, й ІХС. Ретельне вивчення факторів, які впливають на ліпідний обмін, спричиняють прогресування атеросклеротичних процесів, має вагоме значення з огляду на розроблення засобів первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій.

Складним багатфакторним залишається питання формування жирової інфільтрації печінки на тлі ІХС, адже, з одного боку, ожиріння, порушення ліпідного обміну з формуванням АД є факторами ризику розвитку та прогресування ІХС, з іншого — саме надлишкова маса тіла й порушення метаболізму ліпідів спричиняють жирову інфільтрацію печінки, а отже, її функціональні зміни, в тому числі щодо участі гепатоцитів у ліпідному обміні (О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Сытник, 2013). Метаболічні порушення на тлі АД зумовлюють низку біохімічних реакцій, у результаті яких відбувається вторинне ураження органів-мішеней, у тому числі печінки. Остання бере вагому участь у всіх етапах ліпідного обміну — від перетравлення до проміжного метаболізму (О.В. Щербак, Г.С. Маслова, 2016).

Залежно від шляху надходження в кров умовно виокремлюють два шляхи метаболізму ліпідів: екзогенний та ендогенний. Ліпіди, що потрапляють в організм людини екзогенним шляхом, на 95% представлені ТГ і до 5% — фосфоліпідами, вільними жирними кислотами (ВЖК), ХС і жиророзчинними вітамінами. Ендогенний шлях надходження ліпідів у кров полягає в синтезі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) клітинами печінки з ТГ і ХС (Ф.Е. Шадрічев, Н.Н. Григор'єва, 2012). ЛПДНЩ циркулюють у крові доти, доки ТГ, які містяться в них, не надійдуть до периферичних тканин. Залишки ЛПДНЩ із плином крові надходять у печінку, де захоплюються гепатоцитами та використовуються. У результаті від'єднання ТГ утворюються ЛПНЩ, які переносять ХС у периферичні тканини. Вивільнений ХС бере участь у синтезі мембран і метаболізмі клітин, унаслідок чого неетерифікований ХС вивільняється в плазму, де зв'язується з ЛПВЩ (N. Stone et al., 2014). Складні ефіри ХС ЛПВЩ перетворюються на ЛПДНЩ, згодом утворюють цикл, унаслідок якого ЛПНЩ постачають ХС у клітини організму. У свою чергу, з позапечінкових ділянок ХС надходить за допомогою ЛПВЩ. Отже, печінка є одним із головних джерел ендогенного синтезу ХС. Саме 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктаза — головний фермент, який впливає на синтез ХС, а призначення статинів зумовлене безпосередньою дією на пригнічення її активності (О.В. Щербак, 2016). Лише невелика кількість ХС потрапляє в кров, а більша частина трансформується в жирні кислоти (ЖК) і разом із жовчю надходить у просвіт тонкої кишки. У нижніх відділах кишечника близько 97% ЖК абсорбується й повертається до печінки. Абсорбція ЖК у просвіті кишечника є основним механізмом дії секвестрантів ЖК — холестераміну та колестиполу. Потреба печінки в ХС достатньо задовольняється за рахунок його надходження з крові та синтезу гепатоцитами (Ф.Е. Шадрічев, Н.Н. Григор'єва, 2012). Унаслідок нестачі ХС, яка може бути спровокована прийомом статинів, гепатоцити стимулюють синтез специфічних рецепторів до апопротеїнів В та Е, що розташовані на їхній клітинній мембрані, розпізнають і захоплюють ЛПНЩ. Саме вони є основним класом, який містить ХС. Активація вищезазначених рецепторів — головний регуляторний механізм зниження рівня ХС у плазмі крові. Залежно від зменшення ТГ у складі ЛП і збільшення в їх складі білків збільшується щільність часточок і зменшується їхній розмір (Ф.Е. Шадрічев, Н.Н. Григор'єва, 2012).

На тлі ожиріння відбувається збільшення концентрації атерогенних ліпідів, котрі з плином крові надходять у печінку, звідки мають бути виведені за допомогою ЛПВЩ. Саме тривалий перебіг АД може спричиняти формування та прогресування стеатозу печінки з подальшим порушенням її функції (Н.К. Min et al., 2012).

