Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України — Видавничий дім

№ 1 (51)
лютий 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635

Гастроентерологія
Гепатологія
Колопроктологія

Член-кореспондент НАМН України
Наталія Харченко

Здорове харчування та дієтотерапія: медичний аспект

Читайте на сторінці **6**

Доктор медичних наук, професор
Марина Щербиніна

Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення

Читайте на сторінці **12**

Доктор медичних наук, професор
Олена Губська

Обережно – глютен! Що необхідно знати про целіакію?

Читайте на сторінці **18**

Доктор медичних наук, професор
Олександр Федів

Overlap-синдром у функціональній гастроентерології

Читайте на сторінці **23**

Доктор медичних наук, професор
Андрій Дорофєєв

Пробіотики: сучасні досягнення та виклики

Читайте на сторінці **30**

ГЕПАМЕТІОН®
ademetionine

ПРОГНОЗОВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

Адеметіонін:

- Є ключовою ланкою в реакціях детоксикації в печінці[1]
- Стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів[1]
- Має антиоксидантну дію[1]

Лікарський засіб Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін`єкцій
Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: діюча речовина: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфонат у перерахуванні на адеметіонін катіон — 400 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізин, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. Депресивні синдроми. **Протипоказання.** Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B_{12}). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально. Ліофілізований порошок необхідно розчиняти в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій. Невикористану частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання. З боку шкіри і підшкірної клітковини: гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема). З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія, м'язові судоми. *Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.*

Дієтична добавка Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні
Склад: 1 таблетка містить: активну речовину: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфонат 380 mg (мг) [в перерахунку на адеметіонін катіон — 200 mg (мг)]; допоміжні речовини: наповнювач: сорбіт (D-сорбіт); розпушувачі: целюлоза мікрокристалічна, полівінілпіролідон (кросповідон); стабілізатори: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; підсолоджувач: сахарин; ароматизатор: «Грейпфрут». **Форма випуску:** таблетки сублінгвальні № 10 в блістері, по 2 блістери в пачці з картону. **Рекомендації щодо застосування.** За рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело амінокислоти адеметіоніну з метою загального зміцнення організму, усунення дефіциту та покращення синтезу ендогенного S-аденозил-L-метіоніну в організмі, поліпшення білкового та ліпідного обміну. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 таблетці 2 рази на добу за 30–60 хвилин до прийому їжі. Таблетки вживати сублінгвально, поклавши таблетку під язик і повільно розсмоктуючи протягом 15–20 хвилин до повного її розчинення. Курс споживання — 30 діб. У разі необхідності курс можна повторити. **Протипоказання:** індивідуальна підвищена чутливість до складових компонентів; біполярний психоз; вік до 18 років, вагітність та період лактації. **Добавка дієтична. Не є лікарським засобом.**

1. Н.В. Харченко. Адеметіонін та його роль в антиоксидантному захисті при хронічних дифузних захворюваннях печінки. — Здоров'я України, тематичний № 2, травень 2014.

Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій та тексті маркування до дієтичної добавки Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. РП №UA/15978/01/01 від 12.05.17 р. до 12.05.2022 р. ТУ У 10.8-00480862-006:2018. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 12.02.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Пангрол® 25000

Порошок з підшлункових залоз свиней

Пангролу ферменти – для травлення вагомі аргументи

- Сучасний поліферментний препарат
- Зручна лікарська форма
- Містить свинячий панкреатин
- Для пацієнтів із екзокринною недостатністю підшлункової залози

БЕЗ ЖОВЧІ

UA-Pangrol_01-2018-V1-press. Затверджено 26.04.2018.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Склад лікарського засобу: Пангрол® 25000 має ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., амілолітичну активність 22500 ОД Є.Ф., протеолітичну активність 1250 ОД Є.Ф. **Лікарська форма.** Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та інші. **Побічні ефекти.** біль у животі, нудота, діарея та інші.
Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Представництво – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89.
Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед використанням обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату від 08.11.2017 № 1389 № UA/6763/01/02 Пангрол® 25000 та проконсультуйтесь з лікарем.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

І.В. Маєв, Т.В. Бідеєва, Ю.О. Кучерявий, Д.М. Андреєв, ФДБЗЗ ВО «Московський державний медико-стоматологічний університет ім. А.І. Євдокимова»;
А.О. Буєверов, ФДБЗЗ ВО «Перший Московський державний медичний університет ім. І.М. Сєченова», РФ

Фармакотерапія хронічного панкреатиту з позицій сучасних клінічних рекомендацій

Хронічний панкреатит (ХП) – це прогресуюче запальне захворювання, що призводить до структурних і фіброзних змін підшлункової залози (ПЗ), порушення її ендокринної та екзокринної функцій. Об'єктивна епідеміологічна структура ХП невизначена внаслідок складності ранньої діагностики та особливостей клінічного перебігу цього захворювання. Однак у сучасній літературі вказується на зростання захворюваності та поширеності ХП. Так, у ході дослідження, проведеного клінікою Мейо, було виявлено збільшення захворюваності з 2,94 на 100 тис. населення в 1977-1986 рр. до 4,35 на 100 тис. в 1997-2006 рр. Вважається, що ця тенденція пов'язана зі збільшенням споживання алкоголю, часто низької якості, зниженням якості харчування і рівня життя.

Зазвичай ХП розвивається у пацієнтів середнього віку; у розвинених країнах відмічено зниження віку моменту встановлення діагнозу з 50 до 39 років, серед тих, хто захворів, на 30% збільшилася частка жінок.

Смертність при ХП становить майже 50% протягом 20-25 років після постановки діагнозу через інфекційні ускладнення, нутритивну недостатність, ускладнення рецидивів панкреатиту. Крім того, вважається, що саме ХП детермінує розвиток раку ПЗ і збільшує ризик його появи як мінімум у 13,3 раза. У пацієнтів із ХП і діабетом ризик розвитку раку ПЗ підвищений у 33 рази.

До основних ускладнень ХП відносять екзокринну і ендокринну недостатність. Екзокринна недостатність може супроводжуватися прогресуванням захворювання, клінічно проявляється втратою маси тіла, мальабсорбцією, стеатореєю. Ендокринна недостатність виникає вторинно і пов'язана з руйнуванням клітин острівців Лангерганса; зрештою, вона може призвести до розвитку цукрового діабету. Іще одним ускладненням ХП є псевдокісти, 39% яких у хворих можуть спонтанно резорбуватися. Досить великі псевдокісти можуть бути причиною інтенсивного болю, компресії судин, кровотечі, екстракорпорального стенозу дванадцятипалої кишки або холедоха.

Особливостям лікування пацієнтів із ХП було присвячено велику кількість клінічних досліджень різного дизайну, проведених за останні кілька років. Основні результати цих робіт були проаналізовані та систематизовані профільними медичними асоціаціями, що займаються проблемою ХП. Ці дані лягли в основу розробки й оновлення практичних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ХП. У цій статті відображені основні положення, що стосуються фармакотерапії ХП, з позицій останніх російських і пан'європейських клінічних рекомендацій.

Фармакотерапія

Цілями лікування ХП є купірування болю, корекція ендокринної та екзокринної панкреатичної недостатності, корекція трофічного статусу, поліпшення якості життя, попередження розвитку ускладнень захворювання. При цьому головними завданнями фармакотерапії ХП можна назвати зменшення або купірування абдомінального болю і запобігання або компенсацію функціональної панкреатичної недостатності.

Купірування болю

Біль у животі є найбільш частим і стійким симптомом у пацієнтів із ХП, тому більшість методів лікування спрямовані на полегшення абдомінального болю. Результати останніх досліджень показують, що виникненню рецидивуючого болю сприяють прогресуючий розвиток фіброзу і втрата функціонуючої тканини ПЗ, а також порушення протокової секреції поряд з хронічним запаленням із залученням внутрішньопанкреатичних нервових закінчень і розвитком болю нейропатичного типу.

Традиційне знеболювання починається зі зміни способу життя. У більшості випадків припинення зловживання алкоголем і куріння може запобігти прогресуванню захворювання та забезпечити полегшення болю.

Згідно з рекомендаціями при інтенсивному болю показано періодичне або курсове призначення ненаркотичних аналгетиків (парацетамолу або нестероїдних протизапальних засобів – НПЗЗ), при неефективності слід віддавати перевагу трамадолу. Препарати слід приймати за 30 хв до їди для мінімізації посилення болю після прийому їжі. Трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, також можуть бути використані для зменшення нейропатичного болю. Останнім часом для зменшення болю часто застосовується прегабалін.

Відомо, що у пацієнтів із ХП зниження секреції панкреатичних ферментів при зовнішньосекреторній недостатності може призводити до гіперстимуляції ПЗ високими дозами холецистокініну в плазмі крові, а отже, до абдомінального болю. Таким чином, застосування поліферментних препаратів із високою протеолітичною здатністю може бути виправданим для зменшення панкреатичного болю. При цьому використання некапсульованих ензимів вважається малоефективним і реєстрований ефект від їх застосування може бути віднесений до плацебо. Хоча метааналіз, проведений у 1997 році, не виявив значної переваги замісної ферментної терапії (ЗФТ) щодо полегшення болю, проте ЗФТ показана пацієнтам із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗНПЗ) і стеатореєю.

Іще один метод пригнічення секреції ПЗ – застосування соматостатину і його синтетичного пролонгованого аналога, октреотиду. Незважаючи на оптимістичні результати застосування октреотиду у хворих на больові форми ХП, на цей час його не рекомендують для лікування хронічного болю через істотне збільшення кількості побічних ефектів при тривалому його застосуванні, а також можливого посилення мальдигестії за рахунок різкого зниження виділення панкреатичних ферментів, розвитку парезу кишечнику і підвищення ризику каменеутворення в жовчному міхурі.

Антиоксидантна терапія вважається ще одним потенційним методом лікування болю у пацієнтів із ХП.

J.M. Braganza припустив, що одним із механізмів розвитку ХП і персистування абдомінального болю є оксидативний стрес, який призводить до пошкодження ацинарних клітин ПЗ. Сучасні дані свідчать про те, що зниження рівня антиоксидантів у пацієнтів із ХП може бути пов'язане з дефіцитом харчування, ситофобією та мальабсорбцією відповідно. Нещодавній метааналіз показав зменшення вираженості абдомінального болю на тлі прийому антиоксидантів, що складаються з органічного селену, аскорбінової кислоти, бета-каротину, альфа-токоферолу і метіоніну.

Як раніше було зазначено, абдомінальний біль може бути зумовлений секреторною напругою в ПЗ, збільшенням у ній обсягу панкреатичного соку і високою концентрацією ферментів. У зв'язку з цим представляється логічним, що зниження екзокринної секреції ПЗ може призвести до зменшення протокового і тканинного тиску і редукції больового синдрому. Цього можна досягти опосередковано через інгібування синтезу соляної кислоти, що може знизити утворення секретину і холецистокініну, а також своєчасну активацію поліферментних препаратів безпосередньо в дванадцятипалій кишці за рахунок стійкого підвищення гастродуоденального pH.

Компенсація зовнішньосекреторної недостатності ПЗ

Відповідно до європейських рекомендацій з діагностики та лікування ХП, ЗФТ показана пацієнтам із ХП і ЗНПЗ при наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції.

Ферментні препарати при екскреторній недостатності зазвичай призначаються довічно, проте їх доза може варіювати залежно від тяжкості стану, вираженості екзокринної недостатності, дотримання хворими дієти і багатьох інших факторів.

Міні-таблетки і міні-мікросфери, вкриті кишково-розчинною оболонкою, є ефективнішими за таблетовані препарати при лікуванні стеатореї, оскільки запобігають інактивації ліпази під дією кислоти в шлунку і мають покращену фармакокінетику, що забезпечує більш ймовірний контакт ферментів із хімусом і велику площу контакту. Важливо відзначити, що активність ферментних препаратів визначається вмістом у них ліпази. Це зумовлено тим, що при патології ПЗ секреція ліпази порушується раніше, ніж амілази і протеолітичних ферментів. Ліпаза в порівнянні з амілазою і протеазами більшою мірою піддається протеолітичному гідролізу. Таким чином, дози препаратів панкреатину підбираються за кількістю ліпази (табл.).

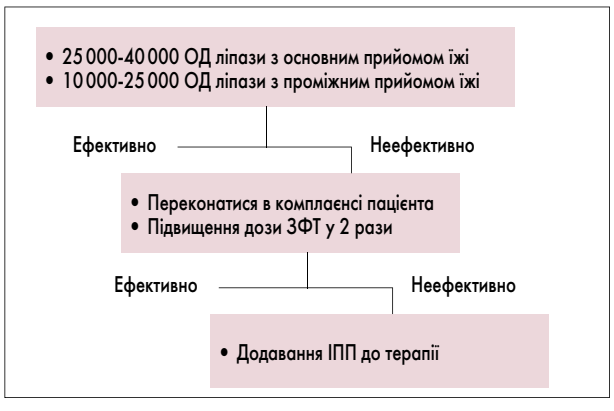


Рис. Алгоритм ЗФТ у пацієнтів із ХП

Таблиця. **Дози препаратів панкреатину для ЗФТ**

Прийом їжі	ОД ліпази
Сніданок (основний прийом їжі)	25 000-40 000
1-й проміжний прийом їжі	10 000-20 000
Обід (основний прийом їжі)	25 000-40 000
2-й проміжний прийом їжі	10 000-25 000
Вечеря (основний прийом їжі)	25 000-40 000
3-й проміжний прийом їжі	10 000-20 000

Згідно з російськими рекомендаціями пацієнт повинен отримувати не менше 25-40 тис. ОД ліпази на основний прийом їжі і 10-25 тис. одиниць на проміжний прийом. У положеннях пан'європейського консенсусу з ХП рекомендована мінімальна доза ліпази для початкової терапії становить 40-50 тис. ОД з основними прийомами їжі і половина цієї дози – у проміжний прийом їжі. Ефективність ЗФТ залежить від адекватності перемішування мікрочастинок панкреатину з хімусом, що визначає необхідність приймати препарат під час їди. Якщо за один прийом їжі потрібно приймати більше однієї капсули, доцільно розділити прийом всієї дози – дрібно протягом усього прийому їжі. Про ефективність ЗФТ можна об'єктивно судити з полегшення симптомів, пов'язаних із мальдигестією (стеаторея, зниження маси тіла, метеоризм), і нормалізації нутритивного статусу пацієнтів. У пацієнтів, які недостатньо відповіли на лікування, можна проводити функціональні дослідження ПЗ (аналіз на коефіцієнт абсорбції жиру або дихальний тест із використанням 13С-змішаних тригліцеридів) на тлі ЗФТ. Нещодавній огляд підтверджує, що оптимальним способом оцінки ефективності ЗФТ є нормалізація параметрів нутритивного статусу – як антропометричних, так і біохімічних.

Відсутність повноцінного ефекту ЗФТ може зумовлюватися вторинними механізмами. Успішність ЗФТ не можна оцінити за концентрацією фекальної еластази-1, оскільки в цьому випадку вимірюється тільки концентрація натурального людського ферменту, а не терапевтично введеного ферменту, що міститься в панкреатині. Аналіз на екскрецію хімотрипсину з калом не дає інформації про вплив ЗФТ на травлення і всмоктування поживних речовин, проте його можна використовувати для перевірки комплайєнтності (низькі значення відповідають неправильному прийому препаратів). Тільки дихальний тест із використанням 13С-змішаних тригліцеридів дозволяє ефективно оцінити засвоєння жиру і є придатним для моніторингу ефективності ЗФТ.

У разі незадовільної клінічної відповіді на ЗФТ слід збільшити дозу ферментів (подвоїти чи потроїти) або додати до терапії інгібітори протонної помпи (ІПП; рис.). Хоча переконливих наукових даних, що підтверджують це, недостатньо, клінічний досвід показує що в деяких пацієнтів подвоєння або потроєння дози є ефективним. Пригнічення секреції шлункового соку за допомогою ІПП компенсує недостатню відповідь на початкову дозу ферменту. Поки залишається незрозумілим, що більш ефективно у цих пацієнтів – підвищення дози ферментів або додавання ІПП, тому обидві стратегії слід розглядати як прийнятні.

Адекватна замісна терапія ферментами ПЗ значно покращує якість життя у пацієнтів з нещодавно діагностованим і ніколи не лікованим ХП і у хворих, які отримували ЗФТ у недостатніх дозах; встановлений достовірний взаємозв'язок між поліпшенням показників якості життя і масою тіла або зменшенням виділення жиру з калом.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується у скороченні.

Терапевтический архив, № 8, 2018 г.

сінево
synevo

АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ

ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»

HBsAg —
ПОВЕРХНЕВИЙ АНТИГЕН ВІРІОНА HBV

ВИКЛЮЧІТЬ ГЕПАТИТ В У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ HBsAg!

Дослідження доступне у 230 центрах в Україні!

synevo.ua synevolab SYNEVOUkraine synevo_ukraine 0 800 50 70 30

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

Додає цінність діагнозу

сінево
медична лабораторія

ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

Вірусний гепатит В: експресія дефектних поверхневих антигенів і патогенез

Вірус гепатиту В (HBV) є одним з найважливіших і найпоширеніших патогенів людини. Станом на 2016 р. поверхневий антиген HBV (HBsAg) мали 290 млн осіб, тобто 3,9% світової популяції. HBV уражає переважно гепатоцити та викликає широкий спектр клінічних проявів від безсимптомного носійства до гострого та хронічного гепатиту з подальшим прогресуванням у цироз і гепатоцелюлярну карциному. Для лікування пацієнтів з хронічним гепатитом В сьогодні застосовують інтерферон-α й аналоги нуклеотидів, проте ефективність лікування не така, як мала б бути. Краще розуміння молекулярного патогенезу HBV-інфекції може сприяти розробленню нових методів лікування та профілактики.

Особливості реплікації HBV

HBV належить до родини *Hepadnaviridae* і є невеликим, вкритим оболонкою вірусом із геномом у вигляді частково дволанцюжкової ДНК розміром близько 3,2 кб. Протягом життєвого циклу HBV прегеномна РНК транскрибується з ковалентно замкненої циркулярної ДНК і слугує шаблоном для реплікації ДНК HBV шляхом зворотної транскрипції, опосередкованої полімеразою вірусу. Оскільки остання позбавлена коректувальної функції, геном HBV еволюціонує зі швидкістю від 1×10^{-3} до 1×10^{-6} замін нуклеотидів на 1 цикл реплікації. Реплікація HBV включає зворотну транскрипцію, подібну до такої у ретровірусів, проте складна структура геному HBV обмежує спектр і швидкість мутацій. Водночас цей унікальний спосіб реплікації забезпечує велику різноманітність геномів HBV, що в контексті довготривалої еволюції HBV веде до появи різних генотипів, субтипів, мутантів, рекомбінантів і навіть квазівидів вірусу. У низці досліджень продемонстровано, що поява варіантів HBV відіграє важливу роль у прогресуванні HBV-асоційованих хвороб печінки. Одним із типів мутації з великою клінічною значимістю є мутація, яка спричиняє експресію дефектного поверхневого антигену.

Біологія поверхневих антигенів HBV

Три білки оболонки вірусу – великий (LHB, або L-HBsAg), середній (MHB, або M-HBsAg) та малий (SHB, або S-HBsAg) поверхневі антигени – експресуються з єдиної відкритої рамки зчитування (S-ORF), але транслюються з двох різних мРНК. LHB кодується субгеномною РНК довжиною 2,4 кб, MHB та SHB – субгеномною РНК довжиною 2,1 кб. Ці субгеномні РНК керуються промоторами preS1 та preS2/S відповідно, що дозволяє здійснювати варіабельну регуляцію експресії протеїнів. Промотор preS1 розташований у висхідному регіоні S-ORF, тоді як промотор preS2 відповідає домену preS1. Таким чином, транскрипція субгемномної РНК 2,1 кб також регулюється доменом preS1 (рис.).

Поверхневі протеїни мають однаковий карбокситермінальний регіон, а їх неоднакова довжина зумовлена різними амінотермінальними регіонами. Через це LHB містить preS1 + preS2 + S (389 або 400 амінокислотних залишків), MHB – preS2 + S (281 амінокислотний залишок), а SHB – лише S-домен (226 амінокислотних залишків). Крім того, існує усічений і мутований preS2/S, що є продуктом інтегрованих вірусних послідовностей, дефектних для реплікації. LHB, MHB та SHB є важливими для структури та життєвого циклу HBV. Шляхом зв'язування preS1 домену (амінокислотної послідовності 2-48) з рецептором HBV на гепатоцитах (таурохолат-котранспортним поліпептидом – NTCP) LHB забезпечує потрапляння вірусу в клітину з подальшим інфікуванням, а також є необхідним для побудови та збірки віріонів. Вважають також, що LHB реаранжує свою структуру протягом дозрівання віріонів HBV і таким чином регулює вивільнення й інфективність віріонів. Точна роль MHB та SHB не встановлена.

Ранні дослідження свідчили, що MHB не є обов'язковим для реплікації HBV і побудови віріона; водночас є дані, які вказують на роль MHB у секреції віріонів. Зокрема, MHB взаємодіє з церулоплазміном і впливає на продукування позаклітинних віріонів. SHB як домінуючий компонент вірусних часток є необхідним для продукування віріонів і субвірусних часток. У зрілих (інфекційних) віріонах співвідношення LHB, MHB та SHB в оболонці становить орієнтовно 1:1:4. Зміна цієї пропорції порушує продукування та вивільнення віріонів. Щодо субвірусних часток, то їх кількість у 10 000-1 000 000 разів перевищує таку віріонів, і ці частки серологічно ідентифікуються як HBsAg. Секреція

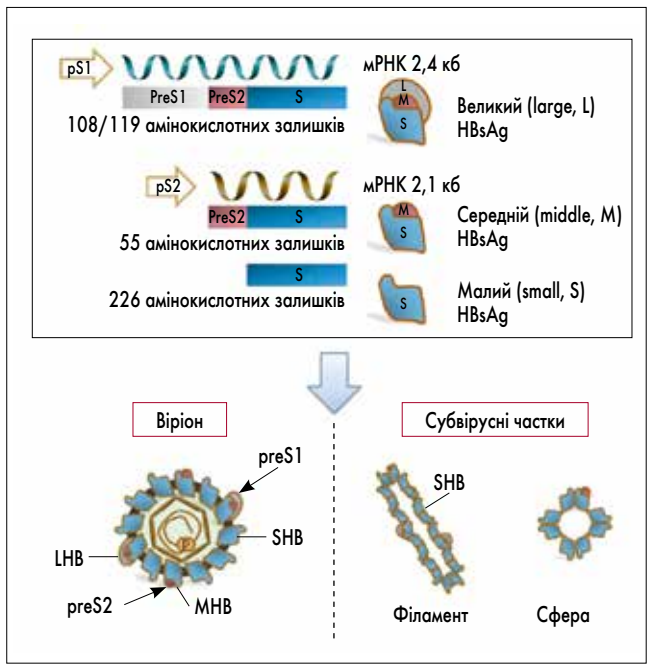


Рис. Транскрипція та експресія поверхневих білків вірусу гепатиту В

субвірусних часток може дозозалежно пригнічуватися під дією LHB, що переключає S-білок на побудову віріона.

Домени preS1, preS2 та S містять низку епітопів В- і Т-лімфоцитів, що може мати значення для розвитку імунної відповіді. Великий гідрофільний регіон (MHR) у межах амінокислотної послідовності 100-169 SHB, особливо а-детермінантний регіон у послідовності 124-147, є найважливішою антигенною детермінантою у поверхневих білках HBV, а також необхідний для ідентифікації HBsAg та розроблення вакцини проти HBV. Отриманий з плазми крові рекомбінантний HBsAg використовувався для створення вакцин і викликав потужну специфічну захисну відповідь. Вважається, що наявність анти-HBs-антитіл забезпечує достатній імунітет проти HBV-інфекції. Натомість велика кількість циркулювального HBsAg у пацієнтів із хронічною HBV-інфекцією, ймовірно, є свідченням порушеної імунної відповіді. Дефектна HBsAg-специфічна відповідь Т-лімфоцитів у хронічно інфікованих осіб корелює з сироватковими титрами HBsAg. Це є свідченням того, що надлишкове продукування HBsAg впливає на імунну систему у спосіб, вигідний для вірусу. *In vitro* HBsAg може змінювати функцію Toll-подібних рецепторів і стимулювати продукування інтерлейкіну-10 купферівськими клітинами. Нещодавно було встановлено, що в осіб із хронічною HBV-інфекцією HBsAg може полегшувати індукцію мієлоїдних супресорних клітин. HBsAg також асоціюється з індукцією регуляторних Т-лімфоцитів. Отже, HBsAg є не лише структурним компонентом віріонів і субвірусних часток, а й важливим модулятором імунної відповіді.

Експресія дефектного HBsAg і її наслідки

Мутанти HBsAg уперше виявили в осіб, які були вакциновані проти HBV, але захворіли на HBV-інфекцію попри наявність захисних анти-HBs-антитіл. Ці мутанти характеризуються зниженою здатністю зв'язуватися з анти-HBs-антитілами та нижчою реактивністю у лабораторних тестах. Найбільш відомими мутаціями HBsAg є sG145R та sK122I, за яких порушується нейтралізація і кліренс HBsAg при HBV-інфекції. Інші мутації, наприклад sT123N, можуть впливати на секрецію HBsAg.

На сьогодні відомо, що мутації, які ведуть до появи дефектного HBsAg, можуть виявлятись при гострій HBV-інфекції, хронічному гепатиті В, носійстві HBV та асоційовані з тяжкими хворобами печінки, зокрема цирозом, фульмінантним гепатитом В і гепатоцелюлярною карциномою. Поки не встановлено, чи мутанти за HBsAg виникають внаслідок адаптації вірусу до запалення і зниження функції печінки, чи вони є причиною тяжчого ураження печінки.

З'являються дані про те, що експресія дефектних поверхневих антигенів бере участь у патогенезі фульмінантного гепатиту. Делеції preS і мутації в а-детермінантному регіоні спричиняють секрецію дефектного HBsAg, який може посилювати синтез та ампліфікацію ковалентно замкненої циркулярної ДНК, полегшуючи реплікацію HBV. Накопичення дефектного HBsAg у клітині може викликати стрес ендоплазматичного ретикулуму з подальшою аутофагією, що ще більше посилює реплікацію вірусу. У свою чергу, посилена реплікація HBV призводить до подальшого накопичення дефектного HBsAg, за механізмом позитивного зворотного зв'язку формується хибне коло, збільшується ушкодження гепатоцитів. Цей процес супроводжується швидким розвитком запалення з надмірною реакцією цитотоксичних Т-лімфоцитів, що сприяє прогресуванню фульмінантного гепатиту.

Експресія дефектних антигенів також може брати участь у безсимптомному носійстві HBV. Останнє характеризується наявністю дуже низьких рівнів ДНК HBV у плазмі крові та/або печінці в осіб з негативними результатами тесту на HBsAg. Небезпека безсимптомного носійства полягає у можливій передачі вірусу через кров, під час трансплантації органів, гемодіалізу або від матері до дитини, потенційному розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Реактивація HBV часто спостерігається після хіміотерапії, імуносупресивної терапії, після трансплантації, а також у пацієнтів з коінфекцією вірусом імунодефіциту людини або гепатиту С, що може призводити до розвитку фульмінантного гепатиту та смерті.

Мутації поверхневих антигенів, зокрема делеції preS, можуть порушувати транскрипцію субгеномної РНК HBV (2,4 та 2,1 кб), що веде до зниження рівнів трьох поверхневих білків HBV. Крім того, дефектні поверхневі антигени з делеціями preS і мутаціями в а-детермінантному регіоні відрізняються зниженою секрецією. Одиничні або множинні мутації MHR у межах амінокислотних залишків 99-169 SHB, особливо в а-детермінантному регіоні (124-147), можуть викликати конформаційні зміни HBsAg. Мутований HBsAg погано визначається імуноферментними методами, що в деяких випадках може розцінюватися як безсимптомне носійство HBV.

Висновки

- Поверхневі антигени HBV є корисними маркерами для діагностики HBV-інфекції та клінічного спостереження.
- У разі хронічної інфекції геном HBV може набувати й накопичувати мутації та делеції, які ведуть до експресії дефектних поверхневих антигенів HBV.
- Дефектні поверхневі антигени можуть брати участь у прогресуванні HBV-асоційованих захворювань та ускладнювати визначення HBsAg імуноферментними методами на основі антитіл.
- Сучасні препарати для лікування пацієнтів з HBV-інфекцією, як-от аналоги нуклеотидів, ефективно пригнічують синтез ДНК HBV, але не впливають на експресію генів. Через це білки HBV (включно з поверхневими антигенами) продовжують продукуватися на тлі терапії.
- Перспективним є розроблення специфічних засобів, які блокують патогенний потенціал білків HBV, наприклад шляхом сайленсингу РНК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Wu C.-C. et al. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis. World J Gastroenterol. 2018 Aug 21; 24(31): 3488-3499.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Здорове харчування та дієтотерапія: медичний аспект

Н.В. Харченко

Здорове харчування – це унікальний інструмент, за допомогою якого можна зміцнити здоров'я людини, покращити адаптаційні можливості організму та, найголовніше, запобігти розвитку низки захворювань. Провідні зарубіжні та вітчизняні експерти у галузі дієтології акцентують увагу на тому, що корекція раціону є дієвим методом профілактики не лише хвороб органів травлення чи судинної патології, а й тяжких хронічних захворювань. Цінність цього напряму лікування насамперед зумовлена тим, що корекція раціону не потребує значних матеріальних і часових ресурсів. Єдине, що має зробити людина, – це змінити своє ставлення до їжі як засобу втамування голоду. Головною метою харчування є забезпечення організму енергією, необхідними речовинами, мікроелементами та вітамінами для нормального функціонування усіх органів та систем. Ретельний вибір продуктів, усвідомлення значущості їх впливу на організм є проявом поваги людини до свого здоров'я.

У медичному аспекті харчування є фоном, який може позитивно або негативно вплинути на перебіг захворювання та/або ефективність лікування, про що часто забувають лікарі та пацієнти. Для того щоб привернути увагу наших читачів до однієї з найбільш актуальних проблем сьогодення – здорового харчування, дати ексклюзивне інтерв'ю нашому виданню люб'язно погодилась провідний вітчизняний експерт у галузі гастроентерології, дієтології, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко.

? Шановна Наталіє В'ячеславівно, сьогодні тема здорового та збалансованого харчування є як ніколи актуальною. Через надмірну кількість рекомендацій у різних джерелах інформації втрачається розуміння відмінностей між поняттями «здорове харчування», «дієта» та «дієтотерапія». Чи могли б Ви розставити основні акценти в інтерпретації цих термінів?

– Під терміном «здорове харчування» розуміють адекватне, повноцінне та різноманітне харчування, яке задовольняє фізіологічну потребу людини та містить усі незамінні речовини, необхідні для нормального функціонування організму.

Дієта – це індивідуалізація раціону відповідно до потреб і функціональних можливостей організму, а також мети, яку людина ставить перед собою.

Дієтотерапія – один із напрямів лікування пацієнтів із різними захворюваннями, який передбачає надання індивідуальних дієтичних рекомендацій (щодо підбору продуктів харчування, способу їх приготування, частоти прийому їжі тощо) залежно від патології та стану пацієнта.

? Яке місце відводять дієтотерапії у лікуванні пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів загалом і травної системи зокрема? Як Ви вважаєте, українські лікарі приділяють достатню увагу корекції раціону пацієнтів?

– І лікарі, і хворі мають усвідомити, що дієтотерапія – це самостійний та важливий метод лікування, який не варто недооцінювати. Пацієнт із будь-якою патологією внутрішніх органів потребує корекції раціону. Що стосується захворювань травної системи, то цьому є логічне пояснення: нормалізація процесів травлення неможлива без дієтотерапії. Цей напрям лікування реалізує низку завдань, без чого повноцінне одужання пацієнта з патологією органів травлення є недосяжною метою. При складанні індивідуального режиму харчування гастроентерологічного пацієнта обов'язково враховують функціональні можливості та характер порушень функціонування травної системи на момент призначення дієтотерапії.

Правильно підібраний раціон може істотно знизити або й взагалі усунути потребу у призначенні медикаментозних засобів. Згадаймо один із фундаментальних принципів мистецтва лікування – Noli nocere (лат. – «Не зашкодь»). Варто уникати надмірного та необґрунтованого призначення лікарських засобів, яке лежить в основі поліпрагмазії – актуальної проблеми сучасної медицини. Дотримання пацієнтом із захворюванням травної системи індивідуальних дієтичних рекомендацій сприяє активації власних сил організму та подоланню хвороби. Проте тяжкі захворювання потребують медикаментозного лікування, ефективність якого підвищується при одночасному використанні дієтотерапії.

На жаль, сьогодні вітчизняні лікарі не приділяють достатню увагу корекції раціону пацієнтів. Це пов'язано як із недооцінкою значимості дієтотерапії, так і з низькою обізнаністю медиків стосовно сучасних тенденцій дієтології.

Вкрай важливе значення має також неправильне визначення пріоритетів, які стосуються здоров'я, і, головне, місця харчування в їх переліку. Кожний спожитий продукт приносить користь чи завдає шкоду здоров'ю. В умовах постійного дефіциту часу сучасна людина дедалі частіше віддає перевагу швидким, проте не завжди корисним перекусам, єдина мета яких – втамувати голод. Харчування «на автоматі» без усвідомлення потреб організму в належній якості та достатній кількості спожитих продуктів тягне за собою серйозні негативні наслідки.

? На Вашу думку, чи можна вважати дієтотерапію самостійним напрямом лікування терапевтичних хворих? При яких захворюваннях травної системи дієтотерапія є пріоритетним напрямом лікування?

– Безперечно, дієтотерапія – важливий напрям лікування пацієнтів із патологією різних органів чи систем. Проте у разі використання цього методу необхідно враховувати стадію патологічного процесу і тяжкість стану хворого. При функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту дієтотерапія може бути пріоритетним напрямом лікування. У випадку хронічного та/або тяжкого захворювання медикаментозну терапію поєднують із правильно організованою системою лікувального харчування.

В аспекті профілактики багатьох захворювань дієтотерапію можна вважати самостійним напрямом, якому лікарі не завжди приділяють належну увагу. Високі показники негативного приросту населення України значною мірою пов'язані з недбайливим ставленням українців до свого здоров'я та профілактики захворювань. Згідно з недавніми даними Державної служби статистики України, у 2018 р. рівень смертності удвічі перевищив рівень народжуваності: на 100 померлих припадає лише 54 новонароджених, а загальна чисельність населення нашої держави скоротилась на 85,7 тис. осіб. Необхідно пам'ятати, що раціональне харчування – невід'ємна складова здоров'я, а вживання якісних продуктів у правильній кількості допоможе запобігти розвитку серйозних захворювань.

? Як Ви оцінюєте зв'язок між ефективністю медикаментозного лікування та особливостями харчування пацієнта? Яких дієтичних рекомендацій повинен дотримуватися хворий для досягнення максимального ефекту від медикаментозної терапії?

– Існує тісний взаємозв'язок між ефективністю медикаментозного лікування та особливостями харчування пацієнта, особливо з патологією органів травлення. Звичайно, вилікувати вірусний гепатит за допомогою лише дієтотерапії неможливо. Проте правильне харчування забезпечує організм людини усіма необхідними речовинами та мікроелементами, що створює сприятливий фон для клітинної репарації органа.

Сьогодні особливу увагу світової медичної спільноти у галузі гастроентерології та дієтології привертає лікування пацієнтів із цирозом печінки, які потребують серйозного медикаментозного втручання. Однак навіть у лікуванні таких пацієнтів велике значення мають особливості їх харчування, у тому числі вміст білка у раціоні. З одного боку, загальновідомо, що адекватна репарація печінки неможлива без надходження в організм протеїнів. З іншого боку, цироз призводить до розвитку ускладнень (зокрема печінкової енцефалопатії), асоційованих із надмірним вживанням білкових продуктів. Тому для кожного хворого важливо знайти золоту середину. Для забезпечення репаративних процесів та підтримання імунітету необхідно вживати не менше 40 г білка за добу. При цирозі печінки на певних стадіях патологічного процесу рекомендована кількість білка може бути значно меншою, проте пацієнт має дотримуватись цієї дієтичної рекомендації протягом нетривалого часу.

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту від медикаментозного лікування важливо дотримуватись дієтичних рекомендацій лікаря, адже лікувальне харчування корегує обмінні процеси в організмі, а отже, позитивно впливає на метаболізм лікарського засобу.

? Експерти у своїх виступах, присвячених питанням здорового харчування, часто наголошують, що сьогодні якість продуктів харчування є значно нижчою, ніж ще кілька років тому. Чи погоджуєтесь Ви із цим твердженням? Чи могли б Ви надати практичні рекомендації українцям, які б допомогли отримати максимальну користь від продуктів харчування?

– Я погоджуюсь, що сьогодні якість продуктів харчування є недостатньо високою. З кожним роком кількість фермерських господарств зменшується, спостерігається виснаження ґрунтів. Однак асортимент продукції, представлений у супермаркетах, постійно розширюється. На яку якість харчових продуктів можна розраховувати у цій ситуації? Не менш гострою проблемою є фальсифікування терміну придатності продуктів недоброчесними продавцями, коли для того, щоб надати продуктам не першої свіжості привабливого вигляду, застосовують різні методи оброблення. Проте уважний споживач спроможний уникнути купівлі неякісної продукції.

Я рекомендую утриматись від вживання страв, придбаних у відділах кулінарії супермаркетів, адже проконтролювати свіжість продуктів, з яких їх приготували, практично неможливо. Окрім цього, важливо уникати фаст-фуду, адже у закладах швидкого харчування людина від спожитої їжі, крім нетривалого відчуття ситості та зайвих калорій, не отримує користі.

Хотілось би ще порушити питання поживної цінності несезонних фруктів та овочів. Для того щоб вони були насиченими вітамінами та мікроелементами, необхідна сонячна енергія. Тому придбані взимку фрукти та овочі (помідори, огірки тощо) містять невелику кількість поживних речовин, при цьому можуть містити шкідливі речовини через зловживання хімічними добривами при їх вирощуванні. Я рекомендую віддавати перевагу сезонним овочам та фруктам, готувати морси, відвари з ягід (наприклад, шипшини), більш корисно вживати заморожені чи квашені (без використання оцтової кислоти) продукти.

На моє глибоке переконання, найкраща їжа – це страви власного приготування, адже можна бути впевненим у складі страви, належній якості та свіжості її інгредієнтів.

? Наших читачів дуже цікавить думка провідного експерта стосовно генетично модифікованих організмів (ГМО). Які переваги та недоліки продуктів із ГМО?

– Сьогодні стосовно цього питання немає однозначної думки. Першочергова мета створення ГМО – це боротьба з голодом у світі, який становить глобальну загрозу для людства. З кожним днем чисельність населення планети збільшується, а природні ресурси Землі, навпаки, виснажуються. Створення та поширення ГМО є спробою подолати глобальну проблему голоду.

Слід зазначити, що деякі наукові праці містять застереження стосовно вживання таких продуктів, проте підтвердження їх шкідливості для організму людини досі немає. Здоровий глузд підказує, що слід віддавати перевагу натуральним продуктам, кількість яких, на жаль, з кожним роком зменшується.

? Сучасна людина перебуває в епіцентрі впливу широкого спектра стресових факторів, які є причиною неадекватної харчової поведінки: переїдання, недоїдання, зловживання шкідливою їжею. Яким має бути правильне харчування людини, якщо у неї на фоні психоемоційного напруження відсутній або, навпаки, підвищений апетит?

– Перша порада – необхідно прокинутись. Як не дивно, людина перебуває у напівсонному стані більшу частину доби. Важливо, щоб усі наші дії були усвідомленими. Це стосується і харчування. Повністю ізолювати себе від стресових чинників неможливо, але «заїдання» проблеми її не вирішить. Систематичне «вирішення проблем» за допомогою їжі неодмінно призведе до серйозних порушень функціонування організму.

Ми зазвичай приділяємо багато уваги переїданню, забуваючи про недоїдання, яке є не менш актуальною проблемою. Однак між ними існує тісний взаємозв'язок. При переїданні людина віддає перевагу висококалорійним солодким та жирним стравам. На тлі споживання надлишку калорій часто спостерігається недоїдання – недоотримання важливих та незамінних поживних речовин. Якщо в організм людини систематично та у достатній кількості надходять усі необхідні речовини (білок, ω-3-жирні кислоти, вітаміни та мікроелементи), бажання їсти шкідливу їжу зникає. Не слід забувати пити воду у тій кількості, яка оптимальна для конкретної людини (із врахуванням віку, росту, маси тіла). Важливою умовою раціонального харчування є істотне зниження вмісту цукру в раціоні.

Я вважаю, що не потрібно зациклюватись на цьому питанні. І недотримання раціонального харчування, і надмірна увага до нього – це крайнощі. Найкраще дотримуватись золотої середини. Одноразове порушення раціону у вигляді вживання не зовсім корисної їжі є допустимим. Людина, яка дбає про своє здоров'я, для втамування голоду завжди знайде альтернативу шкідливим снекам – кефір, йогурт без наповнювачів, горіхи тощо.

? Яке Ваше ставлення до інтуїтивного типу харчування (недотримання збалансованого раціону та режиму)?

– У цьому випадку важливо відчувати, що саме керує харчовою поведінкою людини – інтуїція чи шлунок. Я більше схиляюсь до принципу усвідомленого харчування, коли людина розуміє свої потреби, а також користь чи шкоду, яку вона може отримати від споживання певних продуктів.

Що стосується недотримання режиму харчування, наведу цікавий факт. Представники тваринного світу не харчуються у певні години доби, при цьому у них не розвивається гастрит. Проте людина живе в соціумі, де на неї впливають багато факторів зовнішнього середовища: стрес, природні (добові, річні) та власні біоритми, які допомагають людині бути більш організованою. Тому варто дослухатися до порад дієтологів, які рекомендують дотримуватись режиму харчування, оскільки це покращує процеси травлення.

? Сьогодні дедалі більшої популярності набувають молочні продукти на основі рослинного молока (так зване безлактозне молоко), а також безглютенові продукти та солодощі без цукру. Яке Ваше ставлення до таких тенденцій? Чи потрібно здоровій людині обирати їжу без лактози, глютену чи цукру?

– Усі продукти харчування, які не містять лактози, глютену чи цукру, призначені для вживання окремими категоріями пацієнтів за наявності конкретних показань. Практично здорові особи, які дотримуються правил здорового та збалансованого харчування, не мають потреби у вживанні продуктів, які не містять лактози, глютену чи цукру.

Безлактозні продукти слід вживати пацієнтам із непереносимістю лактози (первинною чи вторинною). Якщо йдеться про вторинну (набуту) лактазну недостатність, необхідно встановити причину патології та усунути її.

Сьогодні проблема непереносимості глютену широко обговорюється. Цей білок, який містять багато злакових культур (найбільше – пшениця), необхідно виключити з раціону хворих на глютензалежні захворювання. Для таких пацієнтів безглютенова дієта – це єдиний дієвий метод лікування. Для практично здорових осіб раціональне вживання продуктів із вмістом глютену не становить жодної загрози здоров'ю.

Споживання продуктів із позначкою «без цукру» також є темою для активних дискусій. Як альтернативу цукру можна використовувати стевію, решта цукрозамінників, у тому числі фруктоза, зумовлюють ризик виникнення побічних ефектів. Навіть пацієнтам із цукровим діабетом не рекомендовано вживати солодощі із вмістом фруктози.

? Чи могли б Ви дати оцінку таким напрямам харчування, як вегетаріанство, веганство та сироїдство?

– У процесі еволюційного розвитку організм людини пристосувався до перетравлення змішаної їжі. Підшлункова залоза виділяє одночасно усі ферменти, які призначені для розщеплення білків, жирів та вуглеводів, незалежно від того, яка їжа потрапила до шлунково-кишкового тракту.

Позицію вегетаріанців, які свідомо відмовляються від м'яса, птиці та риби, можна зрозуміти, адже вони це роблять із благородних міркувань. Проте з фізіологічної точки зору організм потребує незамінних білків тваринного походження, які можна отримати споживаючи молочні продукти, яйця тощо.

Такі напрями, як веганство та сироїдство, – це не просто особливий тип харчування, це інша філософія. У людини, яка обирає такий стиль життя, особливий світогляд, однак цей вибір має бути усвідомленим та виваженим.

? Наталіє В'ячеславівно, Ви є організатором одного з найбільш масштабних медичних наукових заходів у нашій крані – Національної школи гастроентерологів, гепатологів України. Чи будуть у рамках цьогорічної школи представлені наукові доповіді, присвячені питанням дієтології?

– Кафедра гастроентерології, ендоскопії та дієтології НМАПО імені П.Л. Шупика – це єдина в Україні платформа для підготовки лікарів-дієтологів. На нашій кафедрі працюють висококваліфіковані фахівці у галузі дієтології. У рамках Національної школи гастроентерологів, гепатологів України сучасним аспектам дієтології буде присвячена окрема секція – Академія здорового харчування. У наукових доповідях спікери розглянуть питання профілактичного харчування (у тому числі в аспекті запобігання розвитку та профілактики онкологічної патології), раціоналізації харчування при різних захворюваннях. Ми запрошуємо спеціалістів усіх галузей до участі у XXI Національній школі гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування у профілактиці та лікуванні захворювань», яка відбудеться 4-5 квітня 2019 р. у м. Києві на базі НМАПО імені П.Л. Шупика.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Українська гастроентерологічна асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XXI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань»

4-5 квітня 2019 року, м. Київ

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька, 9.

Продовжать роботу секції «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам», «Секція з ендоскопії», «Академія здорового харчування».

У роботі симпозіуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України.

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

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України – **член-кореспондент НАМН України, професор Н.В. Харченко.**

Телефон для довідок: (044)432-04-73
Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків; **І.М. Скрипник,** д. мед. н., професор, ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава; **Г.В. Осьодло,** д. мед. н., професор, Українська військова медична академія Міністерства оборони України, м. Київ; **О.Є. Гріднєв,** д. мед. н., **Я.В. Нікіфорова,** к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Ефективність та безпека препарату адеметіоніну у корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом

Результати відкритого багатоцентрового порівняльного постмаркетингового дослідження

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є хронічним захворюванням, в основі якого лежить накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% маси печінки, за відсутності як етіологічного фактора токсичної дії алкоголю (40 г/добу для чоловіків і 20 г/добу для жінок). НАЖХП належить до поширених захворювань (поширеність становить 17-46% від загальної кількості населення) [8]. При метаболічних захворюваннях частота НАЖХП різко зростає: при ожирінні НАЖХП діагностують у більшості пацієнтів (70-100%), при цукровому діабеті 2 типу – у 20-70% [1-3, 8, 17].

Г.Д. Фадєєнко

І.М. Скрипник

Г.В. Осьодло

На сучасному етапі НАЖХП розглядають як самостійний компонент метаболічного синдрому та як фактор ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень і підвищення смертності від них [8, 16].

Особливістю НАЖХП є те, що захворювання не має характерних клінічних проявів і тривалий час не діагностується. Це є причиною пізнього звернення пацієнта за медичною допомогою, відповідно, на більш пізній стадії. Як правило, захворювання має повільний (упродовж років) тривалий перебіг і без адекватного лікування проходить послідовні стадії прогресування: стеатоз печінки, стеатогепатит, фіброз печінки, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома.

Основа патогенезу НАЖХП – накопичення тригліцеридів (ТГ) у гепатоцитах (внаслідок дисбалансу між імпортом / синтезом і швидкістю експорту / катаболізму жирних кислот), а також виникнення оксидативного стресу (під впливом вільних радикалів) з подальшим розвитком запалення та фіброзу. Активація оксидативного стресу асоційована з інсулінорезистентністю, прямою ліпотоксичністю, ендотоксемією кишкової мікробіоти (моносахариди грамнегативних бактерій, потрапляючи в портальний кровотік і активуючи Toll-подібні рецептори-4 (TLR4), ініціюють імунну відповідь і прогресування запальних змін) і спадковою схильністю (*PNPLA3, GCKR, LYPLAL1* та ін.) [3, 8, 11]. Таким чином, оксидативний стрес є ключовою ланкою, що підтримує запалення і призводить до розвитку фіброзу печінки.

Пацієнтам з НАЖХП при стеатозі печінки рекомендоване зниження маси тіла переважно за рахунок корекції дієти і помірних аеробних фізичних навантажень. У разі стеатогепатиту, крім виконання зазначених рекомендацій, потрібне призначення медикаментозного лікування [1, 3, 5, 8]. На сьогодні відсутня достатня доказова база для використовуваних препаратів щодо зменшення або усунення фіброзу печінки у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), що зумовлює актуальність вивчення інших підходів до лікування. У зв'язку з цим вважаємо за доцільне оцінити ефективність відомих гепатопротекторів із доведеним механізмом патогенетичного впливу на так звану зону інтересу в лікуванні НАЖХП – оксидативний стрес та інсулінорезистентність.

Одним із таких засобів є адеметіонін. Ця речовина синтезується в організмі, переважно у печінці, шляхом ферментативної реакції між L-метіоніном і аденозинтрифосфатом. У нормі адеметіонін відіграє важливу роль у забезпеченні функцій клітин печінки. Це метаболічно плейотропна молекула, що бере участь у різних клітинних реакціях і впливає на численні функції клітин (попередник у синтезі глутатіону, донатор метильних груп у реакціях метилювання фосфоліпідів клітинних мембран білків, гормонів, нейромедіаторів, тощо) [15, 18]. У численних клінічних дослідженнях доведена ефективність і безпека адеметіоніну при низці хронічних захворювань печінки [4, 6, 7, 9, 10, 13, 15].

Фармакологічна дія адеметіоніну полягає у підвищенні антиоксидантної активності (за рахунок збільшення синтезу антиоксидантів – цистеїну і глутатіону), модуляції балансу між про- і протизапальними цитокінами в печінці, що забезпечує зниження активності запального процесу та зменшення рівня ендотоксемії; поліпшення регенерації та проліферації гепатоцитів (вплив на фіброзування), покращення продукції та відтоку жовчі [9, 18].

Порушення метаболізму адеметіоніну може призвести до дефіциту метилфолату, а отже, до дефіциту глутатіону – основного антиоксидантного та антитоксичного агента в крові та тканинах. Зниження рівня адеметіоніну сприяє розвитку або збільшенню ураження печінки, прогресуванню запальних реакцій, формуванню функціональних і незворотних структурних змін органа, включаючи оксидативний стрес у тканинах, мітохондріальну дисфункцію, гепатоцелюлярний апоптоз і злоякісну трансформацію [14]. Дефіцит адеметіоніну виявляють при всіх хронічних захворюваннях печінки, у тому числі і при НАЖХП. При останній він може брати участь як попередник глутатіону і донатор метильних груп у синтезі фосфатидилхоліну, який необхідний для експорту ТГ із гепатоцитів [16, 17]. Для повноцінного функціонування печінки й уповільнення її структурних змін, зумовлених дефіцитом адеметіоніну, необхідне його екзогенне поповнення.

Екзогенний адеметіонін (лікарський препарат) відновлює кількість ендогенного метіоніну та стимулює його вироблення в організмі. Наявні відомості про роль адеметіоніну в організмі людини, експериментальні та клінічні дані щодо його застосування при хронічних захворюваннях печінки дозволяють широко призначати його при НАЖХП.

Метаболізм екзогенного адеметіоніну, що входить до складу препарату, відбувається тим самим шляхом, без серйозних побічних ефектів, про що свідчать численні дані щодо ефективності та безпеки препарату у разі його призначення при хронічних захворюваннях печінки. Експериментальні та клінічні дані щодо застосування адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки дають змогу говорити про його ефективність при НАЖХП. За результатами рандомізованого клінічного дослідження T. Guo і співавт. (2015), препарат ефективно покращує функцію печінки і може бути основою терапії при її патології [10].

У деяких дослідженнях застосування адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП забезпечувало значне зростання рівня відновленого глутатіону в мікросомах печінки і пригнічення перекисного окиснення ліпідів [4, 10]. Відомо, що глутатіон є одним з основних компонентів антиоксидантної системи та протективним фактором щодо розвитку стеатогепатиту [3]. В іншому дослідженні показано, що застосування адеметіоніну у пацієнтів з НАСГ та ожирінням при дотриманні дієтичних рекомендацій сприяло зменшенню активності печінкових трансаміназ, поліпшенню ультрасонографічної картини печінки і нівелюванню проявів астенії та депресії [4, 17].

Адеметіонін має низку переваг перед іншими гепатопротекторами, оскільки забезпечує найшвидший терапевтичний ефект: через 7 днів – суб'єктивний, через 15 – об'єктивний (позитивна динаміка біохімічних показників – рівня печінкових ферментів). Ефект від лікування зберігається упродовж тривалого часу (до 3-6 міс) після лікування залежно від захворювання.

Таблиця 1. **Розклад візитів пацієнта (n=120)**

Показники	Скринінг	Візит 1	Візит 2	Візит 3
	0 день	3-5-й день	18-22-й день	48-52-й день
Підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні	X			
Підтвердження діагнозу НАСГ за наявною медичною документацією (відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів і стандартів діагностики НАСГ)	X			
Вивчення скарг	X		X	X
Огляд пацієнта (включаючи вимірювання артеріального тиску, пульсу, маси тіла, зросту, обводу талії, розподілу жирової тканини – біоімпедансометрія)	X		X	X
Взяття крові для біохімічних досліджень (АСТ, АЛТ, ГГТП, білірубін і його фракції, ЛФ, ліпідний спектр: ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, КА, ФНП)	X		X	X
Визначення рівня депресії (за стандартним питальником Бека)	X		X	X
Включення/виключення у/із дослідження		X		
Рандомізація на групи		X		
Призначення терапії		X		
Оцінювання переносимості препаратів			X	X

АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспартатамінотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза, ЗХС – загальний холестерин, КА – коефіцієнт атерогенності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛФ – лужна фосфатаза, ФНП – фактор некрозу пухлини.

Таблиця 2. **Початкові метаболічні показники обстежених пацієнтів (n=120), M±m**

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=58)
ІМТ, кг/м^2	31,20±0,59	31,57±0,62
Обвід талії, см	101,30±1,04	101,80±1,08
ВЖТ, %	20,00±1,58	20,36±1,68
АЛТ, ОД/л	93,82±4,88	91,68±5,85
АСТ, ОД/л	56,29±1,55	54,81±1,63
ЛФ, нмоль/с·л	1658,50±66,32	1645,64±71,13
ГГТП, ОД/л	61,09±2,23	63,12±2,31
ЗХС, ммоль/л	5,58±0,17	6,10±0,18
ТГ, ммоль/л	1,87±0,10	1,87±0,14
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,87±0,07	0,83±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47±0,11	3,60±0,30
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,05	1,14±0,06
КА	3,87±0,18	3,99±0,19
ФНО, пг/мл	11,12±0,85	11,05±1,09

Відмінності за усіма показниками статистично незначущі (p>0,05).

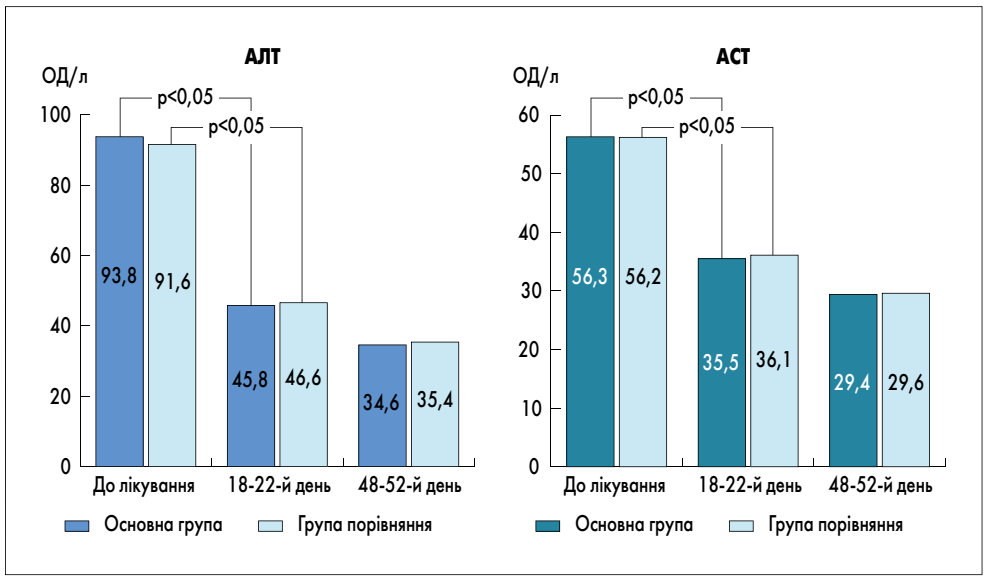


Рис. 1. Динаміка показників цитолізу в сироватці крові (n=120)

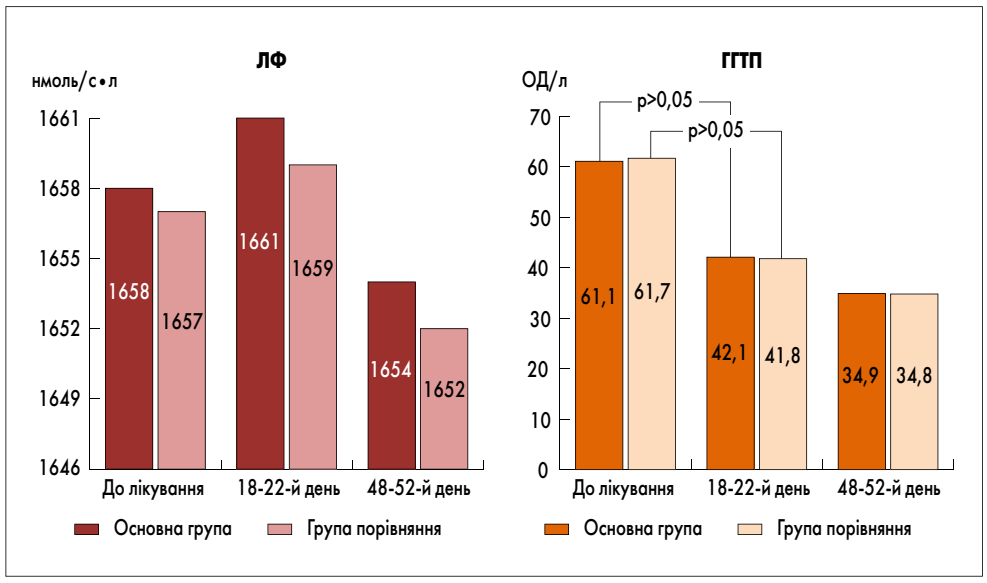


Рис. 2. Динаміка ферментних маркерів холестазу в сироватці крові (n=120)

За рахунок патогенетичної дії адеметіоніну препарат показаний при захворюваннях печінки будь-якої етіології [8, 12, 19]. На нашу думку, препарати адеметіоніну доцільно використовувати для усунення запальних змін у печінці.

Метою нашого дослідження було дослідити ефективність і безпеку препарату Гепаметіон® (ПАТ «Київмедпрепарат» корпорації «Артеріум», ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій по 400 мг) у пацієнтів з НАСГ.

Попередні результати дослідження ефективності та безпеки препарату Гепаметіон® у пацієнтів зі стеатогепатитом, яке проводилося в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», були опубліковані в 2018 р. [4].

Матеріали та методи

Представлені результати досліджень, проведених на базі трьох науково-дослідних центрів: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», кафедра внутрішньої медицини № 1 ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра військової терапії Української військової медичної академії.

Критерії включення хворих у дослідження: вік від 18 до 60 років; встановлений підтверджений діагноз НАЖХП (НАСГ); відсутність прийому будь-яких гепатопротекторних препаратів протягом 12 тижнів, що передували включенню у дослідження; здатність до співпраці та згода пацієнта брати участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вік пацієнта менше 18 чи більше 60 років; відома підвищена чутливість до компонентів препарату; наявність значущої і/або неконтрольованої патології внутрішніх органів, у тому числі супутніх захворювань у стадії декомпенсації або гострих станів, яка може вплинути на результати дослідження; гостра або хронічна вірусна інфекція, гостра бактерійна інфекція; наявність онкологічної патології в анамнезі; наявність вірусних гепатитів в анамнезі; наявність інфекції вірусом імунодефіциту людини; зловживання алкоголем в анамнезі та на момент скринінгу; прийом пробіотиків протягом 5 тижнів, що передували включенню у дослідження; алкоголізм, наркоманія в анамнезі; вагітність, грудне вигодовування; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні протягом попередніх 12 тижнів; нездатність пацієнта до адекватного співробітництва; незгода хворого брати участь у дослідженні.

До початку дослідження було отримано добровільну письмову згоду від кожного пацієнта.

Обстежено 120 пацієнтів із НАСГ, яких розподілили на 2 групи. Пацієнтам основної групи (35 чоловіків і 27 жінок, середній вік 49,0±2,1 року) призначили генеричний препарат адеметіоніну Гепаметіон® («Артеріум») по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тижнів. Як референтний препарат пацієнтам групи порівняння (34 чоловіків і 24 жінки, середній вік 52,0±2,3 року) призначили оригінальний препарат адеметіоніну Гептрал® по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тижнів.

Розклад візитів до лікаря і методи обстеження пацієнтів представлені в таблиці 1.

Результати лікування оцінювали на 18-22-й день та на 48-52-й день від початку лікування.

Контроль активності запального процесу в печінці здійснювали за оцінкою показників печінкових ферментів і прозапального цитокіна – фактора некрозу пухлини (ФНП), який найбільш чутливо реагує на ступінь активності запалення в тканині печінки.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів і стандартів діагностики НАЖХП (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду; наказ МОЗ № 826 від 06.11.2014р.); адаптованих клінічних рекомендацій на основі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, 2012) і рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016) [2, 5, 8].

Трофологічний статус оцінювали за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. ІМТ в діапазоні 18,50-24,99 кг/м^2 розцінювали як нормальну масу тіла, 25,0-29,9 кг/м^2 – як надлишкову масу тіла (предожиріння), понад 30,0 кг/м^2 – як ожиріння з визначенням ступеня згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я. Розподіл жирової тканини вивчали за допомогою моніторування складу тіла (біоімпедансометрії) на електронному приладі вагимонітор OMRON BF 511 (Японія, 2011). При встановленні показників вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) більше 8% у жінок і більше 10% у чоловіків діагностували вісцеральне ожиріння.

У всіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні та біохімічні показники крові та маркери порушення функції печінки: рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), білірубіну і його фракцій. Ліпідний обмін оцінювали за вмістом загального холестерину (ХС), ТГ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalayzer 2000 (Німеччина) з використанням набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Концентрацію маркера запалення – ФНП – визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ФНП відповідали діапазону 0,00-6,00 пг/мл; контрольна сироватка – 87,69 пг/мл, діапазон – 84,0-114,0 пг/мл.

У всіх пацієнтів визначали ступінь тяжкості депресії методом анкетування з використанням стандартного питальника Бека. Питальник містить 21 запитання, на кожне з яких є 4 варіанти відповіді. Кожен варіант відповіді відповідає певній категорії тяжкості (оцінюється від 0 до 3 балів) відповідно до наростання тяжкості симптому. Сума балів за відповідями на всі запитання становить від 0 до 62 і зменшується відповідно до поліпшення стану. Залежно від отриманих даних результати тесту інтерпретували в такий спосіб: 0-9 балів – відсутність депресивних симптомів; 10-15 балів – легка депресія (субдепресія); 16-19 – помірна депресія; 20-29 – виражена (середньої тяжкості) і 30-63 – тяжка депресія.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Exel та Statistica 7.0 з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Статистично значущими вважали відмінності при p<0,05.

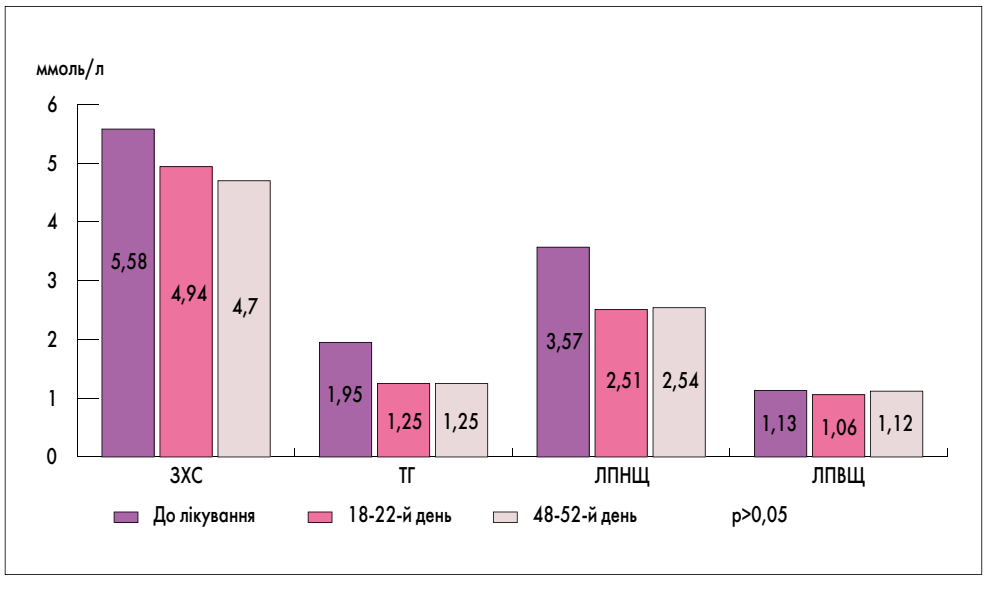


Рис. 3. Динаміка показників ліпідограми пацієнтів основної групи (n=62)

Результати та їх обговорення

До початку терапії пацієнти обох груп були реципрокними за віком, статтю, метаболічними показниками (ІМТ, обвід талії, ВЖТ, початкові показники печінкових проб і ліпідограми; p>0,05; табл. 2).

Всі обстежені пацієнти, що були включені у дослідження, мали надлишкову масу тіла або ожиріння I ступеня та вісцеральне ожиріння. Середній ІМТ становив 31,20±0,59 кг/м^2 в основній групі та 31,57±0,62 кг/м^2 у групі порівняння (p>0,05). При моніторуванні складу тіла (біоімпедансометрії) виявлено значне перевищення частки ВЖТ без достовірної різниці значень у чоловіків і жінок (p>0,05), що дозволило об'єднати їх показники для розрахунку середніх значень у двох групах.

При аналізі початкових показників печінкових проб і ФНП встановлено наявність помірної активності запалення у печінці як у пацієнтів основної групи, так і групи порівняння (p>0,05).

Під час контрольного обстеження на 18-22-й день від початку терапії відзначена статистично значуща (p<0,05) позитивна динаміка показників цитолізу в основній групі (порівняно з початковим рівень АЛТ знизився до 45,8±1,1 ОД/л (p<0,05), АСТ – до 35,5±1,3 ОД/л (p<0,05)), зіставна з такою у групі порівняння (p>0,05; порівняно з початковим рівень АЛТ знизився до 46,6±1,2 ОД/л (p<0,05), АСТ – до 36,1±1,4 ОД/л (p<0,05)). На 48-52-й день від початку лікування зберігалася позитивна динаміка щодо зниження показників цитолізу (порівняно з початковим рівень АЛТ знизився до 34,6±1,1 ОД/л (p<0,05), АСТ – до 29,4±1,1 ОД/л (p<0,05)) без статистично значущих відмінностей із показниками групи порівняння (p>0,05; рис. 1).

У всіх учасників дослідження ферментні показники холестазу початково не перевищували референтних значень (p>0,05) і залишалися в межах норми у динаміці лікування (рис. 2).