За ожиріння (особливо вісцерального) до кров'яного руслу надходить надмірна кількість ВЖК, які стимулюють адипоцити жирової тканини, їх вивільнення додатково стимулюється ліполітичним ефектом надлишку інсуліну (A. Lonardo et al., 2017). Потрапивши до портальної системи печінки, ВЖК використовуються нею як енергосубстрат для синтезу ТГ. Депонування ТГ у печінці (особливо за умови зниження швидкості β-окиснення ВЖК) зумовлює стеатоз, що є «першим поштовхом» у патогенезі НАСГ (S. Zelber-Sagi et al., 2012). В основі «другого поштовху» лежить оксидативний стрес. ВЖК, які переважно перебувають у мітохондріях, порушують процеси окислювального фосфорилування, спричиняють зниження продукції аденозилтрифосфornoї кислоти в дихальному ланцюзі з підвищенням утворення активних форм кисню, що мають пряму пошкоджувальну дію на біологічні мембрани гепатоцитів, з їх наступним ураженням і розвитком фіброзу (J.Z. Zhu et al., 2016). До того ж, оксидативний стрес призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, котра супроводжується активацією симпатичної нервової системи, а отже, посилюється надлишкове утворення вільних радикалів (Г.Д. Фадеєнко, Е.В. Колесникова, 2013). Виснаження антиоксидантної системи, зумовлене гіперпродукцією вільних радикалів, спричиняє порушення адаптаційних механізмів, нерегульоване перекисне окислення ліпідів із підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 й інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини, трансформувальний фактор росту-β. Крім того, ключову роль у розвитку стеатогепатиту має система цитохрому P450 (О.Ю. Філіппова, 2013; Т.Н. Амбросова, 2013).

Саме тривалий оксидативний стрес зумовлює патоморфологічні зміни структурних елементів печінки. Агресивні вільні радикали, прозапальні цитокіни сприяють трансформації клітин Іто у фібробласти з розвитком і прогресуванням фіброзу печінки (Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушенко, 2014). Вільні радикали з'являються в електронно-транспортному ланцюзі мітохондрій, цитоплазмі за рахунок взаємодії ксантину й альдегідоксидази в ендоплазматичному ретикулумі за участю цитохромів CYP2E1 і CYP4A. Регуляція максимального рівня CYP2E1 залежить від уживання алкоголю, голодування, наявності цукрового діабету, ожиріння й інсулінорезистентності (А.Я. Кравченко, Ю.М. Черняева, 2013).

Додатковим патогенетичним механізмом розвитку жирової інфільтрації печінки є порушення мікробіоценозу кишечника. За синдрому надмірного бактеріального росту в кишечнику порушуються процеси ферментативного гідролізу білків і синтезу вітамінів, спричиняючи дефіцит білків, ферментів і коферментів, які беруть участь у синтезі ЛПДНЩ, а отже, жир не виводиться з гепатоцита, а накопичується в печінці (K. Law, E. Brunt, 2010; Z. Wang, E. Klipfell, 2011). Хронічний ендогенний дефіцит ЖК у клітинах зумовлює зміну жирнокислотного складу фосфоліпідів і фізико-хімічних властивостей плазматичних мембран клітин, спричиняючи зниження активності Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази, чутливості до інсуліну та порушення толерантності до глюкози. При зниженні резистентності кишкового бар'єра в портальну систему печінки надходять бактерії, а також їхні токсини, зумовлюючи розвиток запалення й некроз гепатоцитів (M. Machado, H. Cortez-Pinto, 2012).

**Отже, НАЖХП та ІХС мають спільні патогенетичні механізми, що може призводити до взаємного обтяження перебігу цих захворювань. З одного боку, атеросклеротичні зміни судин спричиняють вторинні порушення функціонування печінки, з іншого — саме уражений жировою інфільтрацією гепатоцит не виконує належної ролі в метаболізмі ліпідів, що можна вважати фактором ризику прогресування ІХС.**



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

## Ми у соцмережах:



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



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



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