Показники ліпідограми (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, КА, ЛПДНЩ) пацієнтів основної групи були зіставні з такими групи порівняння як до, так і в динаміці лікування (p>0,05; рис. 3).

Після закінчення лікування зафіксована статистично значуща позитивна динаміка маркера запалення – ФНП. На 18-22-й день від початку терапії показники ФНП в основній групі знизилися з 11,12±0,85 пг/мл до 5,00±0,39 пг/мл (p<0,001), а в групі порівняння – з 11,05±1,09 пг/мл до 5,3±0,41 пг/мл (p<0,001). При аналізі віддалених результатів на 48-52-й день зберігалася позитивна тенденція до зменшення і стабілізації рівня ФНП без статистично значущих відмінностей між показниками досліджуваних груп (до 4,14±0,39 пг/мл і 3,96±0,37 пг/мл відповідно; p>0,05).

Продовження на стор. 10.

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків;
І.М. Скрипник, д. мед. н., професор, ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава;
Г.В. Осьодло, д. мед. н., професор, Українська військова медична академія Міністерства оборони України, м. Київ;
О.Є. Гріднєв, д. мед. н., **Я.В. Нікіфорова,** к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Ефективність та безпека препарату адеметіоніну у корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом

Результати відкритого багатоцентрового порівняльного постмаркетингового дослідження

Продовження. Початок на стор. 8.

Динаміка показників ФНП протягом усього періоду спостереження представлена на рисунку 4.

Таким чином, як на 18-22-й день, так і на 48-52-й день від початку терапії виявлена статистично значуща позитивна динаміка показників цитолізу і ФНП у сироватці крові, а також тенденція до зменшення показників холестазу, ліпідного спектра порівняно з початковими. Результати, отримані в обох групах, були зіставні (p>0,05).

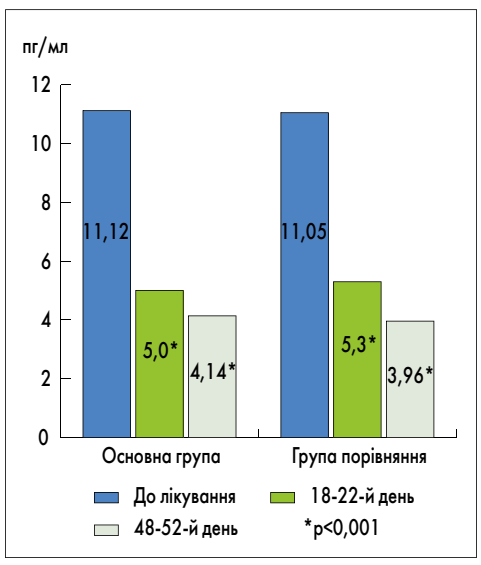


Рис. 4. Динаміка показників ФНП (n=120)

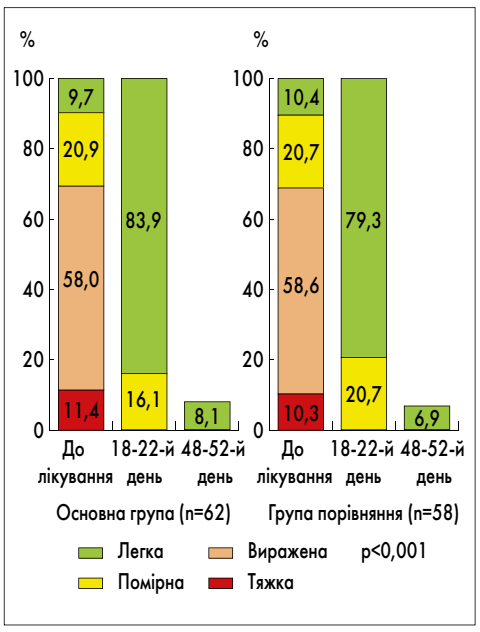


Рис. 5. Динаміка ступеня тяжкості депресії у пацієнтів (n=120)

Крім позитивного впливу на стан печінки, наше дослідження підтвердило позитивний антидепресивний ефект адеметіоніну у пацієнтів із НАСГ обох груп. Середня сума балів, що відображала ступінь тяжкості депресії в обстежених пацієнтів, до початку терапії становила 21,53±0,88 в основній групі і 21,29±0,92 у групі порівняння (p>0,05). Після проведеної терапії ступінь тяжкості депресії статистично значуще (p<0,05) знизився у хворих обох груп – до 6,84±0,44 і 6,36±0,47 бала відповідно.

Динаміка перерозподілу частки пацієнтів із різним ступенем тяжкості депресії до і після лікування представлена на рисунку 5.

Доведено, що досліджуваний препарат пригнічував симптоми депресії навіть при короткочасному лікуванні. Дані, отримані за допомогою питальника Бека на 18-22-й день після початку терапії у пацієнтів основної групи, свідчать про статистично значуще зниження ступеня тяжкості депресії (p<0,001): збільшення частки пацієнтів з помірним (16,1%) і легким ступенем депресії (83,9%) і відсутність пацієнтів з вираженою і тяжкою депресією порівняно з початковими показниками (58,0 і 11,4% відповідно). Згідно з віддаленими результатами, на 48-52-й день від початку терапії лише у 8,1% учасників дослідження зафіксовано легкий ступінь депресії, тоді як 91,9% пацієнтів не мали ознак депресії. Антидепресивний ефект генеричного препарату адеметіоніну був зіставний із таким референтного (p>0,05). Переносимість досліджуваних препаратів була хорошою, побічних ефектів не виявлено. Всі пацієнти закінчили курс терапії.

Висновки

Результати використання як генеричного, так і референтного препарату адеметіоніну дають змогу позитивно оцінити їх ефективність як патогенетичного лікарського засобу у пацієнтів з НАСГ. За досліджуваними параметрами Гепаметіон® зіставний із референтним препаратом адеметіоніну і є доступним ефективним вітчизняним препаратом для патогенетичного лікування хворих на НАСГ із додатковим вираженим антидепресивним ефектом.

Література

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» від 06.11.2014 № 826. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (http://search.ligazakon.ua).
2. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 1 (75). – С. 130-138.
3. Полухина А.В., Винницкая Е.В, Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Медицинский совет. – 2017. – № 15. https://cyberleninka.ru/article/n/ademetionin.
...
19. Sookoian S. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine insufficiency. Liver International. 2017; 37(4): 611-619.

АНОНС

VII Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

з нагоди 55-річчя ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (1964-2019)

13-14 червня, м. Дніпро

Наукова програма заходу:
- епідеміологія захворювань органів травлення;
- етіологія та патогенез (у тому числі експериментальні дослідження) захворювань органів травлення;
- профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення;
- новітні технології хірургічного лікування (у тому числі міні-інвазивного) патології органів травлення;
- дитяча гастроентерологія;
- нутриціологія та лікувальне харчування.

У рамках сесії буде проведено окреме засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту.

Місце проведення: Діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» **Юрій Миронович Степанов.**

З усіх питань звертатися в оргкомітет конференції:

Заступник директора з наукової роботи, к. мед. н. **В.І. Діденко**
E-mail: **vladdidenko23@gmail.com**
Тел.: (050)056-78-42; (096)727-90-60

Провідний науковий співробітник, к. мед. н. **Н.Г. Гравіровська**
E-mail: **gastro.grav@gmail.com**
Тел.: (050)134-92-54; (098)828-45-47

АНОНС

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Асоціація педіатрів України

Науково-практична конференція

«Актуальні питання дитячої гепатології»

16-17 травня, м. Київ

Куратор: Березенко Валентина Сергіївна, д. мед. н., завідувач відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Нормальна мікрофлора кишечнику – запорука міцного здоров'я
Е. Харпер, О.Є. Абатуров, М.Л. Аряєв та ін. 16-17

Обережно – глютен! Що необхідно знати про целіакію?
О.Ю. Губська 18-19

Актуальні питання підтримки та збереження грудного вигодовування дітей в Україні
О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко. 26-27

Хронічний панкреатит при коморбідному перебігу з ішемічною хворобою серця: особливості фармакотерапії
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк 35-38

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Фармакотерапія хронічного панкреатиту з позицій сучасних клінічних рекомендацій
І.В. Маєв, Т.В. Бідеєва, Ю.О. Кучерявий та ін. 3

Здорове харчування та дієтотерапія: медичний аспект
Н.В. Харченко 6-7

Ефективність та безпека препарату адеметіоніну у корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом
Г.Д. Фадєєнко, І.М. Скрипник, Г.В. Осьодло та ін. 8-10

Overlap-синдром у функціональній гастроентерології
О.І. Федів 23-24

Сучасний алгоритм ведення пацієнтів з *Hp*-асоційованим гастритом: на що слід звернути увагу 25

Клінічний випадок лікування рефлюкс-езофагіту при стравоході, вкритому циліндричним епітелієм, у хворого після субтотальної езофагектомії
В.С. Корпяк 29

Пробіотики: сучасні досягнення та виклики
А.Е. Дорофєєв, С.М. Ткач, О.Ю. Бєлоусова та ін. 30-31

Спазмолітична терапія в корекції синдрому подразненого кишечнику
Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова. 32-34

Кишечный газ и вздутие живота
О.В. Швец. 39-41

ГЕПАТОЛОГІЯ

Вірусний гепатит В: експресія дефектних поверхневих антигенів і патогенез 5

Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення
М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун 12-14

Основные принципы гепатопротекторной терапии: уроки клинических исследований S-аденозил-L-метионина
И.А. Зайцев 21-22

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, заслужений лікар України,
В.М. Гладун, к. мед. н., Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення

М.Б. Щербиніна

В.М. Гладун

Захворювання печінки можуть провокувати багато інфекційних та неінфекційних факторів. Увага до цієї групи хвороб зумовлена їх значною поширеністю, схильністю до хронічного перебігу, формування цирозу печінки і високою смертністю унаслідок його ускладнень або трансформації в гепатоцелюлярну карциному. Вважалося, що серед етіологічних чинників хронічних захворювань печінки домінують гепатотропні віруси. Однак останнім часом у цих поглядах намітилися істотні зміни. Зокрема, виявлено, що в економічно розвинених країнах смертність при алкогольному ураженні печінки перевершує таку при ураженнях вірусного генезу [1, 2], а найпоширенішим захворюванням цього органа, принаймні в західноєвропейській популяції, зараз є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

Запізніла та нераціональна діагностика зумовлює значні труднощі для пацієнтів і є істотним тягарем для системи охорони здоров'я. Такі ситуації часто виникають через тривалу наявність стертої клінічної картини, особливо на ранній стадії ураження печінки, та подібну розгорнуту симптоматику при етіологічно різних захворюваннях. На думку фахівців, кількість пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки можна значно зменшити за рахунок ефективної реалізації вже відомих економічно доцільних профілактичних і терапевтичних заходів. У зв'язку з цим особливого значення набуває своєчасне розпізнавання патологічних змін, що виникли в печінці. Така діагностика здійснюється на комплексній основі. Відповідно до вимог доказової медицини будь-яке медичне рішення – від вибору методу діагностики й терапії до визначення прогнозу для пацієнта – має ґрунтуватися на результатах клініко-лабораторних досліджень.

Лікарі майже щодня стикаються з оцінюванням показників печінкового комплексу, що допомагає в класифікації пошкоджень печінки, сприяє проведенню диференційної діагностики, а також дозволяє визначити ступінь тяжкості та прогноз захворювання.

При оцінюванні печінкових проб першим етапом діагностичного пошуку є визначення гепатоцелюлярного (паренхіматозного) пошкодження, біохімічним відображенням якого визнано рівень ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та глутаматдегідрогенази (ГДГ). Останній показник широко використовується за кордоном, а в Україні – переважно науковцями.

Хотілось би звернути увагу, що термін «гепатоцелюлярне пошкодження» прийшов на зміну більш звичному «цитолітичний синдром», який вживали тривалий час. Таке нововведення пов'язане з тим, що підвищення рівня печінкових амінотрансфераз не рівнозначне некрозу гепатоцитів [3], а частіше асоційоване з порушенням стану клітинної стінки.

Що стосується характеристики АЛТ, то дослідження концентрації цього ферменту є доступним і недорогим рутинним біохімічним аналізом, який широко використовується в клінічній практиці. АЛТ належить до внутрішньоклітинних ферментів, який насамперед депонується в цитоплазмі гепатоцитів [4]. АЛТ складається з 496 амінокислот, має період напіввиведення 47±10 год і кодується геном АЛТ, що міститься на довгому плечі хромосоми 8 (8q24,3) [5]. За хімічними властивостями АЛТ – фермент, що каталізує перенесення аміногрупи аланіну на альфа-кетоглутарову кислоту з утворенням піровиноградної та глутамінової кислот. Переамінування відбувається в присутності коферменту – піридоксальфосфату (похідного вітаміну B_6 в печінці) та є основним процесом у циклі трикарбонових кислот (рис. 1).

Найвища активність АЛТ проявляється в печінці та нирках, нижча – у підшлунковій залозі, серці, скелетних м'язах, жирових тканинах, кишечнику, передміхуровій залозі та головному мозку. Гендерна різниця активності ферменту полягає у трохи нижчому його рівні у жінок, ніж у чоловіків.

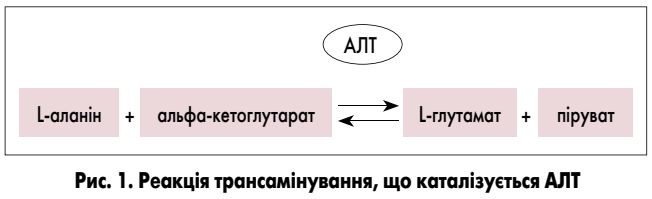


Рис. 1. Реакція трансамінування, що каталізується АЛТ

Оскільки АЛТ є внутрішньоклітинним ферментом, його вміст у сироватці крові здорових людей невисокий. Активність АЛТ у клітинах печінки приблизно у 3 тис. разів вища, ніж активність АЛТ у сироватці крові [4]. При пошкодженні або руйнуванні клітин, що містять велику кількість АЛТ (печінка, міокард, скелетні м'язи, нирки), відбувається викид цього ферменту у кров, що призводить до підвищення у ній кількості АЛТ.

Сьогодні вимірювання рівня АЛТ стало основою скринінгу загального стану здоров'я [6]. Так, навіть при захворюваннях, що зустрічаються в загальній популяції порівняно рідко (такі як вірусний і токсичний гепатити, м'язова дистрофія та інші захворювання м'язової системи), може спостерігатися істотне збільшення рівня АЛТ [7]. Саме відхилення вмісту АЛТ від норми набуває клінічного значення при достатньо рідкісних захворюваннях. Занепокоєння дослідників у всьому світі викликає швидке зростання поширеності ожиріння, гіперліпідемії та цукрового діабету (ЦД), при яких спостерігається збільшення вмісту АЛТ від легкого до помірного [8]. Низка метаболічних порушень, таких як резистентність до інсуліну, ЦД, гіперліпідемія та ожиріння, асоційована з метаболічним синдромом (МетС) [9], підвищення АЛТ при цьому синдромі має клінічне значення.

На рівень АЛТ у загальній популяції населення можуть впливати демографічні фактори (стать і вік [10]), антропометричні особливості (окружність талії та індекс маси тіла), фактори навколишнього середовища та споживання алкоголю [11]. Цей показник також залежить від лабораторних методів визначення та добових коливань [12]. Багатофакторність змін рівня АЛТ потребує від клініциста ретельного оцінювання, всебічного аналізу багатьох хвороботворних процесів, супутніх захворювань, пояснень клінічних наслідків аномального рівня АЛТ у конкретного пацієнта. Тому існує потреба в узагальненні відомостей про клінічні фактори, які впливають на рівень АЛТ, та більш детальному вивченні цього ферменту як інструмента клінічної оцінки.

Згідно з сучасними спостереженнями наявність підвищеного рівня АЛТ пов'язана зі збільшенням смертності від захворювань печінки [13]. Тому було переглянуто нормальні межі концентрації АЛТ. За рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology, ACG), нормальний рівень АЛТ коливається від 29 до 33 МО/л у чоловіків і від 19 до 25 МО/л у жінок. У випадках перевищення норми слід виключити патологію печінки [14].

Характеристика АЛТ як маркера пошкодження паренхіми печінки:

- **період напіввиведення 47 год;**
- **діапазон норми: ♂ 29-33 МО/л; ♀ 19-25 МО/л;**
- **специфічний для печінки, якщо рівень помітно підвищений;**
- **локалізація тільки в цитоплазмі;**
- **підвищений рівень свідчить про пошкодження паренхіми печінки.**

Ступінь підвищення рівня АЛТ, як правило, пропорційний тяжкості захворювання та дозволяє робити висновки про етіологію захворювання печінки. Наприклад, значне підвищення рівня трансаміназ (>10-50 разів перевищує норму) вказує на наявність блискавичних форм вірусного або індукованого хімічними речовинами токсичного гепатиту, рідше може свідчити про ішемічне пошкодження або бути наслідком злоякісної гіпертермії. Помірне збільшення рівня АЛТ (у 5 разів вище за норму) характерне для вірусних, алкогольно-токсичного або хімічно індукованого (кокаїн, екстазі та ін.) гепатитів. Незначно збільшується вміст АЛТ при холестатичних захворюваннях печінки та декомпенсованому цирозі печінки («вигорання» цирозу), при якому рівень АЛТ може перебувати й у межах норми (табл. 1). Мінімальне підвищення рівня трансаміназ часто вказує на наявність НАЖХП. Слід також мати на увазі, що нормальні рівні трансаміназ не виключають захворювання печінки. За наявності у пацієнта ознак і/або симптомів захворювання печінки навіть при нормальних показниках біохімічних проб необхідно провести діагностичний пошук для виявлення патології.

Виявлення підвищеного рівня АЛТ потребує подальшої диференціації гострого та хронічного захворювань печінки. Це уточнення здійснюють на основі даних історії хвороби та клінічного обстеження. Хронічним вважають захворювання печінки, якщо клініко-лабораторні зміни зберігаються більше ніж 6 міс, а також якщо при первинному зверненні пацієнта наявні інші зміни стану органа за результатами клініко-лабораторних досліджень або типових сонографічних даних.

Протягом не одного десятиліття ще одним маркером ураження печінки (з широким спектром етіології від вірусного гепатиту до НАЖХП) вважається АСТ [16]. Перше повідомлення про роль трансаміназ у прогнозі пошкодження клітин печінки опубліковано у 1955 р. Molander і співавт., які вказали, що рівень АСТ був підвищений при гострому інфаркті міокарда [17]. Слід зазначити, що висока активність АСТ у сироватці крові пацієнтів з інфарктом міокарда та гострою серцевою недостатністю спостерігається у зв'язку з гострим некрозом гепатоцитів у центрі печінкової часточки, який виникає внаслідок зміни кровообігу, про що повідомлено в роботах Killip та співавт.

АСТ є піридоксальфосфатзалежним ферментом, що існує в цитоплазматичній і мітохондріальній формах (АСТ 1 і АСТ 2 відповідно). Ці два ферменти належать до сімейства амінотрансфераз класу I – піридоксальфосфатзалежної амінотрансферази. Ген, що кодує розчинну цитоплазматичну АСТ 1 (АСТ 1), розташований у хромосомі 10 (10q24,2), а той, що кодує мітохондріальну АСТ 2 (АСТ 2) – у хромосомі 16 (16q21). АСТ 1 є важливим регулятором рівня глутамату, оскільки він бере участь у біосинтезі L-глутамату з L-аспартату чи L-цистеїну. Каталітична АСТ 1 відповідає за реакції, схематично представлені на рисунку 2.

Крім того, АСТ бере участь у синтезі глюкози в печінці та у гліцерогенезі адипоцитів.

Рівень АСТ є високочутливим індикатором гепатоцелюлярного пошкодження, але визначення цього показника характеризується низьким ступенем специфічності. Проте через переважну локалізацію АСТ у мітохондріях цей маркер використовують для прогнозування тяжкості некрозу клітин.

Таблиця 1. **Оцінювання ступеня підвищення рівня АЛТ [15]**

Ступінь підвищення рівня АЛТ	Верхня межа норми (ВМН)
Мінімальний	<2 ВМН
Легкий	>2-5 ВМН
Помірний	>5-15 ВМН
Виражений	>15 ВМН
Масивний	>10 тис. МО/л

Характеристика АСТ як маркера пошкодження паренхіми печінки:

- **період напіввиведення 17 год;**
- **діапазон норми: ♂ <50 МО/л; ♀ <35 МО/л;**
- **високочутливий;**
- **неспецифічний маркер, рівень підвищений при інфаркті міокарда, скелетно-м'язових захворюваннях, гемолізі;**
- **локалізація в цитоплазмі та мітохондріях;**
- **рівень значно підвищений при гострих вірусних, алкогольних і токсичних гепатитах.**

Результати сучасних біохімічних досліджень дають змогу по-новому визначити роль АЛТ й АСТ в обміні жирних кислот і метаболізмі гліцероліпідів. Встановлено, що ці амінотрансферази беруть участь у глюконеогенезі та синтезі амінокислот, регулюють інші функції метаболізму печінки, такі як обмін жирних кислот, гліцероліпідів і жовчних кислот. Крім того, визначено зв'язок між запасами заліза, активністю АЛТ і ризиком розвитку метаболічних порушень у підлітків [18]. Такі дані заслуговують подальшого вивчення. Викликають інтерес результати дослідження *in vitro*, автори якого стверджують, що навіть етанол може підвищувати рівень трансаміназ, зокрема мітохондріальної АСТ, шляхом експресії з регулятором, що підвищує її вміст, а не шляхом індукування вивільнення АСТ через пошкодження гепатоцитів [19]. Показано, що визначена в сироватці крові ферментативна активність АЛТ і АСТ фактично відображає відповідні аспекти патофізіології печінки поза межами руйнування мембрани гепатоцитів.

Отже, результати низки досліджень змінили класичне уявлення про те, що концентрації АЛТ й АСТ в сироватці крові є просто індикаторами руйнування мембрани гепатоцитів. Традиційний погляд поступився місцем більш обґрунтованому щодо важливості трансаміназ печінки у регуляції системної метаболічної функції. Нові наукові напрями (метаболоміка, ліпідоміка) в поєднанні з традиційними знаннями у галузі біохімії (так звана кількісна біологія) допомагають пояснити біологічне значення підвищення рівнів АЛТ й АСТ у клінічних умовах.

Епідеміологічні дослідження свідчать про збільшення у всьому світі поширеності МетС і серцево-судинних захворювань. Стверджується, що рівні трансаміназ є надійними предикторами окремих компонентів МетС, а саме – ЦД 2 типу, зниження чутливості до інсуліну, ішемічної хвороби серця, а також профілю атеротромботичного ризику, загального ризику розвитку серцево-судинних і метаболічних захворювань [20]. У численних дослідженнях продемонстровано кореляційний зв'язок між рівнями АЛТ й АСТ і захворюваністю та смертністю. Німецькі дослідники встановили, що у пацієнтів із рівнем АСТ >18 МО/л ризик смерті від усіх причин зростав у 3 рази [21]. У дослідженні, проведеному в Кореї, показано, що порівняно з групою пацієнтів з рівнем АЛТ або АСТ <20 МО/л, в осіб із показниками 30-39 МО/л відносний ризик (ВР) смерті, пов'язаної з патологією печінки, становив 9,5 (95% довірчий інтервал – ДІ – 7,9-11,5) для АЛТ або 8 (95% ДІ 6,6-9,8) для АСТ у пацієнтів чоловічої статі і 6,6 (95% ДІ 1,5-25,6) або 8,2 (95% ДІ 8,1-40,4) – жіночої [13]. Аналогічні результати отримано в американському дослідженні, зокрема показано, що підвищені рівні АСТ й АЛТ корелюють із вищою смертністю. Так, стандартизований коефіцієнт смертності становив 1,32 у пацієнтів з показниками АСТ в 1-2 рази вищими від ВМН (при ВМН 31 МО/л у чоловіків і жінок) і 1,75 – у більше ніж 2 рази вищими від ВМН, 1,21 – у пацієнтів з показниками АЛТ в 1-2 рази вищими від ВМН (при ВМН 45 МО/л у чоловіків і 29 МО/л у жінок) і 1,51 – у більше ніж 2 рази вищими від ВМН. Для порівняння: стандартизований коефіцієнт смертності при нормальних рівнях АСТ й АЛТ становив 0,95 та 0,61 відповідно [22].

Для оцінювання ризику захворюваності та смертності у зв'язку з аномальними показниками печінкових проб використовували результати досліджень бази даних NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey). В одному з досліджень продемонстровано зростання ризику смертності, пов'язаної із захворюваннями печінки (ВР 8,2; 95% ДІ 2,1-31,9), при підвищеному рівні АЛТ (у разі ВМН 30 МО/л у чоловіків і 19 МО/л у жінок) [14]. У ще одному аналізі встановлено зв'язок між ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та рівнем АЛТ. Показники ризику розвитку цього захворювання були вищими у чоловіків з ВМН для АЛТ >43 МО/л, ніж у жінок з ВМН для АЛТ >30 МО/л. Слід зазначити, що у дослідженні брали участь пацієнти з підвищеним рівнем АЛТ, не асоційованим із наявністю хронічного вірусного гепатиту чи надмірним вживанням алкоголю [23]. У зв'язку з цим регулярне визначення рівня амінотрансфераз (АЛТ й АСТ) все частіше розглядається як показник метаболічної функції печінки [24].

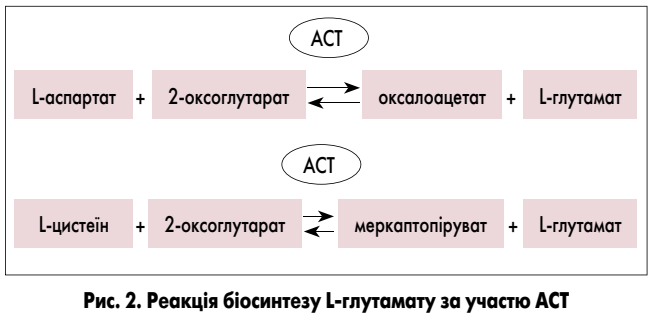


Рис. 2. Реакція біосинтезу L-глутамату за участю АСТ

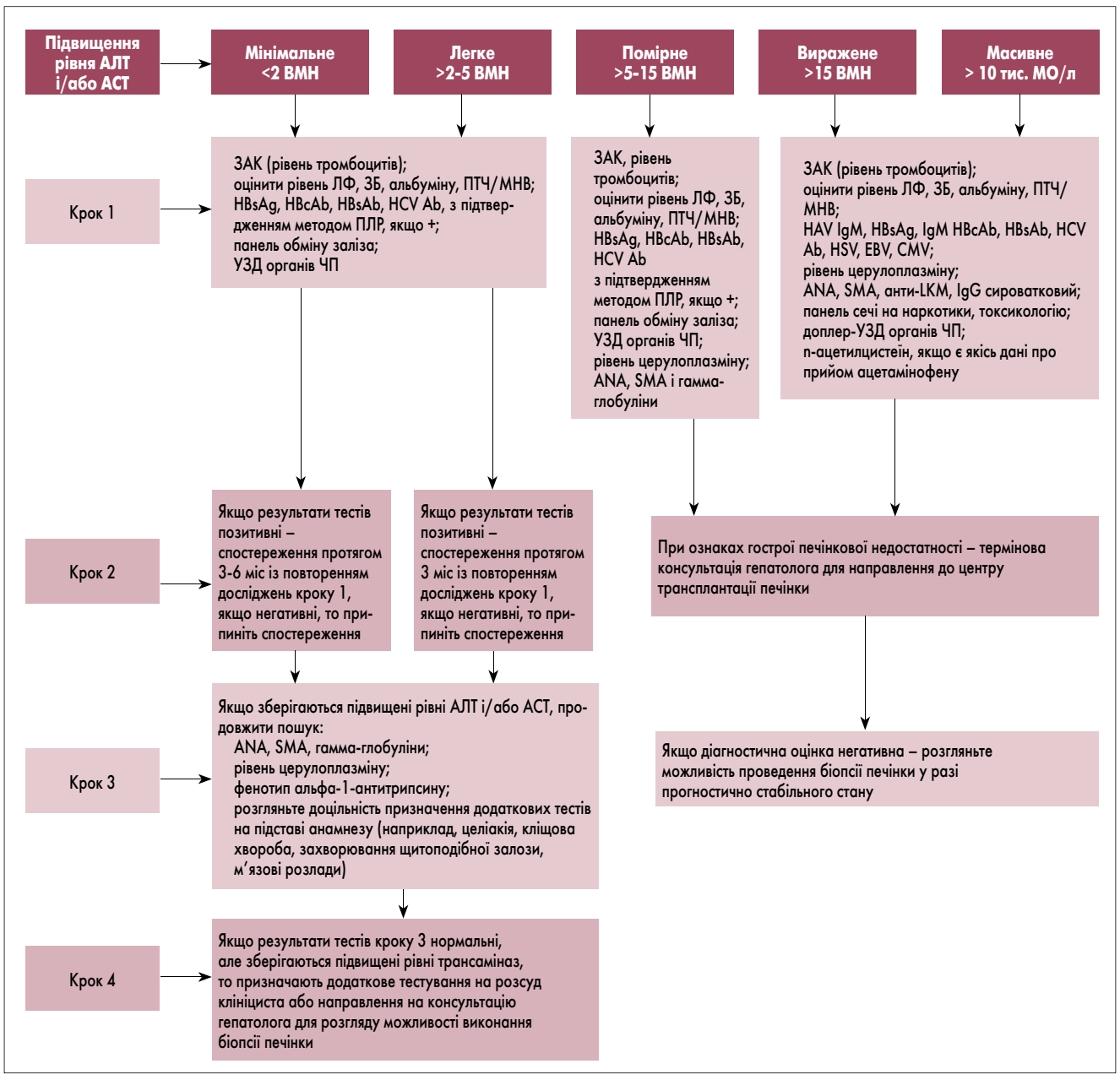


Рис. 3. Алгоритм діагностичного пошуку етіологічного чинника при підвищенні АЛТ і/або АСТ

ЗАК – загальний аналіз крові, ЗБ – загальний білок, ЛФ – лужна фосфатаза, ПТЧ/МНВ – протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення, HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В, HBcAb (Hepatitis B core antibody) – антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В, HBsAb (Hepatitis B surface antibody) – антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту, HCV Ab (Hepatitis C antibody) – антитіла до вірусу гепатиту С, ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція, УЗД – ультразвукове дослідження, ЧП – черевна порожнина, ANA (Antinuclear antibody) – антинуклеарні антитіла, SMA (Smooth Muscle Antibodies) – антитіла до гладеньких м'язів, HAV IgM – антитіла класу IgM до вірусу гепатиту А, HSV (Herpes simplex virus) – вірус простого герпесу, EBV (Epstein-Barr virus) – вірус Епштейна – Барр, CMV (Cytomegalovirus) – цитомегаловірус, анти-LKM (Anti-liver kidney microsomal antibody) – антитіла до мікросом печінки та нирок.

При виявленні змін рівня АЛТ і/або АСТ клініцисту необхідно провести диференційну діагностику гострого та хронічного захворювання печінки та встановити його етіологію. Наводимо алгоритм дій при підвищенні цих показників (рис. 3).

При гострому захворюванні печінки з помірно підвищеними значеннями АЛТ і/або АСТ і відсутності ознак печінкової недостатності рівень трансаміназ слід перевіряти протягом 3 міс. Якщо рівні трансаміназ залишаються підвищеними або виявляють тенденцію до їх зростання, необхідна подальша діагностика. Слід обов'язково виключити наявність вірусного гепатиту (А, В/D, С або Е).

Таблиця 2. **Підвищення рівня трансаміназ, асоційоване з іншими системними захворюваннями**

Захворювання кишечнику	Целіакія, виразковий коліт, хвороба Крона
Кардіоміопатії	Інфаркт міокарда, міозит, тахікардія/аритмія, а також операції на серці
Судинні захворювання	Легенева емболія (без деформації правого шлуночка)
Нервово-м'язові захворювання	Прогресуюча системна м'язова дистрофія, поліміозит, дерматоміозит, епілептичний статус, а також важка фізична праця
Ендокринні захворювання	Хвороба Аддісона, гіпо-/гіпертиреоз

Якщо результати серологічних досліджень негативні, пацієнту слід призначити тести, спрямовані на виявлення обмінних та спадкових хвороб, пов'язаних із патологією печінки (гемохроматоз, хвороба Вільсона, ЦД, целіакія, хвороба Гоше, дефіцит лізосомальної кислої ліпази тощо). Крім того, необхідно визначити наявність аутоантитіл (ANA, антимітохондріальних антитіл – AMA, SMA, антинейтрофільних цитоплазматичних – pANCA, антитіл до розчинного антигену печінки – SLA) і рівень гамма-глобулінів як маркерів аутоімунного гепатиту. Якщо результати все ще не дають змогу визначити причину патології, наступним кроком має бути дослідження з метою виявлення менш поширених причин, таких як інфікування іншими вірусами, бактеріями, грибами або паразитами. Крім того, навіть якщо це не вказано в історії хвороби, слід мати на увазі, що пацієнт міг приховати інформацію про вживання наркотиків або алкоголю. У такому разі доцільним буде дослідження сечі на наркотики, визначення вуглеводдефіцитного трансферину (Carbohydrate-Deficient Trancferrin, CDT) чи рівня етилглюкуроніду в сечі або дослідження проби волосся. Коли не вдається уточнити причину змін рівнів АЛТ та АСТ, основним методом діагностики стає біопсія печінки.

Підвищення рівня трансаміназ можливе також у зв'язку з іншими системними захворюваннями, що слід враховувати при диференційній діагностиці (табл. 2). Хибнопозитивне підвищення вмісту трансаміназ може виникати при гемолізі, інтенсивній фізичній активності, збільшенні споживання білка або тривалому голодуванні, а також після вживання їжі.

Значення ГДГ як маркера пошкодження печінки недооцінене українськими лікарями. ГДГ міститься в мітохондріях нервових клітин, клітин міокарда, скелетних м'язів, але найбільше – у гепатоцитах. Цей фермент каталізує перетворення глумату в альфа-кетоглутарову кислоту. Підвищення його рівня вказує на значне центроацинарне ураження, що виникає при гострій інтоксикації (наприклад, при отруєнні грибами) та порушеннях перфузії печінки. Дослідження

Продовження на стор. 14.

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, заслужений лікар України,
В.М. Гладун, к. мед. н., Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення

Продовження. Початок на стор. 12.

концентрації ГДГ також відіграє важливу роль у диференційній діагностиці захворювань печінки. Це пояснюється тим, що ГДГ міститься в мітохондріях і майже не виділяється в кров при запальних захворюваннях печінки. Виняток становить перша доба жовтяничного періоду гепатитів, коли активність ГДГ дещо підвищується. При холестатичних захворюваннях печінки рівень ГДГ може бути помірно підвищений на відміну від гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), рівень якої є раннім діагностичним маркером холестазу.

Характеристика ГДГ як маркера пошкодження паренхіми печінки:

- **період напіввиведення <18 год;**
- **діапазон норми ♂ <7 МО/л; ♀ <5 МО/л;**
- **специфічний маркер ураження печінки, якщо значення помітно підвищені;**
- **винятково мітохондріальна локалізація;**
- **підвищені значення у разі наявності центроацинарних пошкоджень: гіпоксія, гострий (токсичний) гепатит, обструктивна жовтяниця.**

Нерідко у клінічній практиці для диференційної діагностики гепатоцелюлярного пошкодження використовують співвідношення рівнів печінкових ферментів. Так, коефіцієнт АСТ/АЛТ, який був запропонований De Ritis як додатковий до абсолютних значень активності амінотрансфераз, певною мірою свідчить про тяжкість ураження печінки (в нормі коефіцієнт дорівнює 1,33±0,42, або 0,91-1,75). Співвідношення De Ritis (АСТ/АЛТ) дає змогу диференціювати досить незначне (коефіцієнт De Ritis <1) і тяжке ушкодження (коефіцієнт De Ritis >1), яке має місце при цирозі печінки. Переважне підвищення рівня АСТ спостерігається при гострому алкогольного гепатиті та пухлинах печінки і пов'язане з локалізацією ферментів у мітохондріях. При гострому вірусному гепатиті коефіцієнт De Ritis дорівнює <1, оскільки переважає підвищення активності АЛТ. Низькі рівні амінотрансфераз не мають істотного значення для прогнозу захворювання. Відомо про розвиток фульмінантного некрозу при гострому гепатиті, коли рівень ферментів сироватки крові підвищується незначно, а швидке одужання можливе при різко підвищеній активності. Крім того, у більшості пацієнтів із цирозом печінки активність амінотрансфераз нижча за 300-200 МО/л і різко знижується у термінальній стадії печінкової недостатності.

Для оцінювання ступеня цитолізу клітин і диференційної діагностики жовтяниці визначають коефіцієнт (АСТ+АЛТ)/ГГТ (коефіцієнт Шмідта). У разі запальних захворювань печінки та некрозу клітин активність ГГТ вища, ніж трансаміназ, внаслідок чого коефіцієнт знижується. При дифузних ураженнях печінки активність трансаміназ зростає у 20-25 разів, внаслідок чого коефіцієнт різко збільшується. Завдяки використанню цього коефіцієнта значно полегшується диференційна діагностика паренхіматозної та обтураційної жовтяниці. При гострому гепатиті, внутрішньопечінковому холестазі цей коефіцієнт становить близько 50 (через різке підвищення активності амінотрансфераз і незначне – ГГТ). У разі механічної жовтяниці, метастазів раку у печінці коефіцієнт Шмідта становить 5-15 (значне зростання активності ГГТ та невелике – амінотрансфераз). Співвідношення (АСТ+АЛТ)/ГГТ дає змогу більш достовірно, ніж АЛТ/ЛФ, диференціювати обтураційну та вірусну жовтяницю.

Отже, в усіх випадках виявлення гепатоцелюлярного пошкодження необхідно виконувати покроковий діагностичний пошук етіологічного чинника, що дозволить визначити тактику ведення пацієнта, забезпечити ефективне лікування та поліпшити прогноз.

Література

1. Silva M.J., Rosa M.V., Nogueira P.J., Calinas F. Ten years of hospital admissions for liver cirrhosis in Portugal. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015 Nov; 27(11): 1320-6.
2. Nilsson E., Anderson H., Sargenti K., Lindgren S., Prytz H. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year populationbased study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016 Jun; 43(12): 1330-9.
3. Pariente A. Hepatic cytolysis (aminotranferases increase) in adults Article in Hepato-Gastro. 2013 Oct; 20(8): 629-38. doi: 10.1684/hpg.2013.0916.
4. Sherman K.E. Alanine aminotransferase in clinical practice: a review. Archives of internal medicine. 1991; 151(2): 260.
5. Sohocki M.M., Sullivan L.S, Harrison W.R., Sodergren E.J., Elder F.F., Weinstock G., Tanase S., Daiger S.P. Human glutamate pyruvate transaminase (GPT): localization to 8q24.3, cDNA and genomic sequences, and polymorphic sites. 1997 Mar 1; 40(2): 247-52.
6. Kim W., Flamm S.L., Di Bisceglie A.M., Bodenheimer H.C. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. Hepatology. 2008; 47(4): 1363-70.
7. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Canadian medical association journal. 2005; 172(3): 367-79.
8. James P.T. Obesity: the worldwide epidemic. Clinics in dermatology. 2004; 22(4): 276-80.
9. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. The Lancet. 2005; 365(9468): 1415-28.
10. Dong M.H., Bettencourt R., Brenner D.A., Barrett-Connor E., Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012; 10(3): 285-90.
11. Yang R.Z., Park S., Reagan W.J., Goldstein R., Zhong S., Lawton M., Rajamohan F., Qian K., Liu L., Gong D.W. Alanine aminotransferase isoenzymes: molecular cloning and quantitative analysis of tissue expression in rats and serum elevation in liver toxicity. Hepatology. 2009; 49(2): 598-607.
12. Ruhl C.E., Everhart J.E. Diurnal Variation in Serum Alanine Aminotransferase Activity in the United States Population. Journal of Clinical Gastroenterology. 2013; 47(2): 165.
13. Kim H.C. Nam C.M., Jee S.H. et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. Br. Med. J. 2004; 328: 983.
14. Lee T.H. Kim W.R., Benson J.T. et al. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology. 2008; 47: 880-7.
15. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am. J. Gastroenterol. advance online publication. 2016; 2016: 1-18.
16. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Canadian medical association journal. 2005; 172(3): 367-79.
17. Schwartz M.K. Clinical aspects of aspartate and alanine aminotransferases. Methods in enzymology. 1971; 17: 866-75.
18. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999; 116(6): 1413-19.
19. Ruhl C.E., Everhart J.E. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. Gastroenterology. 2005; 128(1): 24-32.
20. James P.T. Obesity: the worldwide epidemic. Clinics in dermatology. 2004; 22(4): 276-280.
21. Arndt V., Brenner H., Rothenbacher D. et al. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. Int. Arch. Occup. Environ Health. 1998; 71: 405-12.
22. Ruhl C.E., Everhart J.E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. Hepatology. 2012; 55: 447-54.
23. Ioannou G.N. Weiss N.S., Boyko E.J. et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. Hepatology. 2006; 43: 1145-51.
24. Pacifico L., Ferraro F., Bonci E., Anania C., Romaggioli S., Chiesa C. Upper limit of normal for alanine aminotransferase: Quo vadis? Clinica Chimica Acta. 2013; 422: 29-39.

Анкета

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2 (колишня Механізаторів).

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

Прізвище, ім'я, по батькові .....
.....
.....
Спеціальність, місце роботи .....
.....
Індекс .....
місто .....
село .....
район ..... область .....
вулиця ..... будинок .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
роб. .....
моб. .....
E-mail: .....

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

Підпис _____

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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? .....
.....

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

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

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

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

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

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент 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»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу ..... **(044) 364-40-16**
Відділ передплати та розповсюдження ..... **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано: «ТОВ «ЕССОР-С» вул. Гайдара, 27, м. Київ, 01033.
Підписано до друку 1.03.2019 р.
Замовлення № СФ-0000005.
Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

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

Оргкомітет

Олег Могильний, тел.: +380 (67) 548-49-09;
e-mail: oleg.mogilniy@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник, тел.: +380 (98) 076-76-59;
e-mail: manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік, тел.: +380 (67) 499-83-31;
e-mail: oleg.mogilniy@mamo.kiev.ua

Нормальна мікрофлора кишечнику – запорука міцного здоров'я

7 листопада у м. Києві за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, фармацевтичної компанії «Фармак» та інформаційних партнерів у форматі телемосту відбулася науково-практична конференція «Сучасні питання та підходи до лікування гастроінтестинальних порушень у дітей». У заході взяли участь фахівці з Дніпра, Львова, Одеси, Харкова та Києва. Педіатри та сімейні лікарі з різних куточків України отримали унікальну можливість не тільки обговорити актуальні питання педіатрії, а й прослухати доповідь запрошеного спікера з Великобританії та в режимі реального часу поставити запитання експерту.

Доповідь «Пробіотики для здоров'я дітей» представив **медичний директор компанії Protexin Human Healthcare, доктор Еттон Харпер.**

– Раніше вважалось, що частка бактеріальних клітин в організмі людини не перевищує 10% від загальної кількості власних клітин. Проте у результаті нещодавно проведених досліджень отримано зовсім інші дані: кількісне співвідношення власних клітин та бактерій становить 1:1, тобто в організмі людини міститься 30 трлн власних клітин та 38 трлн бактерій. Біотоп людини характеризується видовим різноманіттям та варіативністю залежно від органа. Наприклад, нормальна мікрофлора піхви містить лише представників *Lactobacillus*. Кишковий мікробіом представлений понад 3000 видами мікроорганізмів, причому у дистальних відділах кишечнику порівняно з проксимальними спостерігається значне збільшення кількості мікроорганізмів та їх видового різноманіття.

Згідно з даними масштабного та значущого для світової медицини проекту «Мікробіом людини», започаткованого ще у 2007 р. у США, в організмі людини існують щонайменше 3500 видів мікроорганізмів. Однак одне з найбільш важливих відкриттів – це визначення співвідношення власного та бактеріального генетичного матеріалу в макроорганізмі. Відомо, що геном людини представлений 23 тис. генів, у той час як кількість генів бактерій сягає 1 млн.

Сьогодні не виникає жодних сумнівів стосовно ролі мікрофлори кишечнику у збереженні здоров'я усього організму. Бактерії, які заселяють кишечник та активно взаємодіють з імунною та метаболічною системами, шляхом конкурентного інгібування перешкоджають росту патогенних мікроорганізмів, запобігаючи розвитку захворювань. В основі цих механізмів лежить здатність кишкового мікробіому синтезувати коротколанцюгові молочні кислоти та підтримувати оптимальне pH середовища, яке є несприятливим для патогенів, продукувати пептиди, які пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів. Окрім цього, важливе значення мікроорганізмів полягає у тому, що вони активують механізми місцевого імунного захисту (активація IgA, дендритних клітин і Т-лімфоцитів) та метаболізм (синтез вітамінів К та В, деяких ферментів, а також підтримання кишково-печінкової циркуляції).

Мікробіом дитини формується в утробі матері та під час пологів. Тому особливості перебігу вагітності та пологів неодмінно позначаються на видовому та кількісному складі мікробіоти. Зокрема, якщо пологи відбуваються через природні пологові шляхи, організм дитини збагачується *Lactobacillus*, якщо шляхом кесаревого розтину – мікроорганізмами, які знаходяться на поверхні шкіри матері. Відмінності складу мікрофлори у дітей, народжених різними шляхами, можуть зберігатися до 24 місяців життя. Подальше формування мікробіому дитини залежить від способу харчування (грудне або штучне вигодовування). Внаслідок урізноманітнення раціону змінюється і бактеріальна флора кишечнику.

У різні вікові періоди на організм дитини впливає низка зовнішніх та внутрішніх факторів. Особливу увагу слід звернути на кореляційний зв'язок імунної системи та мікробіому, а також наслідки його порушення для усього організму.

За умови нормального розвитку організму дитини послідовність змін мікробіому така: спершу переважають бактерії типу *Firmicutes* (до них належить рід *Lactobacillus*), які заселяють пологові шляхи матері, та протеобактерії (основним представником є *Escherichia coli*), з часом на фоні грудного вигодовування збільшується кількість актинобактерій. Представники *Actinobacteria* відіграють важливу роль у формуванні Т- і В-лімфоцитів – основних складових імунного захисту організму. Тому розвиток дисбіозу на фоні застосування антибіотиків у певний віковий період асоціюється з порушенням функціонування імунної системи та низкою інших негативних наслідків. Згідно з даними різних наукових джерел, низька видова різноманітність кишкового мікробіому спостерігається при багатьох патологічних станах: запальних захворюваннях кишечнику, синдромі подразненого кишечнику, некротичному ентероколіті, ожирінні, навіть при аутизмі та інших розладах психіки.

Наявність великої доказової бази щодо важливості деяких бактерій для нормального функціонування організму зумовлює значну зацікавленість світової медичної спільноти можливостями застосування пробіотиків з метою збереження здоров'я людини. У багатьох рекомендаціях авторитетних міжнародних організацій пробіотики розглядають як високоефективні складові схем лікування різних патологічних станів. Так, у рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення клінічної практики Великобританії (NICE) пробіотикам

відводиться важлива роль у терапії антибіотикасоційованої діареї (ААД). У рекомендаціях Всесвітньої гастроентерологічної асоціації (WGO) наведено схеми лікування широкого спектра захворювань шлунково-кишкового тракту, важливою складовою яких є пробіотики.

Велику доказову базу стосовно ефективності застосування має пробіотик Лактіалє (фармацевтичної компанії «Фармак»), який містить у своєму складі 7 штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophylus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium longum/infantis* (залежно від форми випуску), *Lactobacillus bulgaricus*. Усі мікроорганізми у складі пробіотика Лактіалє – це специфічні штами з повністю розшифрованими геномом. В експериментальних дослідженнях, в яких використовувались моделі різних мікробіологічних екосистем кишечнику людини, визначено основні властивості, які мають бути притаманні сучасному пробіотику: резистентність до низького рівня pH та жовчних кислот, стійкість до антибіотиків, адгезивність, здатність до інгібування росту патогенних мікроорганізмів. Цим вимогам відповідає сучасний пробіотик Лактіалє.

Важливий аспект вивчення пробіотичних засобів – це моноштамність та мультиштамність деяких бактерій. Так, *Lactobacillus rhamnosus* представлений великою кількістю штамів, які відрізняються своєю активністю, а отже, ефективністю. Штами *Lactobacillus rhamnosus*, виділені з різних біотопів організму людини та деяких молочних продуктів, мають істотні відмінності щодо їх резистентності до дії жовчних кислот (J.Y. Douillard et al., 2013). Пробіотик Лактіалє у своєму складі містить переважно мультиштамні бактерії, які порівняно з моноштамними мікроорганізмами мають певні переваги, зокрема, кращу інгібуючу здатність відносно патогенів (C.M.C. Chapman et al., 2012). Завдяки синергічній дії мультиштамні пробіотики є більш ефективними у зменшенні запальних процесів у кишечнику. Результати 12 із 16 клінічних досліджень демонструють вищу ефективність мультиштамних пробіотиків порівняно з моноштамними (C.M.C. Chapman et al., 2011). Значні відмінності (1:2) в ефективності застосування моно- та мультиштамних пробіотиків виявлено у пацієнтів із синдромом подразненого кишечнику. Кращі результати лікування отримані у тих пацієнтів, які приймали мультиштамні пробіотики.

Актуальною проблемою педіатрії є гострий гастроентерит, який супроводжується діарейним синдромом (>3 випорожнень за добу протягом <7 днів) та швидким розвитком дегідратації. Без сумнівів, основний напрям лікування таких пацієнтів – це регідратаційна терапія. Проте включення у терапевтичну схему пробітичного засобу може скоротити тривалість захворювання. У нашому дослідженні 85 дітей віком до 2 років із гострим гастроентеритом були розділені на 2 групи: пацієнти 1-ї групи отримували лікування за стандартною схемою (дієта та регідратаційна терапія), пацієнти 2-ї групи, крім стандартної терапії, додатково приймали пробіотик. На 5-й день лікування відсутність діареї спостерігалася у 68% пацієнтів 1-ї групи та у 95% 2-ї групи. Діарейний синдром у 95% пацієнтів 1-ї групи був ліквідований на 7-й день лікування. Таким чином, результати дослідження показують, що включення пробіотика у схему основного лікування скорочує тривалість діареї на 2 дні.

Протягом останнього часу відзначається тенденція до значного зростання поширеності ААД, яка здебільшого розвивається через 2 міс після лікування антибактеріальними засобами та характеризується збільшенням частоти дефекації >3 разів на добу протягом щонайменше 2 днів. Як правило, ААД виникає на фоні застосування антибактеріальних засобів широкого спектра дії, зокрема препаратів груп пеніцилінів і цефалоспоринів та кліндаміцину. Порушення мікробіому кишечнику призводить до зниження місцевих механізмів захисту від патогенів внаслідок зменшення активності конкурентного інгібування. Тому при ААД доцільним є призначення пробіотичних засобів, що обґрунтовують результати багатьох досліджень. У ході систематичного огляду 33 клінічних досліджень, у яких узяли участь близько 9000 педіатричних та дорослих пацієнтів з ААД, виявлено, що частота ААД, спричиненої *Clostridium difficile*, у пацієнтів, які приймали пробітик, є значно нижчою (12%), ніж у контрольній групі (18%). Цей позитивний ефект не залежить від кількості штамів, який містить у своєму складі пробіотичний засіб. Слід підкреслити, що у підгрупах педіатричних пацієнтів пробіотики запобігали розвитку ААД, спричиненої *Clostridium difficile*, у 62% випадків, що підтверджує важливу роль цих засобів у лікуванні дітей з АДД (J.Z. Goldenberg et al., 2017).

Сьогодні педіатри дедалі частіше стикаються з інфікуванням дітей *Helicobacter pilory*, що є показанням для проведення ерадикаційної терапії, яка істотно підвищує ризик розвитку АДД. Встановлено, що включення у стандартну схему потрійної антихелікобактерної терапії (амоксицилін+фуразолідон+омепразол) пробіотичного засобу, до складу якого входять 7 штамів корисних бактерій, асоційоване зі зниженням частоти розвитку АДД у дітей (A. Khodadad, 2013).

Клінічним маркером порушення кишкового мікробіому є коліки у новонароджених. Якщо у дитини з'явилися симптоми коліки, можна припустити, що знизилась кількість бактерій роду *Lactobacillus*, натомість збільшилась кількість коліформних бактерій, які продукують гази. Існують дані про те, що за певних умов умовно-патогенні мікроорганізми можуть індукувати запальні зміни у слизовій оболонці кишечнику. Ці патологічні зміни запускають каскад нейронних та імунних механізмів, що супроводжується типовими проявами синдрому подразненого кишечнику.

Основний симптом кишкових колік у новонароджених – плач. Тому у дослідженні з оцінки ефективності застосування 7-компонентного пробіотика Лактіалє для купірування кишкових колік скорочення тривалості плачу дитини протягом доби використовували як показник покращення самопочуття новонародженого. У дослідження було включено 50 дітей віком 15-120 днів, які перебували на грудному вигодовуванні. Дітей розділили на дві групи: 1-ша група отримувала пробіотик, 2-га – плацебо. Вже на 7-й день лікування встановлена достовірна різниця показників між групами: скорочення тривалості плачу удвічі спостерігалося у 86% дітей, які приймали пробіотик, порівняно з групою плацебо (36%) (H. Kianifar et al., 2014).

Тяжким захворюванням кишечнику у дітей є некротичний ентероколіт, який також асоційований зі зміною кишкового мікробіому убік зниження кількості біфідо- та лактобактерій, бактероїдів із переважанням умовно-патогенних мікроорганізмів (*Clostridium* spp., *Gammaproteobacteria*). До факторів ризику розвитку некротичного ентероколіту належать дисбіоз кишечнику, генетична схильність, ентеральне харчування, низька маса тіла при народженні, незрілість органів та систем. У 30% випадків це захворювання має летальний наслідок. Тому питання лікування та профілактики некротичного ентероколіту є надзвичайно актуальним.

У систематичному огляді досліджень, у яких проводилася оцінка ефективності пробіотиків у профілактиці некротичного ентероколіту, виявлено, що застосування пробіотичних засобів знижує ризик розвитку захворювання на 59%, а смертність – на 34% (A.L. Faleh et al., 2014). Метою нашого подвійного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження було вивчити вплив мультиштамного 7-компонентного пробіотика на перебіг некротичного ентероколіту у недоношених дітей. У дослідженні взяли участь 115 дітей, які народились із масою тіла 750-1500 г або у терміні до 32 тижнів вагітності. Некротичний ентероколіт I стадії виявлено у 5 новонароджених групи, яка

отримувала пробіотик, і у 14 дітей (8 випадків захворювання I стадії та 6 випадків II стадії) – у контрольній групі. На фоні продовження прийому пробіотика відзначалося істотне покращення стану дітей із некротичним ентероколітом (E. Amini et al., 2017).

Отже, кишковий дисбіоз асоційований з різними патологічними станами. У численних дослідженнях доведено високу ефективність мультиштамного пробіотика Лактіалє при різних захворюваннях, що дає підстави рекомендувати його для широкого застосування з метою нормалізації мікрофлори кишечнику.

Програма науково-практичного заходу, крім виступу зарубіжного експерта, доктора Ештона Харпера, одночасна трансляція якого здійснювалася у 5 містах України, включала також доповіді провідних вітчизняних фахівців у режимі телемосту.

Доповідь «Антибіотикасоційована діарея у дітей: сучасні підходи профілактики» представив **завідувач кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олександр Євгенович Абатуров** (м. Дніпро). Професор О.Є. Абатуров зробив акцент на тому, що ААД асоційована тільки з однією бактерією – *Clostridium difficile*. Цей мікроорганізм синтезує токсини А і В, які негативно впливають на слизову оболонку кишечнику, ініціюють нейтрофільне запалення, що за відсутності лікування може спричинити некротичні зміни та розвиток псевдомембранозного коліту. Слід зазначити, що основні ланки патогенезу ААД – зростання кількості *Clostridium difficile* і, головне, підвищення вмісту токсинів А і В. Таким чином, *Clostridium difficile* можуть знаходитись у кишечнику та не провокувати жодних патологічних змін без наявності відповідних умов.

Якщо проаналізувати сучасні українські протоколи з лікування гострих інфекційних захворювань дихальних шляхів бактеріального генезу у дітей (які є найбільш поширеними у дитячій популяції), то першу позицію займає амоксицилін. При цьому застосування цього антибіотика найчастіше пов'язане з розвитком ААД. Безперечно, у багатьох клінічних ситуаціях антибіотикотерапія є необхідною. При цьому слід враховувати, що високу ефективність у ліквідації симптомів ААД мають пробіотичні засоби, зокрема пробіотик Лактіалє, склад якого представлений оптимальним співвідношенням основних пробіотичних штамів.

Регіональним спікером у м. Одесі був **член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Леонідович Аряєв**, який представив доповідь «Пробіотики та пребіотики. Глобальні практичні рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації 2017 року». Професор М.Л. Аряєв наголосив на тому, що сьогодні лікарі як в усьому світі, так і в Україні у своїй практичній діяльності повинні керуватись даними доказової медицини. Так, пробіотичні засоби займають свою нішу в лікуванні та профілактиці низки захворювань і ефективно доповнюють схеми терапії при таких патологічних станах у дітей: гостра діарея (профілактика та лікування), хелікобактерна інфекція, запальні захворювання кишечнику, паучіт, коліки новонароджених, синдром подразненого кишечнику, некротичний ентероколіт, печінкова енцефалопатія, ААД. Існують переконливі дані про те, що застосування пробіотиків покращує імунну відповідь організму дитини. Так, доведено високу ефективність представників роду *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus*, які входять до складу пробіотика Лактіалє.

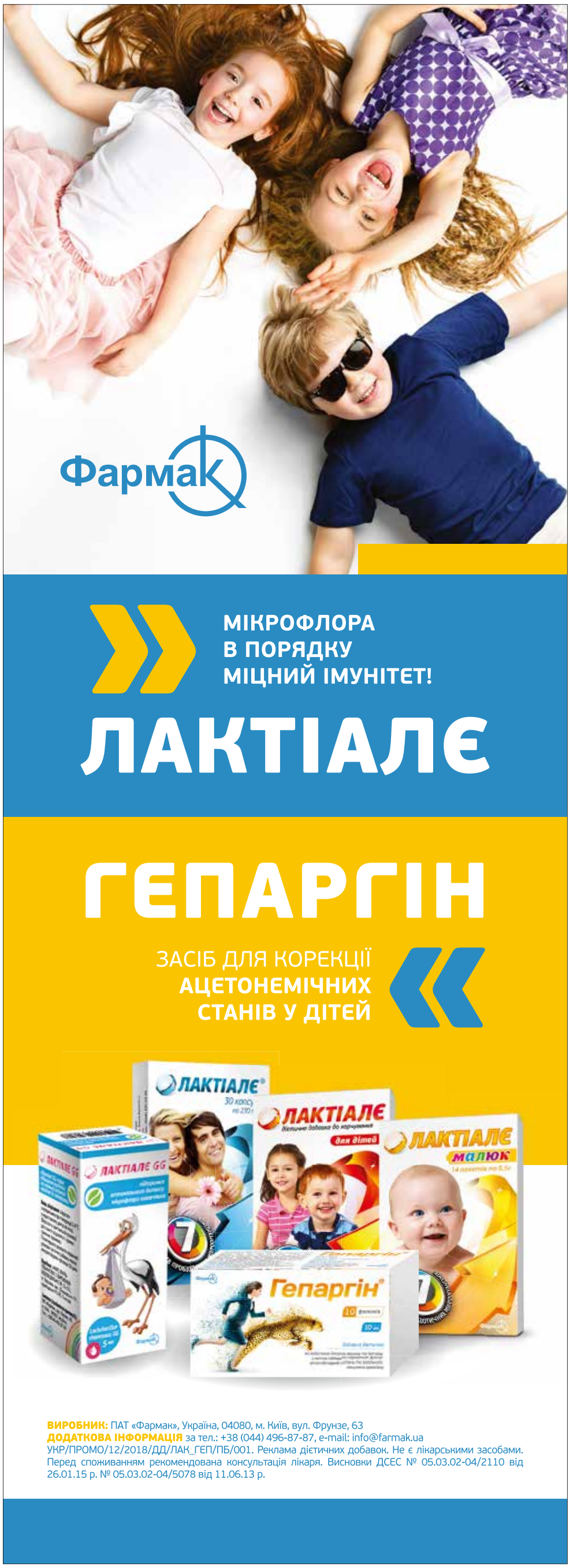
Із доповіддю «Синдром циклічного блювання у дітей: міфи та реальність» виступила **завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Бєлоусова**. Як зауважила професор О.Ю. Бєлоусова, між станом здоров'я та хвороби існує низка проміжних станів, які потребують від лікаря певних дій. Особливу увагу слід звернути на функціональні гастроінтестинальні розлади. Сьогодні є багато доказів того, що функціональна патологія може трансформуватись в органічну хворобу. Такий сценарій характерний, зокрема, для синдрому циклічного блювання. При веденні педіатричного пацієнта під час нападу хвороби лікарі дотримуються чіткого алгоритму. Проте не менш важливим є лікування таких дітей у період між нападами блювання. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN, 2017), терапія гострого гастроентериту включає 4 компоненти: регідратацію, дієтотерапію, ентеросорбенти (Апсорбін) та пробіотики (Лактіалє).

У м. Львові ще однією темою обговорення став ацетонемічний синдром, або синдром циклічного блювання (цей термін частіше використовують у зарубіжних джерелах). **Завідувач кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Сергій Леонідович Няньковський** розглянув основні патогенетичні механізми ацетонемічного синдрому та обґрунтував включення в основну схему лікування (регідратація та дієтотерапія) пробітиків (Лактіалє) та засобів, які покращують функціональний стан печінки (Гепаргін®), тому що на тлі їх застосування істотно покращується стан педіатричних пацієнтів.

Комбінований засіб Гепаргін® – джерело амінокислот аргініну та бетаїну, які чинять антиастенічну, загальнозміцнюючу, гепатопротекторну та детоксикаційну дію на організм дитини. Включення цього засобу у схему комплексного лікування ацетонемічного синдрому покращує гемодинаміку та нормалізує метаболічні процеси у печінці.

Не менш актуальною проблемою сучасної педіатрії є алергічні захворювання, зокрема харчова алергія. Саме про ведення педіатричних пацієнтів з алергічною патологією та важливу роль пробіотичних засобів у купіруванні симптомів алергічних захворювань розповіла **професор кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук Олена Сергіївна Няньковська**. Професор О.С. Няньковська навела дані доказової медицини про можливості застосування пробіотиків для профілактики алергічної патології у дітей. Пробіотичні засоби, які у своєму складі містять штам *Lactobacillus rhamnosus* GG (Лактіалє GG), позитивно впливають на перебіг алергії (зокрема атопічного дерматиту), що проявляється зниженням вираженості проявів патології за шкалою SCORAD. Тому засіб Лактіалє GG можна рекомендувати для широкого застосування у педіатричній практиці у складі комплексної терапії алергічних захворювань, зокрема різних клінічних варіантів харчової алергії.

Підготувала ***Ілона Цюпа***



Обережно – глютен! Що необхідно знати про целіакію?

О.Ю. Губська

Всесвітня організація охорони здоров'я констатує, що здоров'я людини на 70% залежить від харчування. Споживання продуктів, які ми зазвичай кладемо до кошика в супермаркеті, неодмінно позначиться на функціонуванні нашого організму. Тому, обираючи той чи інший продукт, важливо керуватись не тільки власними уподобаннями, а насамперед фізіологічною потребою в макро- та мікроелементах.
З цією метою Міністерство охорони здоров'я України запропонувало узагальнені рекомендації щодо оптимізації раціону – «Тарілка здорового харчування». З року в рік світові експерти у сфері дієтології рекомендують збільшити споживання жирів та білків і зменшити – легкозасвоюваних вуглеводів.
Слід звернути увагу, що цільнозернові продукти, які є важливим джерелом енергії та поживних речовин, вважають основною складовою раціону. Проте постає закономірне питання, чи для всіх зернові культури є корисними, зокрема, з огляду на вміст у них білка глютену?
Глютен – це термін, що позначає групу білків, які містять деякі зернові культури: глютенін (пшениця), гордеїн (ячмінь) та секалін (жито). Саме ці білкові компоненти деяких круп становлять небезпеку для осіб із глютензалежними захворюваннями, зокрема глютеновою ентеропатією – целіакією.
Найвищою імуногенною активністю характеризується фракція глютену гліадин. У хворих на целіакію глютен індукує патологічний аутоімунний процес, який призводить до синтезу антитіл до певних компонентів слизової оболонки тонкого кишечнику. Як наслідок, цей відділ травного каналу більше не може належним чином виконувати свою основну функцію – забезпечувати всмоктування необхідних для організму речовин.
Оцінка фактичної поширеності целіакії у світі та в окремих регіонах ускладнюється тим, що наявні статистичні дані включають лише зареєстровані випадки захворювання. За оцінками вчених, на один верифікований діагноз целіакії припадає 50 недіагностованих випадків цього захворювання, що спонукає до глибокого переосмислення цієї актуальної медико-соціальної проблеми.
Найбільші труднощі у діагностиці глютенової ентеропатії пов'язані з тим, що це захворювання характеризується широким діапазоном клінічних проявів, причому типовий варіант його перебігу зустрічається лише у 25% пацієнтів. Що стосується лікування цієї патології, то воно є досить простим і полягає у дотриманні безглютенової дієти. Правильне лікувальне харчування забезпечує усунення симптомів, що уможливлює повернення пацієнта до звичного життя. Лікар має тільки вчасно запідозрити хворобу. Однак варто з'ясувати, чи все так просто, як здається на перший погляд?
Про основні аспекти проблеми глютенової ентеропатії в актуальному інтерв'ю нашому кореспонденту розповіла віце-президент ВГО «Українська спілка целіакії», завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олена Юріївна Губська.

? Шановна Олено Юріївно, охарактеризуйте глютензалежні захворювання. Які нозології належать до цієї групи хвороб? Які основні відмінності між різними глютензалежними захворюваннями?

– Сьогодні виділяють 3 патологічні стани, які включають у групу глютензалежних захворювань: алергію на глютеновмісні продукти, глютенову ентеропатію (целіакію) та непереносимість глютену без целіакії. У першому випадку захворювання розвивається за типом IgE-опосередкованої алергічної реакції у відповідь на вживання глютеновмісних продуктів. Тому лікування таких пацієнтів є компетенцією лікаря-алерголога. Глютенова ентеропатія (целіакія) розвивається внаслідок аутоімунного процесу та пов'язана з аномальною чутливістю генетично схильних осіб до глютену. Відносно новим захворюванням є непереносимість глютену без целіакії, яка є діагнозом виключення у пацієнтів із негативною реакцією організму на вживання глютеновмісних продуктів за відсутності патологічних ознак, характерних для целіакії.

? Олено Юріївно, чи могли б Ви дати визначення целіакії? Яке місце у структурі глютензалежних захворювань займає ця нозологія?

– Целіакія – це хронічне аутоімунне захворювання, для якого характерне ураження слизової оболонки тонкого кишечнику у генетично схильних осіб. Доведено, що хворі на целіакію є носіями генів основного комплексу гістосумісності лейкоцитів *HLA-DQ2* і *HLA-DQ8* II класу. Це означає, що особи, які є носіями генів *HLA-DQ2* та/або *HLA-DQ8*, мають високий ризик розвитку патологічного стану, для якого характерна аномальна реакція організму на глютеновмісні продукти. Основний патогенетичний механізм целіакії полягає у синтезі специфічних антитіл: до тканинної трансглутамінази, ендомізіуму, деамінованих пептидів гліадину. Вважається, що в осіб, які не є носіями генів *HLA-DQ2* та/або *HLA-DQ8*, відсутній ризик розвитку целіакії. Проте у них можуть виникнути інші глютензалежні захворювання – непереносимість глютену без целіакії або алергія на глютеновмісні продукти.

Завдяки сучасним науковим і технічним досягненням у медицині сьогодні целіакія є достатньо вивченою нозологією: добре відомі основні імунологічні аспекти, патогенетичні механізми, особливості ураження органа-мішені – слизової оболонки тонкого кишечнику – та клінічні прояви цієї патології.

? На Вашу думку, чи можна вважати целіакію поширеним захворюванням? Яка епідеміологічна ситуація стосовно цієї патології склалася в Україні та у світі?

– Згідно з недавніми статистичними даними, поширеність целіакії становить близько 1% у популяції. Проте цей показник у різних регіонах планети істотно відрізняється. Є унікальна країна – республіка Saharavi, в якій захворюваність на целіакію у кілька разів вища, ніж в усіх країнах світу.

Що стосується ситуації в Україні, то, оскільки немає можливості провести масштабне епідеміологічне дослідження, поки що відсутні достовірні дані про поширеність целіакії у нашій країні. Важливим кроком у реалізації спільних дій пацієнтів із целіакією та лікарів стало створення Української спілки целіакії, яка функціонує вже понад 10 років. Ця організація є потужною платформою для захисту спільних інтересів пацієнтів із цим захворюванням, обміну знаннями та досвідом між спеціалістами. Станом на сьогодні Українська спілка целіакії об'єднала понад 1600 хворих на целіакію та несприйняття глютену без целіакії з різних регіонів України.

? Які основні етіопатогенетичні механізми целіакії?

– Целіакія є проявом патологічної реакції організму на звичайні продукти харчування. Якщо у здорової людини не виникає проблем на жодному з етапів перетворення білків у складі злакових продуктів (від моменту розщеплення до їхнього всмоктування та засвоєння), то у хворих на целіакію деякі з фрагментів злакових протеїнів із певною молекулярною масою стають потенційно імуногенними. Вирішальну роль у запуску аутоімунного процесу відіграють гени *HLA-DQ2* та/або *HLA-DQ8*, які активують продукцію антитіл до тканинної трансглутамінази, ендомізіуму, дезамінованих пептидів гліадину.

Фермент тканинна трансглутаміназа – це головна мішень антигенів при целіакії, що призводить до запуску Т-клітинного аутоімунного процесу. Ендомізій – це сполучна тканина, розташована між м'язовими волокнами у стінці тонкого кишечнику, яка також пошкоджується аутоантитілами. Дезаміновані пептиди гліадину є найменшими фрагментами гліадину, які утворюються у результаті їх метаболізму. Високий рівень антитіл до цих трьох компонентів у крові – достовірна ознака наявності у пацієнта глютенової ентеропатії.

? Чи існують фактори ризику розвитку целіакії?

– Визначальним фактором ризику розвитку целіакії є носійство генів *HLA-DQ2* та/або *HLA-DQ8*. Окрім цього, існують інші особливості поширеності цієї патології серед населення, зокрема гендерні: жінки хворіють на глютенову ентеропатію вдвічі частіше, ніж чоловіки.

Якщо йдеться про фактори ризику розвитку целіакії, слід звернути увагу на патологічні стани, асоційовані з глютензалежними захворюваннями, які зустрічаються набагато частіше у хворих на целіакію, порівняно із загальною популяцією. У пацієнтів із коморбідним перебігом целіакії та іншого супутнього захворювання симптоми останнього можуть виходити на перший план. Тому лікарі обов'язково мають враховувати те, що таких пацієнтів необхідно обстежити для встановлення наявності глютенової ентеропатії. Асоційовані з целіакією патологічні стани включають широкий спектр аутоімунних хвороб: цукровий діабет 1 типу, аутоімунні ураження щитоподібної залози, хвороба Аддісона, аутоімунний гепатит, ревматоїдний артрит та інші аутоімунні захворювання сполучної тканини.

Залізодефіцитна анемія – одна з тих патологій, які найчастіше супроводжують целіакію, що часто упускають лікарі первинної ланки надання медичної допомоги у тих випадках, коли вважають, що усі можливі причини анемії виключені. Розвиток анемії на тлі целіакії пов'язаний з порушенням всмоктування вітамінів та мікроелементів (заліза) у тонкому кишечнику. Цей механізм також лежить в основі виникнення дефіциту кальцію в організмі та проявів нестачі мікроелемента: зниження щільності кісткової тканини, остеопорозу, патологічних переломів. У дітей з частими переломами та затримкою росту необхідно звернути особливу увагу на ймовірну наявність целіакії та порушення всмоктування кальцію.

Внаслідок того, що для целіакії характерне порушення всмоктування тих чи інших нутрієнтів (включаючи вітаміни та мікроелементи), у таких пацієнтів часто спостерігають різні дефіцитні стани. Тому за відсутності інших факторів, які могли б спричинити дефіцитні стани, необхідно з'ясувати,

чи немає у дитини або дорослого порушення функціонального стану тонкої кишки.

Олено Юріївно, які клінічні прояви целіакії? Якими симптомами зазвичай маніфестує хвороба? Чи існують специфічні симптоми, які відрізняють целіакію від інших глютензалежних захворювань?

– Згідно з останніми рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO), виділяють три основні клінічні форми целіакії: класичну, некласичну та безсимптомну.

Класична форма целіакії проявляється розвитком синдрому мальабсорбції, який включає діарею, стеаторею та різні полідефіцитні стани (рис. 1). На тлі порушення всмоктування білків з'являються набряки, через нестачу кальцію знижується мінеральна щільність кісток, а порушення всмоктування заліза спричиняє залізодефіцитну анемію (рис. 2).

Згідно з результатами нашого дослідження синдром порушеного всмоктування супроводжувався змінами гематологічних показників, що відображали наявність залізодефіцитної анемії, яка розвивалася внаслідок різних ступенів порушення всмоктування (рис. 3).

Основним симптомом целіакії у дорослих є хронічна діарея, яка пов'язана з атрофією ворсин слизової оболонки тонкого кишечнику та порушенням всмоктування. Пацієнти з целіакією також часто скаржаться на здуття живота, виражену загальну слабкість (сьогодні віддають перевагу терміну «синдром хронічної втоми»), через яку хворі часто не виявляють зацікавленості у зверненні до лікаря з метою встановлення істинної причини їхнього незадовільного стану. У дітей, крім загальних симптомів класичної форми захворювання, спостерігаються також затримка росту та різні психоемоційні розлади (дратівливість, плаксивість), порушення когнітивних функцій.

Однак на класичну форму целіакії припадає тільки 25% усіх випадків захворювання. Якщо змоделювати структуру глютенової ентеропатії у вигляді айсберга, то класична форма целіакії представлена його верхівкою.

Найчастіше лікарі мають справу з некласичною формою целіакії (за попередньою класифікацією – атиповою). Такі хворі зазвичай мають неспецифічні гастроентерологічні скарги без виражених проявів порушення всмоктування у тонкому кишечнику. У таких пацієнтів також спостерігаються позакишкові симптоми.

Пацієнт із безсимптомною формою целіакії не пред'являє жодних скарг навіть під час дуже ретельного опитування. Проте після зменшення або повного припинення вживання глютеновмісних продуктів такі хворі відзначають істотне покращення загального самопочуття. Особи з безсимптомною формою целіакії часто інтуїтивно віддають перевагу безглютеновим продуктам харчування і таким чином зменшують кількість глютену у раціоні.

Який алгоритм діагностики у пацієнтів із симптомами, індукованими вживанням глютеновмісних продуктів харчування? Які діагностичні тести дозволяють верифікувати діагноз целіакії?

– Діагностичний алгоритм обстеження пацієнта з підозрою на глютензалежне захворювання включає ретельний збір скарг та анамнезу захворювання, лабораторні методи (виявлення специфічних антитіл до тканинної трансглутамінази, ендомізіуму, дезамінованих пептидів гліадину) у поєднанні з морфологічним дослідженням зразка слизової оболонки тонкого кишечнику, отриманого за допомогою біопсії під час проведення езофагогастродуоденоскопії.

Якщо більш детально розглянути стратегію лабораторної діагностики целіакії, то насамперед рекомендовано провести серологічний аналіз крові для визначення рівня антитіл IgA до тканинної трансглутамінази та антитіл IgA до ендомізіуму, дітям – антитіл до дезамінованих пептидів гліадину IgA. На початковому етапі обстеження пацієнта з підозрою на целіакію також важливо визначити концентрацію загального IgA з метою виключення дефіциту антитіл цього класу у тяжких хворих.

Який основний принцип ведення пацієнтів із целіакією? Чи потребують такі хворі, крім надання дієтичних рекомендацій, медикаментозної терапії?

– Основний принцип лікування пацієнтів із целіакією – обов'язкова та пожиттєва безглютенова дієта. Целіакія є хронічним та пожиттєвим захворюванням, і дотримання простих, проте строгих дієтичних рекомендацій залишається поки що єдиним відомим методом лікування глютенової ентеропатії.

Інші лікувальні заходи, зокрема призначення медикаментозної терапії, залежать від індивідуальних особливостей пацієнта (наявності чи відсутності супутньої патології), ступеня тяжкості захворювання, вираженості симптомів, проявів порушення всмоктування вітамінів та мікроелементів у тонкому кишечнику. Загалом будь-які фармакотерапевтичні заходи не входять до комплексу основного лікування целіакії, їх призначають залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Наприклад, глютенова ентеропатія може спричинити вторинне ураження підшлункової залози, що призводить до зниження функції органа. Тому таким пацієнтам, крім безглютенової дієти, призначають лікарські засоби для компенсації встановленого функціонального порушення.

Олено Юріївно, як Ви оцінюєте обізнаність вітчизняних лікарів стосовно глютензалежних захворювань загалом та целіакії зокрема?

– Я вважаю, що вітчизняним гастроентерологам добре відомі основні аспекти проблеми глютензалежних захворювань. Слід наголосити, що одним з основних напрямів діяльності Української спілки целіакії є навчання лікарів. Уже понад 10 років ми організовуємо Школи целіакії, до участі в яких залучаємо спеціалістів з усіх регіонів України. Протягом 2018 року було організовано чотири такі заходи для лікарів, у тому числі одна виїзна школа, яка відбулася в Одесі.

Що стосується обізнаності сімейних лікарів стосовно проблеми глютензалежних захворювань, сьогодні спостерігається тенденція до збільшення частоти виявлення цих станів на етапі надання первинної медичної допомоги. Для нас дуже важливо донести до лікарів первинної ланки, що діагностика целіакії стала цілком можливою, і знання клінічних варіантів перебігу й алгоритму обстеження таких пацієнтів допоможе встановити правильний діагноз.

Як Ви вважаєте, чи у достатній кількості безглютенові продукти харчування представлені на українському ринку? Чи безглютенова дієта забезпечує потребу організму в усіх необхідних речовинах, вітамінах та мікроелементах?

– Сьогодні для пацієнтів із целіакією доступний широкий асортимент безглютенових продуктів. Основна проблема такого раціону полягає не у відсутності безглютенових продуктів на ринку, а в їх високій вартості, яка зазвичай удвічі або втричі вища порівняно зі звичайними харчовими продуктами.

Безглютенова дієта не є дефіцитною. Навіть якщо виключити з раціону глютеновмісні продукти (з пшениці, ячменю, жита), залишається ще велика кількість різноманітних продуктів, які пацієнти з целіакією можуть споживати без будь-яких застережень (за відсутності порушень з боку органів ШКТ): м'ясо, риба, птиця, свіжі овочі та фрукти, злаки, які не містять глютену (гречка, кукурудза).

Майже єдиним недоліком безглютенової дієти, який пов'язаний із виключенням деяких злаків, є зменшення кількості харчових волокон та вітамінів групи В. Якщо виникають дефіцитні стани, пацієнту призначають вітамінотерапію, за допомогою якої нівелюють цю нестачу.

Серед різних категорій пацієнтів із целіакією особливої уваги потребують жінки старшого віку. Встановлено, що незалежно від того, чи дотримуються вони безглютенової дієти, у них часто розвивається остеопороз. Тому пацієнткам старшого віку з целіакією рекомендують регулярно проводити денситометрію для вчасної діагностики та спостереження з метою запобігання прогресуванню остеопорозу та його ускладнень.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

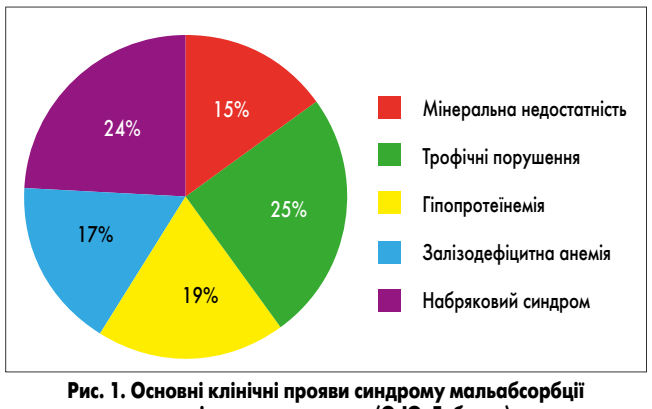


Рис. 1. Основні клінічні прояви синдрому мальабсорбції у досліджуваних хворих (О.Ю. Губська)

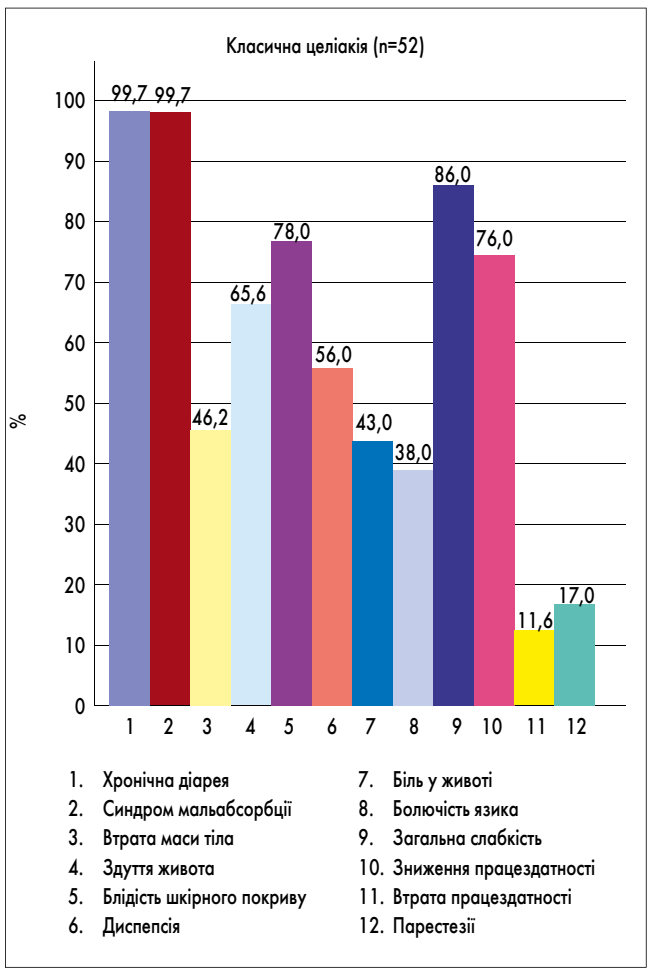
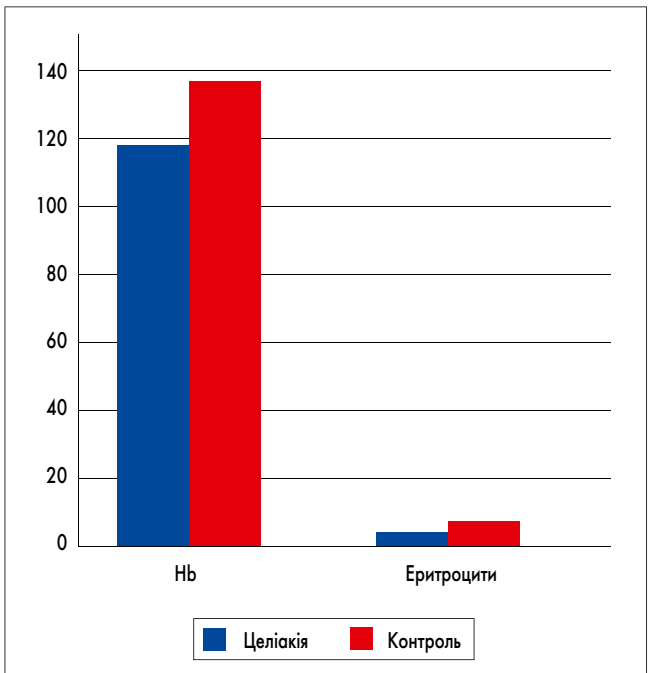


Рис. 2. Особливості перебігу целіакії (О.Ю. Губська, 2006-2008)



Характеристика гематологічних змін у хворих на класичну целіакію, ускладнену синдромом порушеного всмоктування 2-3 ступеня (n=28)

	Концентрація еритроцитів, 10^{12}/л	Вміст гемоглобіну, г/л
Класична целіакія (n=52)	2,69±0,29	118,47±1,6
СН-контроль	4,44±0,1	137,24±2,57
p	0,1	0,1

Рис. 3. Гематологічні зміни при целіакії (О.Ю. Губська)

Abbott
Гептрал®
500 мг Адеметионин/Адеметіонін
Быстрый результат при лечении заболеваний печени[2,3]
Скорость в действии – ощущение бодрости
Гептрал® быстро нормализует уровень печеночных ферментов, снижает симптомы усталости и утомляемости, замедляет прогрессирование хронического гепатита*,[1-4]

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В12). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B_{12} и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B_{12} и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии**.** Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимають адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. *Начальная терапия.* Перорально (внутрь): рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем). *Поддерживающая терапия.* Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целыми, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения.

Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. *Пациенты пожилого возраста.* Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

Побочные реакции. Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата **ГЕПТРАЛ®**, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 01.10.2018 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата **ГЕПТРАЛ®**, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018. Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; # ВПХ – внутрипеченочный холестаз.

Литература: 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. **2.** Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Thera.p Res. 1999; 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.** Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

За дополнительной информацией обращайтесь в «ООО Абботт Украина»: 01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, 7 этаж. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UAHEP190036

И.А. Зайцев, д. мед. н., профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Основные принципы гепатопротекторной терапии: уроки клинических исследований S-аденозил-L-метионина

И.А. Зайцев

Несмотря на стремительное развитие гепатологии и достигнутые в последние годы успехи, необходимость в гепатопротекторной терапии при заболеваниях печени нисколько не уменьшилась. К примеру, сейчас, как никогда раньше, стало очевидно, что излечение от вирусного гепатита отнюдь не означает устранение факторов риска, связанных с наличием у части пациентов тяжелого фиброза и цирроза печени (ЦП). Препараты, обладающие антифибротическим действием, находятся в фазе клинических исследований и пока что недоступны для большинства нуждающихся в них пациентов. Многие синтезированные в последние годы лекарственные средства, ставшие незаменимыми в лечении онкологических, кардиологических больных, обладают гепатотоксичным влиянием, с которым приходится мириться ввиду их безальтернативности. В связи с этим интерес к препаратам, предназначенным для патогенетического лечения пациентов с заболеваниями печени, только возрастает.

В основе большого количества заболеваний печени лежит повреждение органа. Если устранение влияния этиологического фактора по каким-то причинам невозможно, в ответ на продолжающееся его воздействие развивается фиброз, который с течением времени трансформируется в ЦП и гепатоцеллюлярную карциному. В связи с этим универсальный гепатопротектор должен обладать, как минимум, двумя эффектами: цитопротекторным и антифибротическим. К сожалению, в большинстве публикаций, посвященных клиническим исследованиям гепатопротекторов, оценивается их симптоматическая эффективность, т.е. способность устранять симптомы болезни или нормализовать измененные показатели печеночных функциональных тестов. При этом ряд принципиально важных вопросов остается открытым. В частности, имеется ли связь между нормализацией (снижением) уровня трансаминаз и прекращением прогрессирования фиброза, как долго удерживается гепатопротекторный эффект после приема препарата, есть ли необходимость в его длительном (непрерывном) применении или достаточно одного (нескольких) курсов терапии? Для ответа на эти вопросы необходимы клинические исследования качественно иного уровня, отвечающие современным требованиям доказательной медицины. Для большинства доступных на фармацевтическом рынке Украины гепатопротекторов такие исследования не проводились. Связано это со многими причинами. Главными из них являются, во-первых, отсутствие требования в проведении подобного рода исследований для продвижения препаратов в нашей стране, во-вторых, регистрация фирмами-производителями таких препаратов в качестве пищевых добавок в странах, где для регистрации лекарственных средств нужны исследования, доказывающие их эффективность.

К немногим гепатопротекторам, имеющим надлежащую доказательную базу, можно отнести S-аденозил-L-метионин (SAMe). Существует несколько крупных клинических исследований относительно эффективности применения препарата при холестатических заболеваниях печени, связанных и не связанных с беременностью [3-5, 21, 23], обобщен опыт лечения жирового поражения печени алкогольного и неалкогольного генеза [8, 16, 29, 30, 33]. В связи с этим нет никакой необходимости в повторении уже известных фактов. Целью настоящего обзора является использование упомянутых исследований для поиска ответов на поставленные выше вопросы об основных принципах гепатопротекторной терапии.

SAMe является производным метионина и образуется в организме человека из L-метионина и аденозинтрифосфата с помощью фермента метионинаденозилтрансферазы (МАТ) в процессе двухступенчатой реакции (в сутки в организме образуется порядка 6-8 г аденозилметионина) [31]. В первую очередь SAMe выступает как донатор метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов. Примерно 85% всех реакций метилирования, в которых принимает участие адеметионин, протекают в печени. В этом же органе метаболизируется 45% потребляемого метионина [6, 10, 18, 20]. Тем не менее SAMe присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. В реакциях транссульфатирования SAMe играет ключевую роль в образовании цистеина, таурина, коэнзима А и др. Нарушение транссульфатирования приводит к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Наконец, в реакциях аминопропилирования, выступая как предшественник полиаминов, SAMe играет важную роль в образовании путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом [29].

В ряде исследований, выполненных в 1980-е годы, показано, что при повреждении гепатоцитов факторами, вызывающими оксидативный стресс (алкоголь, вирусы гепатита, септический шок, токсины), развивается недостаток адеметиона и глутатиона [9]. Причиной этого является снижение тканеспецифической экспрессии МАТ I/III (субъединицы МАТ) [17, 19, 24, 27, 32]. Дефицит SAMe повышает чувствительность печени к воздействию неблагоприятных факторов, в частности, к липополисахарид-индуцированному повреждению, и способствует экспрессии и высвобождению провоспалительных цитокинов. Это может быть важным пусковым механизмом, трансформирующим простой стеатоз в неалкогольный стеатогепатит [22].

Попытка компенсировать дефицит адеметионина назначением даже очень высоких доз метионина не приводит к желаемому результату [7] и более того – повышает риск повреждения печени из-за аккумулирования метионина в гепатоцитах [15, 25].

Исходя из изложенного, а также учитывая известный параллелизм между дефицитом адеметионина и выраженностью патоморфологических изменений в печени, восполнение дефицита SAMe за счет его экзогенного поступления может уменьшать имеющееся повреждение печени, не в последнюю очередь благодаря угнетению высвобождения провоспалительных цитокинов, а также снижать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [7, 22].

Особенно показательны в этом плане исследования, посвященные роли SAMe при алкогольной болезни печени. Среди них в первую очередь необходимо упомянуть наиболее крупное, проводившееся в Испании в течение 2 лет, целью которого было установить влияние длительного приема SAMe на исходы алкогольного ЦП [30]. Это исследование представляет особый интерес в контексте данного обзора, поскольку, во-первых, оно отвечало всем требованиям доказательной медицины и было мультицентровым и плацебо-контролируемым. Во-вторых, пациенты принимали гепатопротектор длительное время (в течение 2 лет). Наконец, результаты оценивали не только по динамике печеночных проб, но и по влиянию препарата на выживаемость и необходимость проведения трансплантации печени.

Всего в это исследование было рандомизировано 123 человека, у 84% из них диагноз был верифицирован путем биопсии печени. Большую часть составляли больные с компенсированным и субкомпенсированным ЦП. 62 пациента принимали SAMe в дозе 1200 мг/сут, остальные – плацебо. Декомпенсированный ЦП был у 8% пациентов, получавших SAMe, и 5% – плацебо.

Наиболее важным результатом исследования было достоверное снижение смертности в группе больных, принимавших SAMe, по сравнению с таковой у применявших плацебо (12 против 29% соответственно). Логично было бы предположить, что немаловажную роль в этом сыграл длительный прием препарата (исследование продолжалось 2 года). Особенно важно это было для пациентов с продолжающимся воздействием на печень повреждающего фактора: около 50% включенных в исследование больных не прекратили прием алкоголя или же имели сопутствующее вирусное поражение печени (около 25% от общего количества рандомизированных больных) [26]. Несмотря на высокую дозу SAMe (1200 мг/сут), число пациентов, отказавшихся от приема препарата из-за побочных эффектов, было минимальным – 4,9% (четверо выбыло из-за тошноты, причем двое из них получали плацебо, один – из-за диареи и еще один – из-за изжоги), что свидетельствует о его хорошей переносимости.

Объясняя полученные результаты, авторы исследования подчеркнули, что у больных алкогольным ЦП длительный прием SAMe нормализует метаболизм метионина и концентрацию глутатиона в гепатоцитах, что в конечном итоге уменьшает повреждение последних. Это, в свою очередь, препятствует прогрессированию заболевания и снижает риск развития декомпенсации. В связи с этим авторы считали наиболее целесообразным рекомендовать длительный прием препарата именно пациентам с компенсированным (субкомпенсированным) заболеванием, чтобы предупредить его дальнейшее прогрессирование.

В данном исследовании не предполагалось сопоставление дозы SAMe и его клинической эффективности. Тем не менее работы, демонстрирующие связь между дозой препарата и его эффективностью, существуют. В первую очередь необходимо упомянуть исследование Z. Gong и соавт. [13]. В эксперименте на крысах жировая болезнь печени была индуцирована 8-недельной диетой с высоким содержанием жира и приемом алкоголя. Животные были разделены на 3 группы. Первая получала SAMe внутриперитонеально в высокой дозе, вторая – в более низкой. В третьей группе лечение не проводилось. Оказалось, что назначение SAMe обеспечивало выраженное гепатопротекторное действие, что подтверждалось наличием статистически значимых различий в показателях печеночных проб у крыс, получавших и не получавших препарат. Доза SAMe не оказывала значимого

Продолжение на стр. 22.

И.А. Зайцев, д. мед. н., профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Основные принципы гепатопротекторной терапии: уроки клинических исследований S-аденозил-L-метионина

Продолжение. Начало на стр. 21.

влияния на биохимические показатели. Однако при гистологическом исследовании было установлено, что у крыс, получавших высокие дозы SAMe, изменения в биоптате (некроз, стеатоз) были выражены в меньшей степени, чем при использовании препарата в низкой дозе.

В исследовании M. Frezza и соавт. [28] было продемонстрировано, что назначение более высоких доз SAMe (800 мг в день в/в по сравнению с 200 мг в день в/в) беременным с холестазом способствовало более значимому улучшению показателей билирубина, желчных кислот и снижению уровня сывороточных трансаминаз. Клиническое же улучшение в виде уменьшения зуда наблюдалось только в группе пациенток, получавших препарат в высоких дозах.

G. Fiorelli и соавт. [16] не выявили разницы биохимических показателей у пациентов с внутрипеченочным холестазом (640 больных хроническим вирусным гепатитом, ЦП, первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом), получавших препарат в дозе 800 мг/сут в/в или 500 мг/сут в/м к концу 14-го дня терапии. Однако исследователи установили, что назначение препарата внутривенно в более высокой дозе увеличивало частоту ответа на лечение к концу первой недели терапии (43 против 39%).

Похожий эффект более высоких доз препарата наблюдался и при приеме SAMe *per os*. Так, Барановский и соавт. при назначении препарата Гептрал® (SAMe) в дозе 1200 мг в сутки больным неалкогольным стеатогепатитом в течение 4 месяцев наблюдали уменьшение выраженности диспептических проявлений у 45,8% пациентов уже через 10 дней лечения [1]. Биохимические показатели у 81,5% принимавших препарат в дозе 800 мг/сут нормализовались к концу 1-го месяца терапии, в то время как при использовании дозы 1200 мг те же результаты были достигнуты у 86,2% пациентов уже к 10-му дню лечения. Примечательно, что эти авторы отмечали сохранение достигнутых показателей спустя 2 месяца после прекращения терапии.

Дополнительные преимущества могут быть получены при комбинированном приеме препарата: вначале парентерально, а затем – *per os*. Внутривенное введение препарата, по мнению G. Manzillo и соавт., значимо эффективнее плацебо по влиянию на кожный зуд и результаты функциональных печеночных тестов у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями печени и острым гепатитом, ускорению выздоровления от острых гепатитов [21]. Последующий длительный прием препарата *per os* позволяет не только поддержать ответ на лечение, но и индуцировать его у тех пациентов, у которых при парентеральном введении препарата ответ не был достигнут.

В большом исследовании (447 больных в 27 исследовательских центрах), проведенном Н.В. Харченко и соавт., оценивали клинические и биохимические исходы лечения SAMe внутрипеченочного холестаза в зависимости от схемы лечения и приверженности пациентов терапии [2]. Снижение уровня билирубина было достоверно более выраженным при использовании препарата Гептрал® (SAMe) в среднесуточной дозе 1200 и 1600 мг по сравнению с 400 и 800 мг. При этом переносимость препарата была достаточно хорошей: нежелательные явления зарегистрированы только у 0,7% больных. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 2 (0,4%) пациентов, причем у одного они не были связаны с приемом препарата (больной умер от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода).

Как часть исследования было рассмотрено влияние препарата Гептрал® (SAMe) на утомляемость и слабость. Данный аспект работы представляет чрезвычайный интерес, так как несмотря на обширный массив опубликованных данных об опыте применения гепатопротекторов для коррекции измененных результатов функциональных печеночных тестов, сведений об их влиянии на слабость в доступной литературе нет.

Слабость присуща заболеваниям печени, а «изнуряющая усталость» рассматривается как самостоятельное показание к назначению противовирусной терапии по поводу гепатита С [12]. Эти симптомы встречаются у 59% мужчин и 48% женщин с хроническим гепатитом С, более выражены у пациентов с ЦП, чем у больных с отсутствием/минимальным фиброзом (66 против 49%). Излечение от гепатита С существенно снижает частоту «изнуряющей усталости» (на 33-53% по сравнению с исходной), однако не устраняет ее у всех излечившихся больных [14]. В упомянутом выше исследовании Н.В. Харченко и соавт. продемонстрировали более значимое снижение интенсивности симптома утомляемости через 2 недели лечения в группе больных с внутрипеченочным холестазом, принимавших Гептрал® [2]. Похожие результаты были получены и А.Ю. Барановским и соавт. у пациентов с жировой болезнью печени [1]. Частота астенического синдрома во время приема препарата Гептрал® снижалась в 2 раза через 1 месяц от начала приема препарата и в 4 раза – после 4 месяцев лечения. Через 2 месяца после окончания приема препарата стойкий терапевтический эффект сохранялся у 68,8% пациентов.

Данные исследования, свидетельствующие о возможности использования препарата Гептрал® (SAMe) для коррекции утомляемости у пациентов с разными заболеваниями печени, представляются очень важными и перспективными в плане дальнейшего изучения.

Существующая доказательная база позволяет говорить о том, что SAMe предпочтительно применять длительное время, особенно в том случае, когда воздействие повреждающего печень фактора нельзя устранить полностью или хотя бы частично [30]. Прием препарата в течение нескольких месяцев и даже лет является целесообразным и безопасным [30]. Наличие эффекта последействия позволяет предположить, что повторяющиеся курсы терапии могут быть альтернативой непрерывному лечению, однако данное положение нуждается в дополнительном подтверждении [1, 2].

Поскольку имеется четкая корреляция между дозой SAMe и клиническим эффектом, при выборе дозы препарата следует руководствоваться выраженностью печеночной дисфункции [13, 16, 28]. В случае когда необходимо быстрое достижение эффекта от приема препарата, SAMe можно назначать парентерально [16]. В этом случае можно рассчитывать на получение эффекта уже к 7-му дню приема [28]. Последующее длительное применение препарата *per os* позволяет не только сохранить достигнутый эффект, но и способствует дальнейшей нормализации результатов функциональных печеночных тестов и даже может индуцировать ответ на лечение у больных, у которых при парентеральном введении эффект отсутствовал или был недостаточным.

Имеющиеся данные о способности SAMe снижать выраженность утомляемости и слабости, присущей хроническим заболеваниям печени, может быть дополнительным доводом в пользу выбора данного гепатопротектора для комплексного лечения пациентов с заболеваниями печени [2].

По всей видимости, перечисленные выше принципы могут рассматриваться как общие при проведении гепатопротекторной терапии. Однако эффективность и правомочность использования с этой целью препаратов других групп должна быть доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Литература

1. Baranovskiy A.Y. Primenenie S-adenozilmetionina (Geptrala®) v terapii bolnyih nealkogolnyim steatogepatitom / A.Y. Baranovskiy, K.L. Rayhelson, N.V. Marchenko // Klinicheskie perspektivyi gastroenterologii, gepatologii. – 2010. – № 1. – P. 3-10 (Russian).
2. Harchenko N.V. Ademetionin v lechenii vnutripechenochnogo holestaza v rutinnoy klinicheskoy praktike v Ukraine: prospektivnoe postmarketingovoe observatsionnoe issledovanie / N.V. Harchenko // Suchasna gastroenterologiya. – 2013. – № 5. – P. 60-68 (Russian).
3. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis / N. Roncaglia [et al.] // BJOG. – 2004. – № 2. – P. 17-21.
4. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy / P. Nicastri [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol. 105, № 11. – P. 1205-1207.
5. A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis / B. Qin [et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – Vol. 8, № 3. – P. 158-160.
6. Allen R. Serum betaine, N, N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism / R. Allen, S. Stabler, J. Lindenbaum // Metabolism. – 1993. – Vol. 42, № 11. – P. 1448-1460.
7. Anstee Q. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility / Q. Anstee, C. Day // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 1097-1109.
8. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial / M. Abdelmalek [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 6. – P. 1818-1826.
9. Changes in S-adenosylmethionine synthetase in human liver cancer: molecular characterization and significance / J. Cai [et al.] // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, № 5. – P. 1090-1097.
10. Chavez M. SAMe: S-Adenosylmethionine / M. Chavez // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2000. – Vol. 57, № 2. – P. 119-123.
11. Chiaie R. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAMe) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies / R. Chiaie, P. Pancheri, P. Scapicchio // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 5. – P. 1172S-1176S.
12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2015 // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 63. – P. 199-236.
13. Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats / G. Zuojiong, [et al.] // Hepatol. Int. – 2008. – Vol. 2, № 3. – P. 346-352.
14. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study / S. Sarkar [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 946-952.
15. Finkelstein J. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess / J. Finkelstein, J. Martin // J. Biol. Chem. 1986. – Vol. 261, № 4. – P. 1582-1587.
16. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial / G. Fiorelli // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. – 1999. – Vol. 60, № 6. – P. 335-348.
17. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury / M. Martinez-Chantar [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 5. – P. 1177S-1182S.
18. Lieber C. S-adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction / C. Lieber, L. Packer // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 5. – P. 1148S-1150S.
19. Liver-specific methionine adenosyltransferase MAT1A gene expression is associated with a specific pattern of promoter methylation and histone acetylation: implications for MAT1A silencing during transformation / L. Torres [et al.] // FASEB. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 95-102.
20. Lu S. S-adenosylmethionine / S. Lu // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 391-395.
21. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral s-adenosyl-L-methionine (SAMe) in cholestatic patients with liver disease / G. Manzillo [et al.] // Drug Invest. – 1992. – Vol. 4. – P. 90-100.
22. Noureddin M. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine / M. Noureddin, J. Mato, S. Lu // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2015. – Vol. 240, № 6. – P. 809-820.
23. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study / M. Frezza [et al.] // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99, № 1. – P. 211-215.
24. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases / D. Belmont [et al.] // Ann. Med. Intern. – 1996. – Vol. 13, № 1. – P. 9-15.
25. Pathogenesis of methionine-induced toxicity / D. Hardwick [et al.] // Metabolism. – 1970. – Vol. 19, № 5. – P. 381-391.
26. Rambaldi A. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases / A. Rambaldi, C. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – № 2. – CD002235.
27. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / M. Avila [et al.] // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 907-914.
28. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose Sadenosyl-L-methionine administration / M. Frezza [et al.] // Hepatology. – 1984. – Vol. 4, № 2. – P. 274-278.
29. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium / V. Purohit [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86, № 1. – P. 14-24.
30. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebocontrolled, double-blind, multicenter clinical trial / J. Mato [et al.] // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30, № 6. – P. 1081-1089.
31. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function / J. Mato [et al.] // FASEB. – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 15-26.
32. Studies in methionine and sulfur metabolism. I. The fate of intravenously administered methionine, in normal individuals and in patients with liver damage / L. Kinsell [et al.] // J Clin. Investig. – 1948. – Vol. 27, № 5. – P. 677-688.
33. TUDCA, UDCA and ademethionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage / E. Trespi [et al.] // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 26 (suppl. 1). – P. 128.

О.І. Федів, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Overlap-синдром у функціональній гастроентерології

О.І. Федів

У травні 2016 року в м. Сан-Дієго (США) відбувся Американський гастроентерологічний тиждень. У рамках наукового форуму були представлені Римські критерії IV (2016) функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на позначення яких рекомендовано використовувати термін «розлади взаємодії між головним мозком і ШКТ» (disorders of gut-brain interaction).

Функціональні розлади ШКТ – це сукупність хронічних або рецидивуючих гастроінтестинальних ознак і симптомів, яка характеризується значною варіативністю та відсутністю структурних або біохімічних змін. Функціональні розлади ШКТ спричинені комплексною дією багатьох чинників: дисбіозу, порушень імунного захисту слизової оболонки, вісцеральної гіперчутливості, дисрегуляції впливу центральної нервової системи на моторну функцію (D.A. Drossman, W.L. Hasler, 2016). Вони є досить поширеними у загальній популяції, тому з точки зору біопсихосоціальної моделі потребують поглибленого вивчення (D.A. Drossman, 1998). Серед функціональних розладів ШКТ найбільш часто зустрічаються функціональна диспепсія (ФД) та синдром подразненого кишечнику (СПК), які у багатьох випадках поєднуються між собою, а також із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

Дослідження, проведені за останні десять років, показали, що більшість пацієнтів (приблизно 70%) мають неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ), яка проявляється типовими симптомами рефлюксу (печією, регургітацією) без будь-яких видимих уражень слизової оболонки стравоходу (E. Savarino et al., 2017). Оскільки пацієнти з НЕРХ складають гетерогенну групу, тактика ведення таких хворих та ймовірність отримання відповіді на лікування залежать від основного механізму виникнення симптомів (S. Tolone et al., 2015; L. Frazzoni et al., 2017).

Золотим стандартом ідентифікації пацієнтів із ГЕРХ є мультиканальний інтралюмінальний імпеданс-pH-моніторинг, який дозволяє встановити час закислення дистального відділу стравоходу, число епізодів рефлюксу, показники базисного імпедансу (I. Martinussi et al., 2014; M. Frazzoni et al., 2016), визначення індексу пострефлюксної, індукованої ковтанням перистальтичної хвилі (M. Frazzoni et al., 2013, 2017; A.Tenca et al., 2017), та оцінка зв'язку симптомів із рефлюксами (S. Tolone et al., 2015).

Діагноз НЕРХ має бути підтверджений встановленим зв'язком симптомів із кислим рефлюксом при надлишковій кислотній продукції, або позитивною кореляцією між симптомами та кислим рефлюксом за результатами функціонального pH-тесту, або симптоматичною відповіддю на кислотну супресію (E. Savarino et al., 2013; C.P. Gyawali et al., 2018). Однак досвід використання 24-годинного мультиканального імпедансу і pH-моніторингу свідчить про те, що незначний кислотний рефлюкс також може спричиняти типові симптоми рефлюксу, які не реагують на призначеня інгібіторів протонної помпи (ІПП; N. de Bortoli et al., 2016).

Ступінь тяжкості рефлюкс-езофагіту визначають за критеріями Лос-Анжелеської класифікації (від A до D – залежно від ступеня вираженості симптомів та поширеності запалення).

Важливим є проведення диференційного діагнозу між НЕРХ та функціональною печією, яку визначають як ретростернальний дискомфорт, або пекучий біль, рефрактерний до оптимальної протисекреторної терапії, за відсутності ГЕРХ (нормальний час кислотної експозиції, відсутність кореляції симптом – рефлюкс за показниками мультиканального імпедансу та pH-моніторингу), гістопатологічних змін слизової оболонки, істотних порушень моторики або органічної патології (Q. Aziz et al., 2016).

Overlap-синдром між ГЕРХ, СПК і ФД достатньо повно висвітлений у науковій літературі (H.K. Jung et al., 2007; E.M. Quigley, B.E. Lacy, 2013; R.S. Chaung et al., 2012; N. de Bortoli et al., 2018). Однак у більшості праць увага зосереджена тільки на одній або двох комбінаціях цих захворювань, найчастіше – СПК і ФД. Важливим є встановлення ступеня перехресту між цими патологічними станами, що передбачає чітке розуміння патофізіологічних механізмів, які лежать в основі взаємозв'язку між ними.

Категорію пацієнтів із ФД складають хворі: з постпрандіальним дистрес-синдромом (ПДС), який характеризується диспептичними симптомами, індукованими вживанням їжі; з епігастральним больовим синдромом (ЕБС), який проявляється болем або печінням в епігастрії, які необов'язково є постпрандіальними, можуть виникати під час прийому їжі та зменшуватися після прийому їжі; з overlap-синдромом між ПДС та ЕБС. Діагностичним критерієм ФД є відсутність будь-яких структурних ознак хвороби, якими можна пояснити наявні симптоми (V. Stanghellini et al., 2016). Згідно з даними масштабних досліджень, поширеність ФД у світі становить 10-30% (S. Mahadeva, K.L. Koh, 2006).

Кількість хворих на СПК у світі, за різними оцінками, варіює від 5 до 25% (B. Khoshkrood-Mansoori et al., 2009). Цей патологічний стан характеризується рекурентним абдомінальним болем тривалістю щонайменше 1 день за тиждень протягом понад 3 місяці, який асоційований з порушенням дефекації, зі змінами частоти та/або форми випорожнень (D.A. Drossman, 2016). Виділяють 4 субтипи СПК: із закрепами (IBS-C), з діареєю (IBS-D), змішаний (IBS-M) та некласифікований (IBS-U) (D.A. Drossman, 2016).

Кількість пацієнтів із перехрестом симптомів ГЕРХ і СПК становить від 5 до 30% у популяції (A.C. Ford et al., 2008; R.M. Lovell, A.C. Ford, 2012). Однак до цього часу механізми overlap-синдрому у таких хворих залишаються недостатньо вивченими. Анкетування на веб-сайті 49 706 осіб, обраних випадковим чином, показало, що поширеність ГЕРХ та СПК становить 11,2 та 10,5% відповідно. Водночас поєднання цих захворювань зустрічається у 56,9% випадків (S. Rasmussen et al., 2015). За даними A. Pourhoseingholi та співавт. (2012), 74,7% пацієнтів із СПК одночасно мають такі симптоми ГЕРХ, як печія та/або кисла регургітація, щонайменше один раз на тиждень протягом останніх 3 місяців.

У 1986 р. H.L. Smart та співавт. описали overlap-синдром із симптомами СПК у 40,9% хворих з ерозивним езофагітом та/або ускладненнями езофагіту.

У 2008 р. H. Newmann та співавт. встановили, що СПК спостерігається у 63% пацієнтів із НЕРХ, у 44% пацієнтів з ерозивною рефлюксною хворобою (ЕРХ) та у 21% пацієнтів зі стравоходом Барретта. Наявністю у багатьох пацієнтів зазначеного overlap-синдрому пояснюється відсутність полегшення симптомів у результаті застосування ІПП.

У ході дослідження типу «випадок – контроль» Hsu та співавт. (2015) виявили, що пацієнти з поєднанням ГЕРХ та СПК частіше зверталися за медичною допомогою, мали більш виражену симптоматику ГЕРХ, гіршу якість сну та більш тяжку депресію, ніж пацієнти з одним із цих захворювань.

Діагноз СПК клінічно ґрунтується на наявності характерних симптомів (болю у животі або відчуття дискомфорту у кишечнику та порушенні його функції). Ендоскопію нижнього відділу ШКТ або гематологічне дослідження проводять лише для виключення органічних захворювань. Ці тести не є обов'язковими для діагностики СПК (D.A. Drossman, 2006). Діагноз ГЕРХ так само може бути клінічно підтверджений наявністю стійкої печії або регургітації (N. Vakil et al., 2006).

На сьогодні патофізіологічні взаємозв'язки між ЕРХ та НЕРХ є предметом дискусії (E.M. Quigley, 2006). Деякі науковці вважають, що НЕРХ – це легка форма ГЕРХ, яка з часом може прогресувати до ЕРХ (P. Malfertheiner et al., 2012). Водночас діагноз НЕРХ виставляють у багатьох випадках без чіткої диференціації з функціональною печією (I. Martinucci et al., 2014).

I. Martinucci та співавт. (2011) зазначають, що СПК частіше поєднується з функціональною печією (у 66% випадків), ніж з ЕРХ (у 17%) або НЕРХ (у 39,5%). Встановлено також, що СПК переважно виявляють у хворих на ГЕРХ, які не відповідають на лікування ІПП (A. Garros et al., 2016).

У пацієнтів із ГЕРХ також частіше (у 21-63%) спостерігаються симптоми ФД: біль в епігастрії, раннє насичення, відчуття переповнення, нудота і блювання (L.B. Gerson et al., 2011). B.H. Min та співавт. (2014) виявили overlap-синдром між ГЕРХ і неуточненою диспепсією у 50% пацієнтів із ГЕРХ.

Поєднання ГЕРХ і ФД є більш характерним для жінок та осіб молодшого віку і більшою мірою погіршує якість життя, ніж ізольована ГЕРХ або перехрест ГЕРХ та пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки (S.W. Lee et al., 2014).

Загальними патофізіологічними механізмами розвитку ГЕРХ та функціональних гастроінтестинальних розладів є вісцеральна гіперчутливість, мінімальні аномалії моторики, порушення периферичних і центральних нервових механізмів (A. Gasiorowska et al., 2009). Вважається, що поєднання ГЕРХ та функціональних розладів ШКТ зумовлене неспецифічною дисфункцією гладенької мускулатури ШКТ (Jones et al., 1992) і затримкою внаслідок цього спорожнення шлунка у 50% випадків перехресту ГЕРХ і ФД (S. Gonlachanvit et al., 2006). Порушення сну і депресію розглядають як чинники ризику виникнення overlap-синдрому між ГЕРХ та СПК (N. de Bortoli et al., 2017).

Більшість пацієнтів із ГЕРХ як емпіричну терапію отримують ІПП, які мають дуже низький профіль токсичності та високу ефективність у пригніченні продукції хлористоводневої кислоти та полегшенні симптомів протягом 4 і більше тижнів. Безпечність, висока ефективність і відносно низька вартість цих лікарських засобів обґрунтовує доцільність їх використання як препаратів першої лінії у стратегії step-down терапії ГЕРХ одночасно з модифікацією способу життя та режиму харчування (E. Savarino et al., 2017). Усунути симптоми ГЕРХ у таких пацієнтів можна також за допомогою альгінатів (E. Savarino et al., 2012).

У численних дослідженнях встановлено, що використання ІПП забезпечує більш швидке загоєння ерозій, кращий контроль симптомів, а також знижує ризик рецидиву захворювання порівняно з плацебо, антагоністами H_2-гістамінових рецепторів, сукральфатом та прокінетиками (K.E. Sigterman et al., 2013).

Наявність супутніх функціональних розладів – СПК і ФД – тісно пов'язана з незначною відповіддю пацієнта на медикаментозне лікування ГЕРХ. Клінічна ефективність застосування ІПП, яка залежить від дозування

Продовження на стор. 24.

О.І. Федів, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Overlap-синдром у функціональній гастроентерології

Продовження. Початок на стор. 23.

препарату і тривалості терапії, є вищою у пацієнтів з ЕРХ (у 70-80%), ніж у пацієнтів із НЕРХ (у 50-60%).

F. Zerbib та співавт. (2012) підтвердили тісний зв'язок між відсутністю езофагіту, наявністю СПК або ФД, індексом маси тіла 25 та недостатнім терапевтичним ефектом ІПП у пацієнтів із ГЕРХ.

У пацієнтів із НЕРХ, у лікуванні яких немає доказів необхідності підтримувальної терапії ІПП (хоча приблизно 70-75% хворих на НЕРХ отримують протирецидивне лікування), альтернативою є призначення ІПП «на вимогу» (F. Pace et al., 2007).

Погано відповідають на лікування ІПП пацієнти з функціональною печією, яким доцільно призначати препарати, дія яких спрямована на зменшення вісцеральної чутливості (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори зворотного захоплення серотонін-норадреналіну). Однак слід звернути увагу, що проведено тільки кілька плацебо-контрольованих клінічних досліджень з оцінки ефективності цих препаратів. Так, N. Viazis та співавт. (2011) продемонстрували, що циталопрам – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну – більш ефективний, ніж плацебо, у контролі печії у пацієнтів із «гіперсенситивним стравоходом».

Триває дискусія щодо взаємозв'язку СПК і ГЕРХ. Згідно з однією з гіпотез, СПК та ГЕРХ – це різні захворювання, в основі яких лежить перехрест патофізіологічних процесів. Тому слід застосовувати два окремі напрями терапії, кожен з яких може мінімально вплинути або зовсім не вплинути на симптоми, пов'язані з іншим патологічним станом (N.J. Talley, 2006). Інша гіпотеза полягає в тому, що СПК – це екстраезофагеальний прояв ГЕРХ; усунення симптомів СПК у результаті терапії ІПП спостерігається у 20-40% пацієнтів (F. Guillemot, 2005). Аналогічним чином лансопразол ефективно усуває диспепсію, крім симптомів рефлюксу у пацієнтів із ГЕРХ і ФД (Y. Kinoshita et al., 2014; H. Miwa et al., 2015). Monnikes та співавт. (2012) продемонстрували усунення симптомів ФД та СПК у результаті терапії ІПП у пацієнтів із ГЕРХ.

Однак слід враховувати те, що тривалий курс терапії ІПП може призвести до розвитку СПК (гіпотеза «двох ударів») внаслідок змін кишкової проникності (D. Keszthelyi et al., 2012), порушення функції кишкового бар'єра (J.M. Mullin et al., 2008) та кишкової мікробіоти (L. Lombardo et al., 2010), що, у свою чергу, може індукувати вторинні зміни цілісності кишкового епітелію (D. Ulluwisheva et al., 2011). Нещодавно повідомлялося про те, що тривале лікування ІПП підвищує ризик розвитку мікроскопічного коліту (D. Keszthelyi et al., 2010).

У найбільш масштабному на сьогодні дослідженні з оцінки ефективності селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну взяли участь 257 пацієнтів із тяжкою формою СПК. Пацієнтів рандомізували на групи, одна з яких отримувала пароксетин (20 мг на добу), в інших застосовували психотерапію або традиційне лікування. Після 12 тижнів терапії у групі пароксетину спостерігалося істотне зменшення кількості днів, в які хворі відчували біль у животі, порівняно з контрольною групою, а також поліпшення якості життя пацієнтів (F. Creed et al., 2003). Вищу ефективність, порівняно з плацебо, у зменшенні болю в животі, здуття живота та поліпшенні загального самопочуття пацієнтів із СПК продемонстрував циталопрам (J. Tack et al., 2006). Цілком ймовірно, що ці ефекти можуть бути зумовлені наявністю у таких хворих супутніх тривоги та депресії.

Отже, на підставі вищевикладеного можна зробити висновок про те, що наші знання про overlap-синдром між ГЕРХ і СПК, ГЕРХ і ФД є обмеженими. Метою багатьох досліджень було виявлення overlap-синдрому, але тільки деякі з них були присвячені вивченню патофізіологічних механізмів зазначеного перехресту. Очевидно, представлена у Римських критеріях IV модифікація визначення функціональних розладів ШКТ вплине на встановлення показників поширеності випадків перехресту між ГЕРХ та функціональними розладами ШКТ. За останні 10 років проведено кілька досліджень з метою поглибити розуміння патофізіологічного походження печії у пацієнтів із СПК або ФД. Подальші дослідження показали, що функціональні розлади ШКТ частіше поєднуються із СПК або ФД, ніж із ГЕРХ. Поглиблене розуміння патофізіологічних механізмів overlap-синдрому у функціональній гастроентерології дозволить поліпшити результати лікування пацієнтів.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Сучасний алгоритм ведення пацієнтів з *Hp*-асоційованим гастритом: на що слід звернути увагу

Інфекція *Helicobacter pylori (Hp)* відома людству уже понад 30 років. За цей час актуальність проблеми *Hp*-асоційованого гастриту стрімко зросла, що зумовлено великою поширеністю захворювання (за даними різних авторів, близько половини населення світу інфіковані *Hp*) та високим ризиком розвитку ускладнень (виразкової хвороби, атрофічного гастриту, аденокарциноми шлунка або MALT-лімфоми). Згідно з Кіотським консенсусом 2015 р. та Маастрихтським консенсусом V 2016 р. хелікобактерний гастрит вважається інфекційним захворюванням (незалежно від симптомів і стадії захворювання), що є підставою для зміни ставлення лікарів до цієї нозології та застосування нової стратегії лікування таких пацієнтів. Основна мета терапії *Hp*-асоційованого гастриту – це ерадикація збудника, тому вибір схеми лікування повинен ґрунтуватися на кількох позиціях, представлених у цій статті.

Сьогодні досить складно оцінити реальну поширеність *Hp*, адже дані різних авторів коливаються у широких межах: у Німеччині інфіковано близько 20-40% населення (W. Fischbach, P. Malfertheiner et al., 2017), а в Росії – 65-92% (В.Т. Ивашкин, 2017). В Україні відсутні епідеміологічні дані щодо поширеності хелікобактерної інфекції, проте, зважаючи на епідеміологічну ситуацію у світі та навколишніх регіонах, можна припустити, що поширеність бактеріального гастриту у нашій державі є високою.

! *Hp* викликає хронічний гастрит у всіх інфікованих людей. У зв'язку з віднесенням хелікобактерного гастриту до переліку інфекційних захворювань, у Маастрихтському консенсусі V запропоновано термін «бактеріальний гастрит».

У таких пацієнтів існує високий ризик розвитку виразкової хвороби, атрофічного гастриту, аденокарциноми шлунку, які часто є причиною тимчасової чи навіть постійної втрати працездатності. Тому проведення успішної ерадикації *Hp* вирішує не лише медичну, але й соціально-економічну проблему.

Для діагностики хелікобактерної інфекції використовуються неінвазивні та інвазивні методи дослідження. До першої групи досліджень належать уреазний дихальний тест, визначення фекальних антигенів до *Hp* з використанням моноклональних антитіл, серологічні тести. Інвазивним методом є ендоскопія ЖКТ та біопсія з подальшим вивченням біоптату (цитологічне, гістологічне). Також можуть застосовуватися швидкий уреазний тест, фазово-контрастна мікроскопія, бактеріологічні методи дослідження, полімеразно-ланцюгова реакція. Важливою умовою отримання достовірних результатів дослідження є припинення антисекреторної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП) мінімум на 2 тижні, відміна антибіотиків і препаратів вісмуту за 4 тижні до обстеження.

Для ведення молодих пацієнтів із диспептичними явищами актуальною є стратегія test-and-treat, яка передбачає ідентифікацію збудника з подальшою його ерадикацією (A.C. Ford, M. Qume, P. Moayyedi et al., 2005). Найбільш підходящим методом для верифікації *Hp* є 13С-уреазний дихальний тест, який характеризується високою чутливістю та специфічністю. Однак при наявності у пацієнта тривожних симптомів (втрати маси тіла, анемії, дисфагії, кровотечі тощо) обов'язковим є проведення ендоскопічного дослідження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У пацієнтів старшого віку та в осіб із високим ризиком виникнення раку шлунку також рекомендоване ендоскопічне дослідження ШКТ (Y. Niv et al., 2004).

При вирішенні питання щодо потреби у призначенні додаткових методів дослідження звертається увага на поширеність *Hp* у регіоні. Україна, імовірно, належить до регіонів із високою поширеністю хелікобактерної інфекції, тому використання неінвазивних методів ідентифікації *Hp* рекомендовано:

- пацієнтам віком <60 років із проявами диспепсії;
- особам, які приймають малі дози аспірину протягом тривалого часу;
- при наявності залізодефіцитної анемії невстановленої етіології;
- особам, які приймають нестероїдні протизапальні препарати.

Кращим методом дослідження для підтвердження ерадикації *Hp* є уреазний дихальний тест. Як альтернатива може використовуватися моноклональне дослідження калу на наявність антигенів *Hp*. Ефективність терапії потрібно оцінювати не раніше ніж через 4-8 тижнів після закінчення лікування.

! Верифікація хелікобактерної інфекції є показанням для проведення ерадикаційної терапії, основним компонентом якої є антибіотик.

Серед варіантів терапії без застосування вісмуту використовуються такі схеми: стандартна (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін), послідовна (ІПП + амоксицилін протягом 5-7 днів із подальшим переходом на ІПП + кларитроміцин + метронідазол), поєднана (ІПП + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол) та гібридна (ІПП + амоксицилін протягом 5-7 днів із подальшим переходом на ІПП + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол). Як альтернатива також можливе використання класичної схеми квадротерапії з препаратом вісмуту (препарат вісмуту + ІПП + тетрациклін + метронідазол) або без нього (ІПП + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол), включення у схему фторхінолону (ІПП + амоксицилін + левофлоксацин). У разі неефективності цих схем розглядається можливість включення у схему інших антибіотиків чи рифабутину.

! Важливим критерієм вибору тієї чи іншої схеми ерадикації є визначення чутливості *Hp* до антибактеріальних засобів.

Сьогодні спостерігається тенденція до зниження чутливості *Hp* до основних груп антибіотиків, які використовуються для лікування пацієнтів із бактеріальним гастритом. Найбільше значення у виборі схеми ерадикації *Hp* має регіональна резистентність бактерії до кларитроміцину. Наприклад, в Італії та Японії резистентність *Hp* становить близько 30%, у Туреччині – 40%, у Китаї – 50%, у Швеції та Тайвані – 15%. У разі, якщо пацієнт раніше отримував один з основних антибіотиків, необхідно визначити індивідуальну чутливість *Hp* до нього, навіть якщо регіональна резистентність є низькою.

Згідно з Маастрихтським консенсусом V залежно від ступеня резистентності *Hp* застосовують такі схеми ерадикаційної терапії:

- при низькій резистентності до кларитроміцину – стандартна трикомпонентна терапія (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін);
- при низькій резистентності до метронідазолу – трикомпонентна терапія (ІПП + амоксицилін + метронідазол);
- при низькій резистентності до кларитроміцину та метронідазолу (<15%) – квадротерапія з/без препарату вісмуту;
- при високій резистентності до кларитроміцину та метронідазолу (>15%) – квадротерапія з препаратом вісмуту.

Точних даних щодо резистентності *Hp* до антибіотиків в Україні немає, проте сучасники припускають, що прогнозована резистентність становить <15% до кларитроміцину і >30% до метронідазолу (С.М. Ткач, 2017). Тому для українських пацієнтів із бактеріальним гастритом рекомендоване застосування стандартної трикомпонентної терапії (ІПП у стандартній дозі + кларитроміцин 0,5 г 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д).

Після того як лікар визначив схему антихелікобактерної терапії, яка буде ефективною у конкретному клінічному випадку, необхідно обрати дієві, безпечні та доступні лікарські засоби.

! Одним з основних компонентів рекомендованих Маастрихтським консенсусом V схем є напівсинтетичний бета-лактамний антибіотик широкого спектру дії амоксицилін.

Успішна ерадикація *Hp* не лише приводить до усунення запального процесу у шлунку, але суттєво зменшує ризик атрофії слизової оболонки шлунку. Оскільки *Hp* принаймні у 90% пацієнтів асоційований із раком шлунку, то усунення інфекції слід розглядати як профілактику цього онкологічного захворювання.

Отже, ефективність ерадикаційної терапії при хелікобактерній інфекції залежить від чутливості бактерії до основних протимікробних препаратів. Проблема антибіотикорезистентності торкнулася і *Hp*, особливо у відношенні кларитроміцину. Проте свої позиції утримує амоксицилін, який входить у найбільш популярні й ефективні схеми ерадикаційної терапії.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку,
Т.Л. Марушко, к. мед. н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Актуальні питання підтримки та збереження грудного вигодовування дітей в Україні

Грудне вигодовування (ГВ) є природною, сформованою в ході еволюції формою харчування новонароджених і немовлят. Воно забезпечує найбільш оптимальні показники фізичного й інтелектуального розвитку дитини, мінімізує негативний вплив різноманітних чинників довкілля, запобігає виникненню інфекційних, алергічних та аліментарнозалежних захворювань. Грудне молоко – це унікальна біологічно активна система. На кожному етапі розвитку немовляти молоко матері відповідає віковим потребам в нутрієнтах і забезпечує належні темпи росту. Завдяки широкому спектру біологічно активних компонентів, більшість із яких видоспецифічна, грудне молоко чинить виражені регуляторний та антистресовий ефекти, запобігає перевантаженню компенсаторних механізмів організму дитини, забезпечує формування його адаптаційного потенціалу та оптимальні темпи дозрівання систем організму, в тому числі імунної, нервової, травної тощо.

О.Г. Шадрін

За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), впровадження глобальної стратегії щодо харчування немовлят і дітей молодшого віку, удосконалення практики винятково ГВ упродовж перших 4-6 місяців життя дитини, своєчасне введення адекватного прикорму, продовження ГВ протягом двох років життя і більше здатні рятувати в світі щороку понад 1,5 млн дітей віком до 5 років [2, 14]. ГВ недоношених дітей і дітей із перинатальною патологією позитивно впливає на результати їх виходжування та лікування, зменшує витрати на стаціонарне лікування та лікарські засоби. За оцінкою ВООЗ, винятково ГВ до 6 місяців у поєднанні з іншими практиками доказової медицини, зокрема такими, як дотримання «теплового ланцюжка», може зменшити дитячу смертність на 20%.

ГВ забезпечує тісний емоційний і духовний контакт матері та дитини. Дослідження в галузі перинатальної психології показали, що діти, які перебувають на природному вигодовуванні, більш врівноважені та спокійні, а в старшому віці – більш прихильні до матері, мають вищий індекс інтелектуального розвитку, краще навчаються у школі, ніж діти на штучному вигодовуванні [14, 23]. За висновками психологів, ГВ лежить в основі майбутньої правильної психологічної поведінки людини в сім'ї та колективі [19].

Годування грудним молоком є фізіологічним етапом репродуктивного циклу жінки, тому тривала та повноцінна лактація чинить позитивний вплив на її репродуктивне та психічне здоров'я, сприяє нормальному перебігу післяпологового періоду, зменшує ризик розвитку онкологічних та ендокринних захворювань. Винятково ГВ є безпечним природним методом контрацепції протягом 4-6 місяців після пологів. Успішне ГВ поліпшує психологічний клімат у сім'ї, сприяє зміцненню родинних стосунків. Практика вигодовування дитини грудним молоком має також істотні економічні переваги для сімейного бюджету.

Незважаючи на безсумнівні переваги ГВ, значна частина дітей в усьому світі, в тому числі в Україні, з перших місяців життя позбавлена материнського молока та вигодовується штучними сумішами. Аналіз причин раннього припинення ГВ немовлят показав, що основними із них є раннє та швидке зменшення лактації, патологічні стани та захворювання молочних залоз (тріщини сосків, лактостаз, мастит), відмова дитини від ГВ, хвороба дитини та роз'єднання її з матір'ю, робота або навчання матері, час, який потрібен на годування та зціджування, доступність молочних сумішей. За результатами соціологічних досліджень, що були проведені у низці країн, зокрема й в Україні, більшість жінок обізнані про користь ГВ, його переваги над штучним вигодовуванням та висловлюють бажання годувати грудним молоком якомога довше. Однак у віці 6 місяців грудне молоко продовжують отримувати, за різними даними, тільки 60-70% дітей [5, 9, 15]. Між тим, тільки в 4-5% випадків штучне вигодовування дитини зумовлене вродженою нездатністю жінки до лактації або медичними протипоказаннями до ГВ. При опитуванні матерів в Україні серед найчастіших причин переводу дітей на штучне вигодовування жінки називали такі, як зменшення кількості молока, недостатній приріст маси тіла у дитини, біль у сосках, долактаційне годування сумішшю, втома та неповноцінний сон у разі ГВ [1]. За результатами медико-соціологічних досліджень, вагомими факторами, що обмежують рівень ГВ немовлят, є не конституційні особливості або стан здоров'я матерів, а недостатня ефективність і частота годування або зціджування, негативні психоемоційні чинники, неправильні дії жінки у складних ситуаціях.

За висновками ВООЗ, більшість факторів, які стають причиною припинення ГВ, можуть бути мінімізовані або взагалі усунуті за рахунок посилення програм підтримки лактації та ГВ, регулярного навчання медичних працівників, усвідомлення важливості підтримки матерів-годувальниць у суспільстві [2, 11].

Багаторічний досвід роботи фахівців у сфері підтримки лактації та ГВ доводить необхідність скоординованої роботи всіх ланок охорони здоров'я матері та дитини за єдиними принципами, із дотриманням послідовності та наступності в роботі. Враховуючи це, фахівці з питань підтримки лактації та ГВ в Україні доопрацювали навчальні програми для медичних працівників з урахуванням особливостей організації надання медичної допомоги матерям і дітям раннього віку в нашій країні. Розширена національна ініціатива «Лікарня, доброзичлива до дитини» передбачає участь у ній не лише родопомічних закладів, а й закладів первинної медико-санітарної допомоги, дитячих лікувально-профілактичних закладів, дитячих лікарень.

Для збереження ГВ важливим є дотримання медичними закладами, які надають допомогу вагітним, породіллям, дітям раннього віку, Міжнародного зведення правил маркетингу замінників грудного молока, що передбачає заборону в зазначених медичних закладах розповсюдження серед матерів-годувальниць молочних сумішей – замінників грудного молока, пляшечок для штучного годування, залучення представників фірм – виробників молочних сумішей до консультування жінок із питань вигодовування дитини. Неприпустимою є також прихована реклама: реклама молочних сумішей для дітей старше 1 року, користування медичними халатами, календарями, кульковими ручками, рецептами із логотипом фірм – виробників молочних сумішей тощо.

За висновками експертів ВООЗ, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, на етапі родопомічного закладу найважливішими для становлення лактації є застосування таких сучасних перинатальних технологій, як раннє (протягом 2 год після пологів) прикладання дитини до грудей матері; годування дитини «за вимогою» з перших днів життя; спільне цілодобове перебування матері та дитини в одній палаті; догодовування або штучне годування тільки за суворими медичними показаннями; профілактика тріщин сосків, нагрубання молочних залоз, лактостазу шляхом забезпечення правильного прикладання дитини до грудей і відмови від обробки шкіри сосків дезінфікуючими засобами [20].

Програма підтримки ГВ передбачає не тільки дотримання сучасних технологій ведення лактації, а й створення в медичних закладах, які надають допомогу матерям і дітям, комфортних умов для здійснення ГВ – доброзичливе ставлення медичного персоналу, створення затишної, наближеної до домашньої, обстановки, обладнання палат у післяпологовому або дитячому відділенні всім необхідним для зручного годування.

У низці досліджень доведено, що хороший настрій, комфорт під час годування, впевненість, доброзичлива атмосфера вдома або в медичному закладі забезпечують високий рівень ендорфінів (гормонів радості) у грудному молоці. Це позитивно позначається на психоемоційному стані дитини, допомагає новонародженому подолати пологовий стрес, покращує процес одужання при захворюваннях малюка [13, 16]. Такі фактори, як стривоженість жінки з приводу лактації, об'єму молока або стану дитини, невпевненість її в своїх діях, стрес, втома, біль у молочних залозах можуть провокувати у дитини неспокій, підвищену нервову збудливість, кишкові кольки за рахунок надходження із грудним молоком стресових гормонів [17].

Важливим елементом підтримки лактації на етапі її становлення (протягом 3 тижнів після пологів) є консультативна робота медичних працівників з питань організації ГВ, а також надання практичної допомоги жінкам у налагодженні ГВ і вирішенні можливих проблем та ускладнень лактації. У зв'язку з ранньою випискою із пологового будинку більшості новонароджених ці обов'язки покладаються не тільки на співробітників родопомічного закладу, а й на лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів, медичних сестер, які здійснюють медичний нагляд за дитиною вдома. При консультуванні жінок на етапі становлення лактації необхідно проводити бесіди з метою формування стійкої домінанти ГВ, пояснювати переваги винятково ГВ у малюків перших місяців життя, надавати рекомендації щодо організації годування дитини «за вимогою» та техніки годувань, оцінювати правильність прикладання до грудей та ефективність смоктання, надавати практичну допомогу в складних ситуаціях.

При консультуванні жінки, особливо в перші дні після пологів, особливу увагу слід приділяти допомозі у виборі позиції матері та дитини під час годування. Комфорт при годуванні включає зручність, розслабленість, приємні відчуття від смоктання дитини, відсутність напруження або втоми при тривалому перебуванні в одній позі. Жінка може годувати дитину у будь-якому зручному для неї положенні, орієнтуючись на свої відчуття.

Досить частою перешкодою для ГВ стають біль і дискомфорт у молочних залозах під час годування, які здебільшого пов'язані із неправильним прикладанням дитини до грудей, коли малюк захоплює і смокче («жує») лише сосок. У такій ситуації подразнюється та травмується шкіра соска, можуть виникати тріщини, не забезпечуються умови для ефективного смоктання (малюк під час смоктання стискає не молочні синуси, а лише сосок). Це загрожує застоєм молока в молочній залозі та виникненням таких серйозних ускладнень, як лактостаз, мастит. При консультуванні жінок з приводу болю під час годування та тріщин сосків необхідно виправити положення дитини біля грудей і навчити цьому матір, дати поради щодо гігієнічного догляду за сосками. При глибоких тріщинах рекомендується зробити перерву в годуванні хворою молочною залозою, обов'язково зціджувати молоко з неї та обробляти сосок ранозагоювальними мазями.

На етапі зрілої лактації основною перешкодою для ГВ немовлят і причиною їх переведення на змішане або штучне вигодовування (до 80% випадків) є гіпогалактія. Поступове зменшення об'єму молока на 2-3-му місяцях лактації найчастіше зумовлене порушеннями формування лактаційної функції в післяпологовий період. Епізоди швидкого зменшення об'єму молока можуть бути проявом лактаційного кризу (тимчасового зменшення кількості молока, що відбувається без явних причин). Лактаційні кризи виникають на 3-6-му тижні, 3-му, 4-му, 7-му та 8-му місяцях лактації. Їх тривалість у середньому становить 3-4 дні, вони мають цілком зворотний характер. Пригнічення лактації може бути також пов'язане зі стресовими ситуаціями, перевтомою, захворюванням матері або дитини та іншими негативними чинниками.

У разі звернення жінки з приводу зменшення кількості молока необхідно насамперед надати їй психологічну допомогу, заспокоїти, інформувати про можливість періодичного виникнення лактаційних кризів і їх тимчасовий характер. Для збільшення об'єму молока жінці рекомендують дотримуватись таких правил: тимчасово збільшити частоту годувань до 10-12 разів на добу, в тому числі годувати дитину вночі, в кожне годування прикладати малюка до обох молочних залоз, більше часу відпочивати та перебувати з дитиною. Важливо провести бесіду з іншими членами сім'ї, орієнтуючи їх на психологічну підтримку та допомогу жінці, що годує грудним молоком. Ефективно стимулює лактацію також регулярне зціджування залишків молока після годувань.

Для забезпечення високої якості грудного молока на всіх етапах організації ГВ необхідно приділяти увагу питанням раціонального харчування матері-годувальниці. Відомо, що склад грудного молока за такими нутрієнтами, як білки, жири, вуглеводи, мінерали, є досить стабільним і відповідає потребам дитини на кожному етапі ГВ. Водночас вміст більшості мікронутрієнтів (вітаміни, мікроелементи, поліненасичені жирні кислоти) залежить від їх аліментарного надходження в організм жінки. Виявлено, що сьогодні навіть при раціональному та збалансованому харчуванні матері-годувальниці дефіцит вітамінів і мікроелементів у грудному молоці становить не менше 20-30%. Тому основними напрямами запобігання дефіциту есенціальних мікронутрієнтів у дітей, які перебувають на ГВ, є забезпечення повноцінного та різноманітного харчування матері, застосування спеціальних збагачених продуктів харчування та вітамінно-мінеральних комплексів для жінок, які годують грудним молоком. У деяких країнах рекомендації щодо постійного прийому вітамінно-мінеральних комплексів протягом усього періоду ГВ регламентовані на державному рівні [4, 10, 11].

При консультуванні матерів-годувальниць із питань введення прикорму необхідно інформувати жінку, що продовження повноцінного ГВ має важливе значення для забезпечення фізіологічного харчового ланцюжка, створює у малюка відчуття емоційного комфорту та захищеності, полегшує перехід дитини на «дорослу» їжу, дозволяє уникнути небажаних реакцій на продукти. Зберегти достатній рівень лактації допомагають такі поради:

- щоразу після годування прикормом ненадовго прикладати малюка до грудей, що забезпечує часте вивільнення молочних залоз від молока та стимулює лактацію, а дитина почуває себе задоволеною і спокійнішою;
- прикорм давати з ложечки або чашки, а не пляшечки з соскою, що запобігає відмові дитини від грудного молока.

У багатьох країнах набуває популярності практика формування в сім'ї індивідуального банку грудного молока [3, 10, 12]. Зціджування надлишку грудного молока в період найбільш інтенсивної лактації або тимчасового протипоказання до годування дитини грудним молоком, тривале зберігання замороженного грудного молока та його використання в разі потреби визнано важливим механізмом, що забезпечує винятково ГВ дітей першого півріччя життя, в тому числі недоношених, і допомагає уникнути застосування молочних сумішей у складних ситуаціях (лактаційний криз, хвороба матері із тимчасовими протипоказаннями до ГВ, робота або навчання матері, необхідність короткочасного від'їзду тощо) [7, 13].

Впровадження в Україні практики створення індивідуальних банків грудного молока матерями-годувальницями можна розглядати як один з механізмів підвищення рівня та покращення якості ГВ немовлят. З цією метою під час консультування матерів, особливо в перші місяці лактації, необхідно інформувати їх про можливості зціджування та тривалого збереження грудного молока з подальшим використанням в разі потреби. Опитування показало, що значна частина жінок сприймає зціджування як складний процес, який вимагає багато зусиль і часу, що може стати перешкодою для створення індивідуального банку грудного молока. Тому при консультуванні слід інформувати жінок про переваги застосування сучасних електричних молоковідсмоктувачів, які максимально точно відтворюють фізіологічний процес смоктання, дозволяють швидко й ефективно зцідити молоко, роблять процес зціджування комфортним, запобігають можливому травмуванню молочної залози, забезпечують гігієнічну безпеку зідженого молока. Для гарантування максимальної користі та безпеки застосування розмороженого грудного молока необхідно також надавати жінкам інформацію щодо правил його заморожування, зберігання та розморожування [6]. Рекомендується заморожувати грудне молоко невеликими порціями, не пізніше 24 год після зціджування (краще – відразу після зціджування), відмічати на контейнері дату заморожування та об'єм молока. Молоко, отримане від 3 послідовних зціджувань, можна зберігати та заморожувати в одному контейнері.

При зберіганні молока в морозильній камері при температурі -18° його можна використовувати протягом 3-4 місяців, за іншими рекомендаціями – протягом 6-12 місяців [8]. Необхідно уникати випадкового розморожування та перепадів температури зберігання. Розморожувати грудне молоко слід при кімнатній температурі або в теплій (не гарячій) воді. Розморожене молоко використовують одразу, його не можна зберігати та повторно заморожувати.

З позицій доказової медицини доведена користь продовження ГВ малюків після досягнення ними 1-річного віку. За результатами широкомасштабних епідеміологічних і клінічних досліджень, які були проведені у багатьох країнах світу, ВООЗ визнала оптимальним видом харчування дітей раннього віку лише ГВ протягом перших 6 місяців, своєчасне введення прикорму та розширення раціону харчування дитини відповідно до віку зі збереженням ГВ до 2 років і більше [2].

Встановлено, що на 2-му році життя дитини грудне молоко залишається цінним джерелом білків, жирів, кальцію та вітамінів. Грудне молоко в об'ємі 400-500 мл забезпечує добову потребу малюка віком від 12 до 23 місяців в енергії на 29%, білках – на 43%, кальції – на 36%, вітаміні А – на 75%, фолатах – на 76%, вітаміні B_{12} – на 94%, вітаміні С – на 60% [21]. Особливо важливим вважають продовження ГВ дітей зі схильністю до алергії, оскільки захисні імунологічні фактори грудного молока створюють у кишечнику дитини бар'єр для потенційних алергенів.

За висновками психологів, період закінчення ГВ (відлучення дитини від грудей) є також надзвичайно важливим як для малюка, так і для жінки. Психологічно найбільш оптимальні умови для безболісного, поступового припинення ГВ створюються на 3-му році життя дитини. Результати тривалих досліджень показали, що продовжене на 2-3-му році життя ГВ та «м'яке», за обопільною згодою, відлучення дитини від грудей корелює із бажанням жінки годувати грудним молоком дітей, що народяться пізніше, формуванням взаємної прихильності між матір'ю та дитиною, нормальною поведінкою дитини в старшому віці, рівнем освіти та професійною успішністю в зрілому віці [19, 23].

Між тим, за статистичними даними, в Україні ГВ більшості дітей закінчується на 1-му році життя [9]. На 2-му році життя тільки 10-25% (залежно від регіону) малюків продовжує отримувати грудне молоко, на 3-му році життя – не більше 5% дітей. Вагомою причиною цього є досить розповсюджене в нашому суспільстві хибне уявлення про відсутність користі і навіть шкоду ГВ дітей старше 1 року. Подекуди і медичні працівники, які здійснюють медичний супровід дітей раннього віку, дають рекомендації про доцільність припинення ГВ після досягнення дитиною 1-річного віку. Це аргументується відсутністю користі ГВ для дитини, формуванням її надмірної прихильності до матері, негативними наслідками тривалої лактації для здоров'я жінки.

Результати наукових досліджень та висновки професійних товариств щодо світової практики ГВ спростовують ці твердження. За даними Американської академії педіатрів, межі тривалості ГВ немає, а доказів того, що годування дитини на 2-му році життя і довше супроводжується шкодою для фізичного та психічного здоров'я малюка, не отримано [10].

Підтверджено позитивний вплив тривалої лактації на здоров'я жінки: встановлений зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю годування грудним молоком і ризиком розвитку раку молочної залози, ішемічної хвороби серця, ревматоїдного артриту, депресивних станів у жінки. Виявлено, що тривала лактація не збільшує ризик остеопорозу, а навпаки – жінки, які не годували грудним молоком або годували нетривалий час, мають вищий ризик перелому шийки стегна в період менопаузи [18, 22].

Для поширення практики ГВ дітей старше 1 року в Україні необхідне підвищення рівня знань медичних працівників щодо користі тривалого ГВ. Під час профілактичних оглядів дітей другого півріччя життя необхідно орієнтувати матерів на збереження лактації та ГВ на 2-му році життя та довше, надавати їм інформацію та практичні поради щодо особливостей і можливих труднощів в організації ГВ дітей на 2-3-му році життя.

Таким чином, сприймаючи ГВ як золотий стандарт, що забезпечує оптимальний розвиток і здоров'я дітей та репродуктивне здоров'я жінок, пропагування підтримки лактації та ГВ новонароджених і дітей раннього віку можна вважати важливим елементом профілактичної медицини. Необхідною умовою ефективності цієї роботи є організація консультативної та практичної допомоги матерям-годувальницям на всіх етапах надання медичної допомоги жінкам і дітям раннього віку за єдиними стандартами на підставі сучасних даних про фізіологію лактації та аналізу світових практик підтримки ГВ. Важливим механізмом покращення тривалості та якості ГВ дітей в Україні може стати робота із заохочення та організації продовження ГВ на 2-3-му роках життя малюка, а також впровадження практики створення в сім'ї індивідуального банку грудного молока.

Література

1. Барская Л.Я., Фролова Т.В., Охапкина О.В., Стенковая Н.Ф., Берус А.В. Результаты независимого мониторинга состояния грудного вскармливания детей, проживающих в г. Харькове. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016; 1: 5-6.
2. Глобальная стратегия по питанию детей грудного и раннего возраста: материалы 55-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева: ВОЗ, 2002.
3. Грибакин С.Г., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. Возможности сохранения лактации после преждевременных родов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 534-538.
4. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Подзолкова Н.М., Коровина Н.А. Особенности питания беременных и кормящих женщин: учеб. пособие. М.: ГБОУ РМАПО, 2014. 64 с.
5. Линник С.О., Дудіна О.О., Терещенко А.В. Впровадження сучасних принципів грудного вигодовування дітей в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2013; 1 (25): 7-13.
6. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Яцык Г.В., Маянский Н.А., Катосова Л.К., Калакуцкая А.Н, Зубкова И.В., Мельничук О.С. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (1): 28-33.
7. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Беляева И.А., Фурцев В.И. Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 101-106.
8. Проект наказу МОЗ України про затвердження «Протоколу ентерального харчування недоношених немовлят». Київ, 2015. http://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatologiya/9_221.pdf.
9. Шадрін О.Г., Добрянський Д.О., Няньковський С.Л., Клименко В.А, Бєлоусова О.Ю., Івахненко О.С. Сучасні тенденції в харчуванні дітей раннього віку (12-36 міс.): європейський та світовий досвід. Здоровье ребенка. 2013; 2(45).
10. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005; 115: 496-506.
11. Callen J., Pinelli J. Incidence and duration of breastfeeding for term infants in Canada, United States, Europe and Australia: a literature review. Birth. 2014; 31: 285-292.
12. Grovslien A.H., Gronn M. Donor milk banking and breastfeeding in Norway. J. Hum. Lact. 2009; 25: 206-210.
13. Hauck Y.L., Summers L., White E., Jones C. A qualitative study of Western Australian wonen's perceptions of using a Snoezelen room for breastfeeding during their postpartum hospital stay. Int Breastfeed J. 2008; 3: 20.
14. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatrica. 2015. Dec; 104(467): 14-19.
15. Jager M., Herley K. Barriers to Breast feeding – a global survey on why women start and stop breastfeeding. European Obstetrics and Gynecology Supplement. 2012; 7 (Suppl. 1): 25-30.
16. Keith D.R., Weaves B.S., Vogel R.L. The effect of music-based listening interventions on the volume, fat content, and caloric content of breast milk-produced by mothers of premature and critically ill infants. Adv Neonatal Care. 2012; 12: 112-119.
17. Lau C. Effects of stress on lactation. Pediatr Clin North Am. 2001; 48: 221-234.
18. Michaelsen K.F., Weaver L., Branca F., Robertson A. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия. 2003; 87: 368.
19. Sacker A., Kelly Y., Iacovou M., Cable N., Bartley M. Breast feeding and intergenerational social mobility: what are the mechanisms? 2013. Sep; 98(9): 666-671.
20. Seminar the Baby Friendly Hospital Initiative in Industrialized Countries. WHO/UNICEF: Barcelona, 2004. 58 p.
21. Strengthening action to improve feeding of infants and young children 6-23 months of age in nutrition and child health programmes (2009) Report of proceedings, Geneva, 6-9 October 2008.
22. Stuebe A., Michels K. et al. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb; 200(2): 119-120.
23. Victira C.G., Horta B.L., deMola Ch.L. et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. Lancet. 2015; 3(4): 199-205.

ДЕКСІЛАНТ®
декслансопразол

24 години

ІПП створений для лікування **ГЕРХ**[*,1]

Розширюючи можливості контролю кислотності[**,1, 2]

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ®

Діюча речовина: dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С06. **Показання.** Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту у пацієнтів віком 12 років та старше впродовж періоду до 8 тижнів. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії у пацієнтів віком 12 років та старше впродовж періоду до 6 місяців у дорослих пацієнтів та 16 тижнів у пацієнтів віком від 12 до 17 років. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, у пацієнтів віком 12 років та старше протягом 4 тижнів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. Були повідомлення про розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксії. Повідомлялось про розвиток гострого інтерстиціального нефриту при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи, включаючи лансопразол, R-енантіомером якого є декслансопразол. ІПП, включаючи препарат Дексілант®, протипоказано сумісно застосовувати з препаратами, що містять рилпівірин. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до класу антисекреторних сполук, які є заміщеними бензимідазолами, що пригнічують секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (Н+, К+)-АТФази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Делфарм Новара С.р.л., Італія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. Не є рекламою лікарського засобу.

1. Fass R., Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease //Therapeutic advances in gastroenterology. – 2017. – Vol. 10.(2). – P. 243-251. 2. Sharma P. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation–results from two randomized controlled studies //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2009. – Vol. 29.(7). – P. 731-741.

* мається на увазі ерозивний езофагіт і печія, асоційована з НЕРХ. ** Кислотність шлункового соку.

UA/ (PPIF)/0219/0007

Takeda

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

Клінічний випадок лікування рефлюкс-езофагіту при стравоході, вкритому циліндричним епітелієм, у хворого після субтотальної езофагектомії

В.С. Корпяк,
лікар-ендоскопіст, завідувач відділення діагностичної та інтервенційної ендоскопії,
Лікарня ізраїльської онкології Lisod,
м. Київ

Клінічний випадок

Хворий Р., 33 роки, звернувся зі скаргами на тривалу, практично постійну печію, яка з'явилась у нього після езофагектомії, виконаної в 2014 році з приводу плоскоклітинного раку проксимального відділу стравоходу T1N1M0 (гістологічно верифікованого). Крім оперативного втручання, хворому також було проведено променеву терапію ротоглотки та шийних лімфовузлів. У березні 2015 року на контрольній гастроскопії ознак рецидиву виявлено не було, а зміни в анастомозі у вигляді гіперемії були віднесені до ознак післяопераційного анастомозиту (рис. 1).

У зв'язку з черговою гастроскопією пацієнт звернувся лише через 2 роки – у березні 2017 року. Під час обстеження було виявлено циркулярне ерозування стравоходу висотою 2 см – ступінь LA-D, циркулярну ділянку кукси стравоходу, вкриту циліндричним епітелієм (columnar-lined esophagus – CLE), яка поширювалася на висоту до 3 см від рівня езофагогастроанастомозу – C3M3 (Prague), – та виразку розміром 3 мм у ділянці циліндроклітинної метаплазії (рис. 2-4).

Висновок ендоскопії: стан після субтотальної гастректомії, рефлюкс-езофагіт LA-D, стравохід вкритий циліндричним епітелієм CLE C3M3 (Prague).

Пацієнту було призначено 4-тижневий курс інгібіторів протонної помпи з наступним взяттям біопсії.

Така послідовність дій пов'язана з тим, що хоча у хворих після езофагектомії та резекції кардії кількість випадків циліндроклітинної метаплазії зростає починаючи вже з другого року після операції [1], **біопсія сегмента CLE за наявності виражених запальних змін, передусім рефлюкс-езофагіту, може призводити до гіпердіагностики дисплазії різного ступеня. Для уникнення цього явища в багатьох рекомендаціях фігурує призначення інгібіторів протонної помпи впродовж кількох тижнів перед біопсією.** Так, Асоціація лікарів-ендоскопістів України рекомендує 4-тижневий курс лікування [2], а Американська колегія гастроентерологів (ACG) – 8-12 тижнів [3].

У цьому випадку **терапію було проведено препаратом Дексилант у дозуванні 60 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів, після чого під час контрольної відеоезофагогастродуоденоскопії було констатовано відсутність ознак рефлюкс-езофагіту.** Було взято біопсію за Сієтлським протоколом та окрему прицільну біопсію в зоні післявиразкового рубця. Гістологічно біоптати слизової віднесені до епітелію кардіального типу без ознак кишкової метаплазії та дисплазії, ознак рецидиву плоскоклітинного раку виявлено не було.

Пацієнту було рекомендовано подальший прийом інгібіторів протонної помпи (Дексилант у дозуванні по 30 мг 1 раз на добу протягом 6 міс). **На контрольній гастроскопії через 6 міс ознак рефлюкс-езофагіту виявлено не було** (рис. 5-7).

За відсутності дисплазії пацієнти з CLE не потребують абляції зони метаплазії.

У наведеному випадку була обрана тактика ендоскопічного контролю з інтервалом в один рік (враховуючи молодий вік, швидкість поширення залозистої слизової та наявність онкологічного захворювання в анамнезі). За умови подальшого прогресування зони метаплазії може бути виконана її радіочастотна абляція.

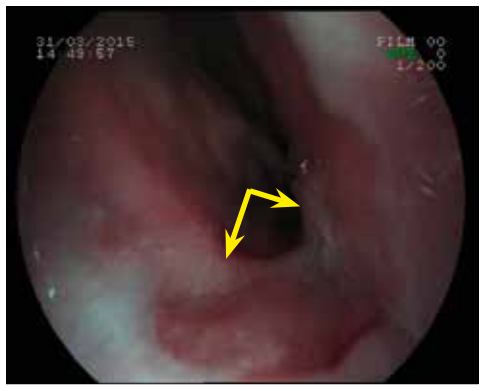


Рис. 1. Березень 2015. Анастомоз з ознаками запалення (чи початком поширення CLE); Fujinon EG150CT5, WL

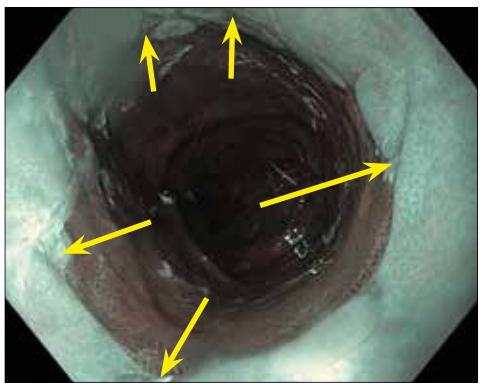


Рис. 2. Березень 2017. Рефлюкс-езофагіт LA-D, CLE C3M3 (видно позначені стрілками заглиблену борозну ерозування вздовж Z-лінії, а також лінійні ерозування, які поширюються краніально); Olympus GIF HQ-190, NBI

Рис. 3. Березень 2017. Виразка в зоні CLE; Olympus GIF HQ-190, NBI, near focus

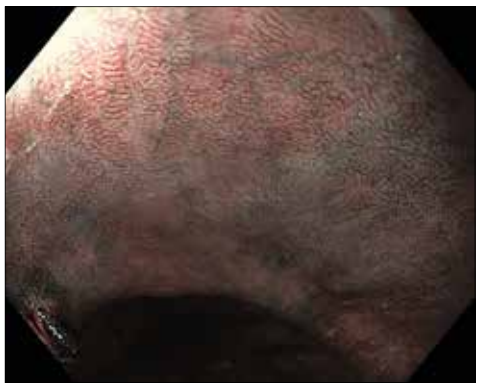


Рис. 4. Березень 2017. Циліндроклітинна слизова над апаратним анастомозом, помітна металева кліпса на рівні анастомозу; Olympus GIF HQ-190, NBI, near focus

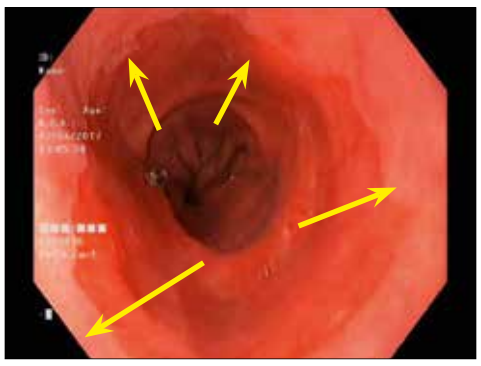


Рис. 5. Квітень 2017. CLE C3M3, прояви рефлюкс-езофагіту відсутні (цілковита відсутність як циркулярного, так і лінійних ерозувань); Olympus GIF HQ-190, WL

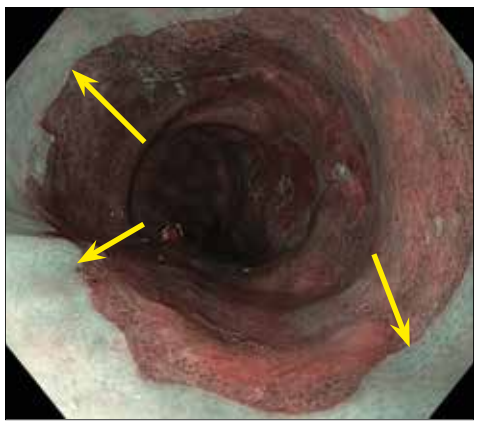


Рис. 6. Квітень 2017. CLE C3M3, прояви рефлюкс-езофагіту відсутні; Olympus GIF HQ-190, NBI

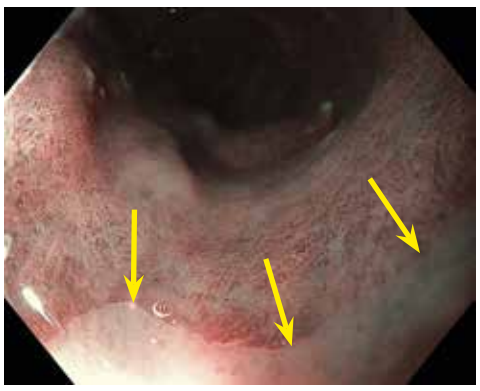


Рис. 7. Квітень 2017. CLE C3M3 – чітка, рівна Z-лінія без ознак запалення; Olympus GIF HQ-190, NBI, near focus

Література

1. Da Rocha, Julio Rafael Mariano et al. Barrett's esophagus (BE) and carcinoma in the esophageal stump (ES) after esophagectomy with gastric pull-up in achalasia patients: a study based on 10 years follow-up / Annals of surgical oncology. – 2008. – Vol. 15 (10). – P. 2903-2909.
2. Нікішаєв В.І. та співавт. Технологічні карти та індикатори якості ендоскопічних втручань. – 2015 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://endoscopy.com.ua/врачам/рекомендации-ассоциации/технологічні-карти-та-індикатори-якості-ендоскопічних-втручань. – Дата звернення 01.03.2019.
3. Shaheen N. et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus / The American journal of gastroenterology. – 2016. – Vol. 111 (1). – P. 30-50.

UA/ (PPIF)/0219/0010

Довідка «ЗУ»

Довжина метапластичного циліндричного сегмента – це відстань між новосформованим SCJ (squamocolumnar junction, або Z-лінія – місце стику плоского та циліндричного епітелію) та анатомічним EGJ (стравохідно-шлункове з'єднання). Сегмент циліндричної метаплазії ≥3 см класифікують як довгий, <3 см – як короткий.

Останнім часом також широко використовується інший спосіб визначення ендоскопічної протяжності цього відрізка у так званій Празькій класифікації C&M: ендоскопіст встановлює відстань між верхнім краєм шлункових складок і верхнім краєм сегмента з циркулярним поширенням метаплазії (значення C); також оцінюється максимальний проксимальний відрізок метапластичного сегмента (значення M).

Краще послуговуватися класифікацією C&M, ніж термінологією «довгий» і «короткий» сегменти. Для дуже короткого метастатичного сегмента (<1 см) доцільніше застосовувати термін «CLE в EGJ» (R. Lambert, P. Sharma, 2005).

Пробіотики: сучасні досягнення та виклики

Термін «пробіотики» увів у науковий обіг ще в 1953 році німецький професор Вернер Коллат. Згідно з визначенням науковця пробіотики – це органічні та неорганічні харчові добавки, необхідні для пацієнтів, які вживають велику кількість високоочищених продуктів. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) згодом доповнила визначення цього терміна, власне конкретизувала, що йдеться саме про непатогенні для організму людини мікроорганізми, які мають здатність пригнічувати ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. Незважаючи на те що вивчення впливу пробіотиків на здоров'я людини триває вже понад півстоліття, дослідження їх терапевтичних ефектів залишається надзвичайно актуальним. Щороку у рамках багатьох наукових заходів експерти діляться з колегами цінним досвідом використання пробіотиків. А цьогоріч усі охочі мали унікальну нагоду долучитися до першої в Україні конференції з питань пре- та пробіотичної терапії, яка відбулася 20-21 лютого в м. Києві. Наукова програма заходу передбачала доповіді вітчизняних та зарубіжних експертів, а також майстер-класи та панельні дискусії. Доповідачі докладно розглянули такі питання: використання пробіотиків в акушерстві та неонатології, їх значення у лікуванні респіраторних захворювань та зміцненні імунітету у дітей, їх ролі у корекції функціональних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також поширені міфи, пов'язані з їх застосуванням. Особливо актуальним є використання пробіотиків у лікуванні захворювань органів травлення. Ціла низка доповідей була присвячена цій проблематиці, а саме: ролі порушення кишкової мікробіоти у патогенезі захворювань верхніх відділів ШКТ, взаємозв'язку мікрофлори кишечнику та кардіоваскулярного ризику, можливостям використання пробіотиків як доповнення до ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) та можливостям її впровадження в Україні. Окрім цього, у рамках конференції розглянуто багато інших актуальних тем, які активно обговорюють в українських наукових колах.

Конференція стала чудовою можливістю здобути нові знання та навики для фахівців різних спеціальностей – гастроентерологів, дієтологів, акушерів-гінекологів, неонатологів, алергологів, імунологів, пульмонологів, педіатрів, терапевтів, сімейних лікарів та усіх, кого цікавлять можливості використання пре- та пробіотичної терапії у лікуванні пацієнтів.

Доповідь про роль мікробіому у розвитку запальних та функціональних порушень кишечнику та можливості його корекції представив **професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Андрій Едуардович Дорофєєв.**

– Ця тема – надзвичайно актуальна, адже захворювання кишечнику є мультидисциплінарною проблемою. В Україні та у світі постійно зростає частота функціональних розладів ШКТ, хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту. Такі пацієнти потребують ретельної диференційної діагностики і тривалої терапії, а оперативне лікування призводить до інвалідизації. Виділяють 4 основні компоненти патогенезу захворювань кишечнику: зміни геному, імуному, мікробіому та дія зовнішнього середовища. Ці зміни, у свою чергу, призводять до порушення слизового бар'єра ШКТ, який утворюють клітини епітелію кишечнику, слиз та кишкова мікробіота. Доведено, що зміни мікрофлори та слизового бар'єра кишечнику спричиняють як запальні, так і функціональні захворювання. У таких пацієнтів, зокрема, зменшується кількість біфідобактерій та *Firmicutes*, водночас збільшується кількість актинобактерій. Для нормалізації функції слизового бар'єра кишечнику застосовують протизапальні препарати, а також лікарські засоби, які впливають на мікробом (пробіотики, пребіотики, синбіотики, антибіотики). Окрім цього, за наявності показань пацієнту проводять ТФМ, а також ад'ювантну терапію.

Сьогодні для корекції порушень мікрофлори кишечнику переважно використовують моноштами бактерій.

Так, добре себе зарекомендували *Faecalibacterium prausnitzii*, які мають здатність синтезувати бутират у кишечнику. Бутират чинить протизапальну дію, відновлює проникність слизового бар'єра кишечнику та знижує синтез прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів 1 та 6). Дедалі більш широкого застосування набуває *Bifidobacterium infantis* 35624, яка не має острівців патогенності, не передає медикаментозну стійкість, виживає при транзиті по ШКТ, стійка до дії жовчних кислот та підвищує резистентність до сальмонели. Пацієнти, які отримували препарат, який містить у своєму складі *Bifidobacterium infantis* 35624, відзначали зменшення абдомінального болю та інших загальних симптомів синдрому подразненого кишечнику (СПК). Таким чином, пробіотики відіграють важливу роль у корекції порушень слизового бар'єра кишечнику та в лікуванні як запальних, так і функціональних захворювань ШКТ.

Головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач представив доповідь «Трансплантація фекальної мікробіоти: європейські клінічні рекомендації та перший український досвід».

– Терапевтичні підходи до корекції порушень мікрофлори кишечнику включають: дієту; використання антибіотиків (метронідазолу, ванкоміцину, рифаксиміну, фідаксоміцину), пробіотиків, пребіотиків (лактулози, інуліну), синбіотиків; ТФМ. Науково обґрунтовані дані про проведення ТФМ та публікації, в яких описані клінічні випадки лікування псевдомембранозного коліту шляхом використання фекальних клізм, датовані 1958 роком. Учені очікували, що процедура ТФМ буде стандартизована та спрощена, але застосування антибіотиків завадило цьому та на декілька десятиліть відтермінувало її впровадження у клінічну практику. ТФМ знову стала актуальною у зв'язку з лікуванням рецидивуючих кишкових клостридійних інфекцій. Відтоді ця процедура набувала дедалі більш широкого застосування, однак так і не стала стандартизованою. І лише у 2016 р. ухвалений Європейський консенсус з проведення ТФМ у вигляді практичного керівництва для лікарів. Основним та єдиним показанням до її застосування є псевдомембранозний коліт, спричинений інфекцією *Clostridium difficile*. У рекомендаціях підкреслюється, що за допомогою ТФМ здорового донора реципієнту можна нормалізувати склад мікробіоти в ураженій товстій кишці. У цей час тривають дослідження з оцінки ефективності ТФМ у лікуванні неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, антибіотикасоційованої діареї (ААД), постінфекційного СПК з діареєю, метаболічних захворювань.

Згідно з цими рекомендаціями під час відбору донорів для ТФМ необхідно віддавати перевагу особам молодше 60 років, у яких нижча ймовірність наявності супутньої патології. Донором фекальної мікробіоти може бути як здоровий родич, так і будь-яка інша здорова особа. Вважається, що найбільш безпечним є використання матеріалу від особи з тією самою групою крові, подібними генетичними особливостями та способом життя.

Що стосується критеріїв відбору донорів, то обмеженнями є: інфекційні хвороби в анамнезі (ВІЛ, вірусні гепатити, сифіліс, Т-лімфотропний вірус людини, малярія, трипаносомоз, туберкульоз та ін.), інфекційна хвороба з неконтрольованим перебігом, наркоманія, переливання крові, травма голкою, татуаж, пірсинг (за останні 12 міс), гастроентерологічні, метаболічні та неврологічні захворювання, прийом медикаментів, які можуть індукувати порушення складу мікрофлори, інфекційні причини.

За 4 тижні до забору матеріалу проводять тестування донора, яке має включати: загальний розширений аналіз крові, тести на цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр, гепатит А, В, С, Е, сифіліс, ВІЛ, *Entamoeba histolytica*, печінкові проби, визначення рівня С-реактивного білка, альбуміну, креатиніну, електролітів, а також копрологічне дослідження для виявлення будь-якого захворювання, яке може передаватись

фекально-оральним шляхом. Для ТФМ необхідно використовувати свіжі фекалії (протягом 6 год після дефекації), для забезпечення життєздатності анаеробних бактерій підготовку до відбору матеріалу та його консервування слід здійснювати якомога швидше.

ТФМ може спричиняти такі побічні явища: короткочасну діарею, спазми у животі, відрижку, закреп, лихоманку, грамнегативну бактеріємію, перфорацію кишки.

Отже, ТФМ – важливий та високоефективний метод лікування інфекції *C. difficile* та асоційованого псевдомембранозного коліту. Окрім цього, це перспективний напрям лікування інших захворювань, асоційованих із порушенням мікрофлори кишечнику. Для широкого впровадження ТФМ в Україні необхідно створити спеціалізовані центри, а також організувати підготовку лікарів з метою ознайомлення з європейськими рекомендаціями.

Доповідь про антибіотикасоційовану діарею – механізми її формування та особливості корекції – представила **завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Бєлоусова.**

– Мікрофлора дитини має величезний біологічний потенціал, який здатний забезпечити повний захист організму та його метаболічну підтримку. Існує чіткий взаємозв'язок між порушенням кишкової мікробіоти та розвитком низки захворювань, зокрема хронічної запальної патології (хвороби Крона, виразкового коліту), атопії, порушень функції ретикулоендотеліальної системи та екстраінтестинальних ділянок.

Протягом тривалого часу вважалось, що застосування пробіотиків як добавок є безпечним, нешкідливим та зручним. Однак із часом вчені поступово змінили свою думку та дійшли висновку, що певний позитивний терапевтичний ефект притаманний лише конкретному штаму (штамам), але не окремим видам мікроорганізмів чи групам пробіотиків. Для того щоб підтвердити безпечність пробіотиків загалом чи окремих їх видів та штамів необхідно провести низку додаткових досліджень. Сподіваємось, що за результатами цих досліджень ми отримаємо відповіді на питання: чи можна використовувати пробіотики для лікування захворювань, чи є безпечним їх застосування протягом тривалого часу та який вплив на здоров'я людини матиме

надмірне використання пробіотиків. Незважаючи на їх безсумнівну користь, вони мають деякі побічні ефекти: системна інфекція при тяжкому фоновому захворюванні, метаболічні порушення (активація синтезу жовчі та слизу), імунопатологічні ефекти (алергізація, рецидиви аутоімунних захворювань). Окрім цього, можливе перенесення генів пробіотику на ендогенну флору, що може призвести до формування нових клонів клітин бактерій з експресією факторів патогенності, що негативно впливає на здоров'я людини.

Варто зазначити, що, згідно з результатами клінічних досліджень ВООЗ, високу ефективність і безпечність продемонстрували ряд штамів біфідобактерій, лактобактерій та біоентеросептиків. Однак ефективність цих достатньо вивчених пробіотиків залежить від конкретних обставин. Отже, призначення цих препаратів має бути не лише емпіричним, а й ґрунтуватись на результатах клінічних досліджень.

Показаннями для застосування пробіотиків є: інфекційна діарея, лікування та профілактика ААД, СПК, атопічний дерматит, запальні захворювання кишечнику, інфікування *H. pylori*, коліки у немовлят.

ААД виникає у 5-39% дорослих та в 11-40% дітей. Симптоми захворювання можуть з'явитися навіть через 2 міс від початку прийому антибактеріальних препаратів. Ефективність використання у профілактиці ААД комбінованих пробіотиків, які містять у своєму складі лакто- та біфідобактерії, не доведено. Згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2016), для запобігання ААД слід застосовувати *Lactobacillus rhamnosus* GG або *Saccharomyces boulardii*. Ефективність використання інших штамів пробіотиків, кефіру чи біойогуртів із вмістом пробіотиків не підтверджена.

Отже, пробіотики слід призначати, враховуючи результати новітніх досліджень з оцінки їх ефективності і безпечності та конкретні показання для їх застосування (зокрема, проведення антибактеріальної терапії).

Про програмування мікробіому людини докладно розповів **президент ГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України», керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін**.

– За визначенням нобелівського лауреата Джошуа Ледерберга, «мікробіом людини – це екологічне співтовариство коменсальних, симбіотичних і патогенних мікроорганізмів, які розділяють з нами наш тілесний простір, однак їх майже ігнорують як детермінанти здоров'я і хвороб». Організм людини населяє велика кількість мікроорганізмів, яка у 3-10 разів перевищує кількість клітин людського тіла. Мікробіом людини містить 23000 протеїнкодованих генів (генів бактерій у 380 разів більше, ніж генів людини).

Склад мікробіоти унікальний для кожного макроорганізму. Відповідно, мікроорганізми впливають на геном, фізіологічний розвиток та стан здоров'я людини. Якщо розглянути процес формування мікрофлори кишечнику новонародженої дитини, вважається, що ШКТ плода стерильний, а його колонізація мікроорганізмами відбувається під час пологів. Проте існують дані про те, що вже у пренатальному періоді на травну екосистему дитини може впливати мікробіота матері, наприклад, через такі метаболіти з низькою молекулярною масою, як масляна кислота, що може спричиняти проліферацію та ріст колоноцитів, а також активувати адгезивні рецептори (епітелію кишечнику) бактерій, які входять до складу мікробіому. Потенційними факторами, які впливають на формування мікрофлори, є: спосіб народження (вагінальні пологи, кесарів розтин), недоношеність, вид вигодовування (грудне чи штучне), використання антибіотиків, порушення санітарно-гігієнічних умов та госпіталізація. Так, для запобігання розвитку дисбіозу у дітей грудного віку кесарів розтин необхідно проводити тільки за наявності медичних показань, слід також обмежити використання антибіотиків під час вагітності, лактації та у лікуванні дитини.

Оптимізація застосування антибіотиків, широкий спектр препаратів, незначна тривалість курсу терапії та різні способи введення – дієві засоби, які дають можливість мінімізувати вплив антибактеріальних препаратів на мікробіоту кишечнику дитини з метою збереження її здоров'я у коротко- та довгостроковій перспективі. Якщо дитина перебуває на штучному або змішаному вигодовуванні, включення в її раціон симбіотиків сприятиме зниженню частоти розвитку алергічних реакцій. Водночас існує нагальна потреба у поглибленому вивченні ферментованих молочних продуктів, дріжджових культур та видів бактерій, які мають терапевтичний або коригувальний ефект, модулюють стан мікробіоти та зміцнюють здоров'я усього організму.

У рамках заходу доповіді представили зарубіжні експерти. **Завідувач відділення гастроентерології, доцент кафедри медичної допомоги центрального госпіталю м. Рієка (Хорватія) Горан Хаузер** розповів про ефективність застосування пробіотиків в ерадикаційній терапії *H. pylori*. Це було предметом вивчення у 45 рандомізованих випробуваннях за участю загалом 6997 пацієнтів. Пробіотики додатково включали у схеми потрійної, квадротерапії та послідовної ерадикаційної терапії. У ході випробувань здійснювали оцінку рівня ерадикації, ризику рецидивів та комплаєнсу пацієнтів. Отримані результати продемонстрували, що використання пробіотиків як доповнення до базисної терапії підвищує ефективність ерадикаціїї *H. pylori* на 13%, знижує ризик рецидивів

на 41%, при цьому комплаєнс пацієнтів практично не змінився. Таким чином, використання пробіотиків у лікуванні пацієнтів з асоційованими з *H. pylori* гастритом та виразковою хворобою покращує віддалені результати лікування.

Експерт програми дослідження мікробіому людини, доктор філософії факультету медицини університету Гельсінкі (Фінляндія), професор Рета Сатокарі свою доповідь присвятила ролі ТФМ у розробленні наступної генерації пробіотиків.

Що стосується проведення процедури ТФМ, то за 36 год реципієнт має припинити прийом антибіотиків, йому проводять лаваж кишечнику поліетиленгліколем; фекальну суспензію (30 г калу розводять у 150-200 мл води) за допомогою ендоскопа вводять у сліпу кишку. Основним показанням для ТФМ є антибіотикасоційована клостридійна інфекція. Зараз тривають дослідження з вивчення можливостей ТФМ в ерадикації полірезистентних бактерій, лікуванні неалкогольної хвороби печінки, ожиріння, атеросклерозу, тромбоцитопенічної пурпури, цукрового діабету 2 типу, синдрому хронічної втоми та ін.

Про властивості *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 докладно розповіла **професор факультету педіатрії Варшавського медичного університету Ханя Шаєвська**. Перша її доповідь була присвячена моделі дії *L. reuteri* DSM 17938. Зокрема, ця бактерія має здатність зменшувати прояви дисбіозу, абдомінальний біль, запальні реакції, а також покращувати моторику кишечнику. *L. reuteri* DSM 17938 можна ефективно застосовувати у дітей з гострим гастроентеритом у комплексі з пероральною регідратацією, а також у лікуванні та профілактиці кишкових колік у немовлят.

У другій доповіді Х. Шаєвська розглянула властивості *S. boulardii* CNCM I-745. Ця бактерія чинить імуномоделювальний і антитоксичний ефекти, їй притаманна ензимна активність, а також здатність зв'язувати патогенні мікроорганізми. Використання *S. boulardii* CNCM I-745 знижує ризик розвитку ААД більш ніж на 50%. Необхідна доза для дітей становить 250-500 мг, для дорослих – 500-1000 мг. Пробіотики, які містять у своєму складі *S. boulardii* CNCM I-745, необхідно призначати пацієнтам одночасно з антибіотикотерапією або розпочати їх прийом якомога раніше після її початку та продовжувати ще 7 днів після її завершення. *S. boulardii* CNCM I-745 у комплексі з пероральною регідратацією також продемонстрували свою ефективність у лікуванні пацієнтів із гострою діареєю.

Сьогодні питання використання пробіотиків у лікуванні низки захворювань активно обговорюється. Проте зрозуміло те, що ці засоби слід призначати за наявності строго регламентованих та обґрунтованих показань, адже, окрім загальновідомої позитивної дії, так само як і будь-які інші препарати, у разі їх нераціонального використання пробіотики у кращому випадку можуть не забезпечити очікуваний терапевтичний ефект, а у гіршому – можуть навіть зашкодити пацієнту.

Підготувала ***Роксоляна Щеглюк***

Л.В. Журавльова, д. мед. н., професор, **Ю.О. Шеховцова,** к. мед. н., кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет

Спазмолітична терапія в корекції синдрому подразненого кишечнику

Синдром подразненого кишечнику (СПК) належить до функціональних захворювань, при яких механізми розвитку симптомів не можуть бути пояснені структурними змінами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Відповідно до сучасних уявлень, СПК є психосоціальним розладом з порушенням вісцеральної чутливості та моторної активності кишечнику, зумовлених або зниженням порога сприйняття болю, або збільшенням відчуття больових імпульсів при нормальному порозі їх сприйняття [4]. Однак при багатьох органічних захворюваннях ШКТ, таких як пептична виразка, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, жовчнокам'яна хвороба, хронічний панкреатит тощо, відзначаються симптоми, властиві СПК [8].

Л.В. Журавльова

Поширеність СПК-подібних симптомів серед дорослого населення сягає 10-20%. За даними більшості досліджень, у жінок це захворювання зустрічається приблизно в 2 рази частіше, ніж у чоловіків, причому пік захворюваності припадає на молодий вік, у середньому 27±7 років [7].

У патогенезі СПК можуть брати участь такі фактори: порушення моторики ШКТ, вісцеральна гіперчутливість, розлади взаємодії в системі «головний мозок – кишечник», вегетативні та гормональні зрушення, генетичні фактори та фактори навколишнього середовища, психосоціальні розлади [3]. В останні роки велике значення в формуванні СПК надається порушенням кишкового мікробіому після перенесених кишкових інфекцій [2, 9].

Абдомінальний больовий синдром вісцерального типу є провідним у клінічній картині як СПК, так і органічних захворювань кишечнику. Вісцеральний біль виникає при наявності патологічних стимулів у внутрішніх органах і проводиться симпатичними волокнами. Больові рецептори порожнистих органів ШКТ розташовані в м'язовій і серозній оболонках. Основними подразниками, що зумовлюють виникнення вісцерального болю, є підвищення тиску в порожнистому органі та розтягнення його стінки, рідше – розтягнення капсули паренхіматозного органа, натяг брижі і судинні порушення.

Моторна функція ШКТ визначається активністю гладеньком'язових клітин, яка перебуває у прямій пропорційній залежності від концентрації в них цитозольного Ca^{2+}. Іони кальцію шляхом активації внутрішньоклітинних біоенергетичних процесів (фосфорилювання білків, перетворення АТФ у цАМФ та ін.) сприяють з'єднанню ниток актину і міозину та забезпечують скорочення м'язового волокна. Необхідною умовою для скорочення м'язового волокна є висока активність фосфодіестерази, яка бере участь у розщепленні цАМФ і забезпечує енергією процес з'єднання актину з міозином. Транспорт іонів кальцію в клітину здійснюється через спеціальні потенціалзалежні або повільні кальцієві канали. Сьогодні виділяють декілька типів кальцієвих каналів, які відрізняються за біофізичними властивостями, локалізацією в тканинах і вмістом дискретних рецепторів для різних груп лікарських препаратів – блокаторів кальцієвих каналів.

У регуляції транспорту іонів кальцію бере участь низка нейрогенних медіаторів: ацетилхолін, катехоламіни (норадреналін), серотонін, холецистокінін, мотилін та ін. Скорочення м'язового волокна стимулює ацетилхолін, який виділяється при активації вагуса, а його розслаблення опосередковує медіатор симпатичної нервової системи – норадреналін. Ендогенні опіоїдні пептиди та серотонін відіграють подвійну роль у скорочувальній активності міоцитів ШКТ. При стимуляції m- і d-опіоїдних рецепторів, а також 5МТ4-серотонінових рецепторів міоцитів відбувається посилення, а при стимуляції k-опіоїдних і 5МТ3-серотонінових рецепторів – уповільнення моторики ШКТ. Водночас точні механізми дії серотоніну на м'язові волокна ШКТ не встановлені. Є припущення про залучення в ці процеси ацетилхоліну.

Порушення моторної функції органів травлення відіграють значну роль у формуванні не тільки больового синдрому, а й більшості диспепсичних розладів (відчуття переповнення в шлунку, відрижка, печія, нудота, блювання, метеоризм, пронос, запор). Більшість із вищезазначених симптомів можуть спостерігатися як при гіпокінетичному, так і при гіперкінетичному типі дискінезії. Потрібне ретельне обстеження пацієнтів для уточнення характеру цих розладів і вибору адекватної терапії. Одним із найчастіших функціональних порушень кишечнику, в тому числі і при наявності органічної патології органів травлення, є гіперкінетична дискінезія. Вона включає підвищення тонусу і/або перистальтики гладеньких м'язів кишечнику. При спастичній дискінезії будь-якого відділу ШКТ спостерігається підвищення внутрішнього тиску та порушення просування вмісту порожнім органом, що створює передумови для виникнення болю, запору і метеоризму. Спастична дискінезія м'язової оболонки стінки порожнистого органа або сфінктерів найчастіше зумовлює розвиток больового синдрому при езофагоспазмі, дисфункції сфінктера Одді та міхурової протоки, СПК. При цьому швидкість підвищення тиску в просвіті порожнистого органа пропорційна інтенсивності больового синдрому. При гіпермоторній дискінезії збільшується швидкість транзиту хімусу кишечником, порушуються процеси всмоктування води й осмотично активних субстанцій, збільшується об'єм вмісту, що призводить до розвитку больового синдрому та діареї.

У Римських критеріях IV постулюється, що основним симптомом СПК є біль у животі, пов'язаний з дефекацією, в асоціації з порушенням спорожнювання кишечнику, а не дискомфорт, здуття, розтягнення або інші відчуття пацієнта. Для верифікації діагнозу необхідна наявність абдомінального болю хоча б 1 день на тиждень за останні 3 міс протягом 6 міс.

Класифікація СПК за Римськими критеріями IV:

С. Розлади кишечнику

С1. СПК:

- СПК із переважанням запорів (СПК-З);
- СПК з переважанням діареї (СПК-Д);
- СПК зі змішаними ритмами дефекації (СПК-ЗМ);
- СПК без класифікації.

У новій редакції Римських критеріїв при розподілі на субтипи рекомендується враховувати пропорцію зміненого калу за Бристольською шкалою (грудкуватий/твердий або неоформлений/рідкий) тільки в дні з щонайменше одним ненормальним кишковим випорожненням. Дослідники та клініцисти при встановленні діагнозу СПК і визначенні його клінічного варіанта мають керуватися Бристольською шкалою форми випорожнень (рис.). Запор слід ідентифікувати у разі виділення калу типів 1 і 2, діарею – типів 6 і 7.

Необхідно відзначити, що протягом хвороби у одного і того самого хворого різні підтипи СПК можуть варіювати [5]. При будь-якому з варіантів СПК провідним симптомом є абдомінальний біль. Клінічні варіанти абдомінального синдрому при СПК відрізняються варіабельністю та різноманітністю. Біль у животі може бути тупим, ниючим, таким, що розпирає, невизначеним, гострим, ріжучим, кинджальним, переймоподібним, пекучим, різної локалізації та інтенсивності. Найбільш частою локалізацією болю є нижня частина живота. При вираженій інтенсивності болю можлива його іррадіація в спину. Нерідко біль посилюється у вертикальному положенні або з'являється у лівому підребер'ї чи лівій половині грудної клітки. Це пов'язане з підняттям і накопиченням кишкових газів у найвище розташованому відділі товстої кишки – селезінковому куті (згині). Купірування або зниження інтенсивності цього типу болю відбувається після відходження газу, яке полегшується в колінно-ліктьовому положенні хворого, що позначається терміном «синдром селезінкового згину». Наявність останнього потребує виключення кардіальної, васкулярної та легеневої патології, а також захворювання підшлункової залози як причини больового синдрому [1].

Головні механізми розвитку абдомінального болю зумовлені порушенням моторики кишечнику та вісцеральною гіперчутливістю. Моторна функція кишечнику перебуває під контролем численних регулювальних впливів

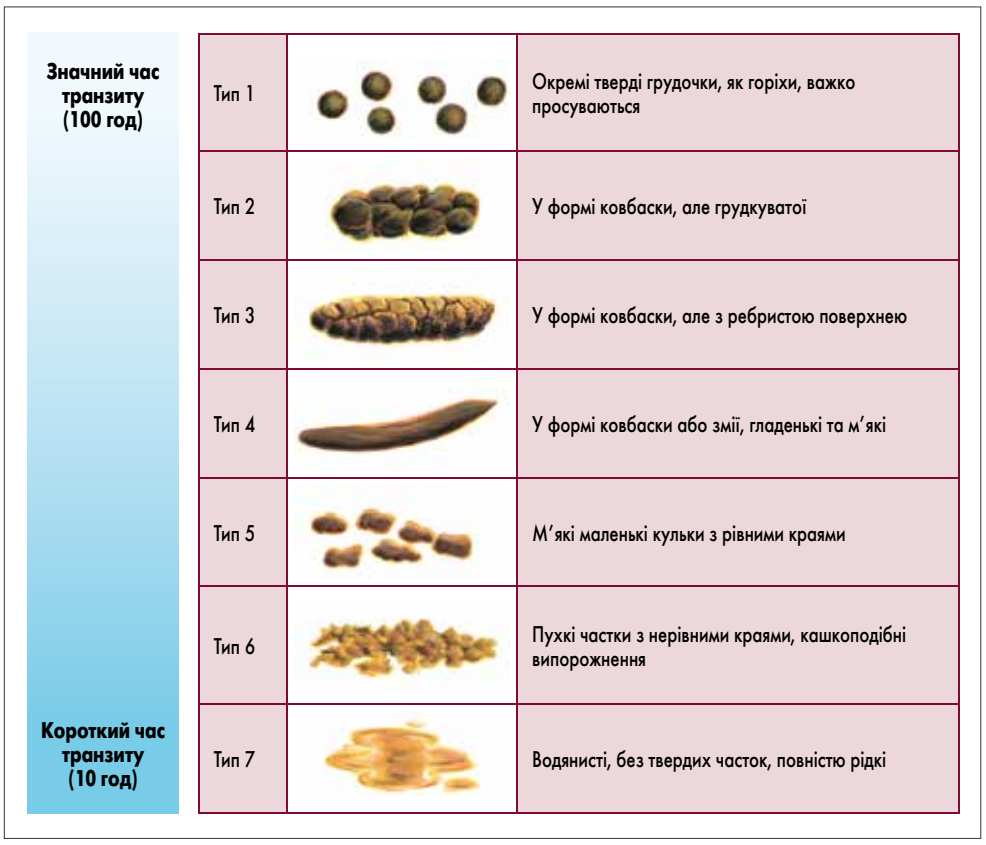


Рис. Бристольська шкала форми випорожнень

(центральної, периферичної, ентеральної нервової системи та шлунково-кишкових пептидів), які визначають нормальний тонус і скоротливу активність гладеньких м'язів кишкової стінки.

При СПК залежно від тонусу та перистальтики циркулярного і поздовжнього шарів гладеньких м'язів формуються два типи моторних порушень: 1) прискорений транзит хімусу кишечником, зумовлений підвищенням активності пропульсивного поздовжнього м'язового шару з розвитком діареї; 2) уповільнений транзит кишкового вмісту за рахунок гіпертонусу циркулярних м'язів (спастична дискінезія) товстої кишки з формуванням запору.

Вісцеральна гіперчутливість розглядається як первинний патофізіологічний механізм, який зумовлює виникнення й інтенсивність абдомінального болю при СПК [1, 6]. З вісцеральною гіперчутливістю пов'язана поява больових відчуттів, моторних і секреторних порушень у відповідь на допорогові механічні, термічні, хімічні та інші стимули. Цей феномен часто формується в результаті впливу сенсибілізуючих факторів, таких як перенесена кишкова інфекція, психоемоційний стрес, хронічні фізичні перевантаження, порушення нормального складу кишкової мікрофлори. Частими і нерідко болісними для пацієнта симптомами СПК є здуття живота або відчуття абдомінального розтягування, а також відрижка і надлишкове віходження газу через пряму кишку (флатуленція). Ці симптоми мають мінімальну вираженість у ранкові години і посилюються у вечірній час. Основними причинами надлишкового вмісту газу є збільшення його продукції кишковою мікрофлорою, уповільнення транзиту в результаті спастичної дискінезії, а також порушення всмоктування кишковою стінкою, зокрема при швидкому транзиті у разі діареї. Оскільки гіпермоторні порушення, що призводять до підвищення тиску в кишечнику, найчастіше стають причиною виникнення абдомінального болю та диспепсичних симптомів при СПК і СПК-подібних розладах, для їх купірування традиційно використовують релаксанти гладеньких м'язів і за необхідності додатково призначають препарати для нормалізації консистенції калу, складу кишкового мікробіому, функції центральної нервової системи.

Провідна роль у терапії пацієнтів з СПК належить спазмолітикам, що об'єднують кілька груп препаратів:

1. Препарати, які діють на етапі проведення нервового імпульсу/гуморального сигналу (холіноблокувальна дія): нейротропні спазмолітики.

2. Препарати, що діють безпосередньо на клітини гладеньких м'язів (міотропні спазмолітики): блокатори натрієвих і кальцієвих каналів, донатори оксиду азоту (нітрати), інгібітори фосфодіестерази (похідні ізохіноліну).

3. Препарати, які впливають на механізми регуляції моторної активності кишечнику: агоністи або антагоністи серотонінових рецепторів, агоністи опіатних рецепторів.

Здебільшого при лікуванні пацієнтів з СПК перевагу віддають міотропним спазмолітикам із селективною дією на гладенькі м'язи ШКТ: мебеверину і пінаверію броміду. Одним із найдокладніше вивчених селективних міотропних спазмолітиків є мебеверин. З 1965 року, після впровадження мебеверину в клінічну практику, були проведені численні дослідження з оцінювання його ефективності та безпеки при лікуванні пацієнтів з СПК. Так, у подвійних сліпих дослідженнях ефективність мебеверину в купіруванні абдомінального больового синдрому та порушень дефекації виявилася вищою порівняно з плацебо [4]. Проведено також порівняльні дослідження ефективності застосування мебеверину й інших міотропних спазмолітиків з метою купірування симптомів СПК [3, 9]. Результати експериментальних досліджень показали, що мебеверин справляє два ефекти. Перший з них включає блокаду швидких натрієвих каналів клітинної мембрани міоцитів, що порушує процеси надходження натрію в клітину, уповільнює процеси деполяризації та припиняє вхід кальцію в клітину через повільні канали. Унаслідок цього знижується фосфорилювання міозину і швидко усувається спазм м'язового волокна. Другий ефект зумовлений зменшенням поповнення внутрішньоклітинних кальцієвих депо, що призводить лише до короткочасного виходу іонів калію з клітини і її гіперполяризації; це запобігає розвитку гіпотонії м'язового волокна після купірування спазму. Цей ефект мебеверину вигідно відрізняє його від інших міотропних спазмолітиків, що спричиняють тривалу гіпотонію.

Хоча препарат застосовується вже багато років, деякі його властивості були вивчені порівняно недавно. У 1996 р. P.R. Evans і співавт. виявили, що крім спазмолітичної дії мебеверин проявляє і прокінетичну активність [6].

Продовження на стор. 34.

Л.В. Журавльова, д. мед. н., професор, **Ю.О. Шеховцова,** к. мед. н., кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет

Спазмолітична терапія в корекції синдрому подразненого кишечнику

Продовження. Початок на стор. 32.

Мета дослідження – оцінити клінічну ефективність мебеверину (Спарк®, ПАТ «Фармак») у корекції абдомінального больового синдрому та порушень дефекації при СПК.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 38 хворих (20 жінок і 18 чоловіків) віком від 18 до 57 років (середній вік – 38,6 року). Учасників розподілили на 2 групи: до 1-ї групи увійшли 19 пацієнтів з СПК та діареєю, до 2-ї – 19 пацієнтів з СПК і запорами.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік старше 18 років; наявність у хворих встановленого діагнозу СПК. Критерії виключення пацієнтів з дослідження: вагітність або період грудного вигодовування; наявність органічної патології ШКТ у фазі загострення, а також декомпесованих захворювань інших органів і систем.

Усім хворим було рекомендовано дотримуватися дієти відповідно до типу СПК. Усі пацієнти приймали Спарк® по 200 мг 2 рази на добу за 20 хв до їди протягом 4 тижнів. Хворим з діареєю додатково призначали кишкові сорбенти (в загальноприйнятих дозах) через 1 год після вживання їжі до нормалізації випорожнень. Хворі із запорами додатково отримували псиліум, або лактулозу, або макрогол в індивідуально підібраних дозах до нормалізації частоти та форми випорожнень.

Разом із загальноприйнятими клініко-лабораторними тестами пацієнтам проводили колоноскопію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, за показаннями – езофагогастроскопію. Ступінь вираженості симптомів оцінювали з використанням бальної системи: 1 бал – легкий ступінь – симптом не порушує активності хворого і прийом ліків не потрібен; 2 бали – середній ступінь – симптом не порушує активності хворого, але необхідна терапія «за вимогою» (прийом ліків, зміна частоти вживання і якості їжі та ін.); 3 бали – тяжкий ступінь – симптом порушує активність хворого, і для його купірування потрібне лікарське втручання. Вираженість симптомів оцінювали до лікування, щодня під час терапії і після її закінчення. При оцінюванні ефективності лікування виділяли: хороший результат – повне зникнення симптомів і збереження ремісії протягом не менше 1 тижня після закінчення лікування; задовільний результат – зменшення вираженості симптомів на 1 бал; незадовільний результат – наявність симптомів без істотної динаміки.

Результати дослідження та їх обговорення

До лікування у всіх включених у дослідження пацієнтів мав місце больовий синдром різного ступеня вираженості (сумарно – 2,5 бала). У 17 (89,5%) хворих 2-ї групи біль асоціювався з запорами, вираженість яких становила 2,7 бала, а у 12 (63,1%) пацієнтів 1-ї групи – з діареєю з вираженістю 2,2 бала. Після 4-тижневої комплексної терапії з включенням міотропного спазмолітика мебеверину (Спарк®) у більшості пацієнтів відзначена позитивна динаміка. Больовий синдром повністю купірувано у 30 (78,9%) хворих і зберігався тільки у 8 (21,1%). При цьому ступінь його вираженості значно зменшився (з 2,5 до 1,5 бала; $p<0,05$), і більшості пацієнтів не потрібне було подальше застосування препарату. Нормалізація випорожнень відзначена у 73,6% хворих, у решти пацієнтів (як із запорами, так і з діареєю) вираженість порушення випорожнень знизилася більш ніж на 1,2 бала. Оцінка ефективності курсового лікування препаратом Спарк® представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. **Оцінка ефективності курсового лікування препаратом Спарк®**

Ознака	До лікування			Після лікування		
	n	%	Вираженість у балах	n	%	Вираженість в балах
Абдомінальний біль	38	100	2,5±0,3	8	21,1*	1,5±0,4*
Діарея	19	50	2,2±0,4	2	5,3*	1,2±0,2*
Запор	19	50	2,7±0,2	8	21,1*	1,2±0,3*

** Різниця показників до та після лікування статистично значуща (p<0,05).*

Таблиця 2. **Ефективність лікування пацієнтів з СПК з додаванням мебеверину (Спарк®)**

Групи хворих	Результат терапії					
	Хороший		Задовільний		Незадовільний	
	n	%	n	%	n	%
СПК з діареєю (n=19)	10	26,3	9	23,7	2	5,3
СПК з запором (n=19)	7	18,4	4	10,5	6	15,8
Всього (n=38)	17	44,7	13	34,2	8	21,1

Хороший і задовільний результати курсового лікування із включенням препарату Спарк® отримано у більшості – 30 (78,9%) – хворих, незалежно від характеру порушень моторики кишечнику. Незадовільний результат лікування відзначено у 8 (21,1%) пацієнтів (табл. 2). Слід відзначити хорошу переносимість і безпеку препарату. Побічних ефектів під час лікування не зафіксовано. Загальні та біохімічні показники крові до і після лікування зберігалися в межах фізіологічної норми.

При функціональних та органічних захворюваннях кишечнику важливе значення надають симптоматичній терапії, спрямованій, насамперед, на відновлення моторної функції кишечнику. З порушеннями останньої пов'язується розвиток таких симптомів, як абдомінальний біль, порушення випорожнень і метеоризм. З метою купірування цих симптомів традиційно використовують спазмолітики, включаючи мебеверин [6]. Тому вважаємо актуальним проведене нами вивчення ефективності спазмолітика Спарк® у купіруванні больового синдрому та диспепсичних розладів при СПК.

Прийом мебеверину (Спарк®) у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів забезпечував ефективну корекцію больового синдрому, метеоризму та нормалізацію випорожнень при СПК. Одним із важливих завдань лікування хворих із патологією органів травлення є нормалізація випорожнень. Остання досягається застосуванням препаратів, що відновлюють нормальний транзит і консистенцію кишкового хімусу. Мебеверин (Спарк®) ми призначали пацієнтам із запорами та діареєю. Відмінності у веденні хворих цих груп полягали у призначенні препаратів, що нормалізують консистенцію калу. Нормалізація моторної функції кишечнику і пов'язаних із нею порушень дефекації (за клінічними ознаками) спостерігалися у 28 хворих, включених у дослідження. Отримані нами результати узгоджуються з даними P.R. Ewans та співавт., які також показали, що пероральний прийом мебеверину справляв регуляторний ефект на моторну функцію кишечнику у пацієнтів з СПК (із запорами та діареєю) і не впливав на моторику кишечнику у здорових осіб [6].

Капсули Спарк® пролонгованої дії містять полімерну матрицю, у якій рівномірно розподілена лікарська речовина. Після прийому капсули на поверхні матриці утворюється гелевий шар, який регулює вивільнення мебеверину із заданою швидкістю. Це забезпечує необхідну концентрацію активної речовини в різних відділах ШКТ протягом не менше 12 год, що дає змогу зменшити частоту прийому та уникнути подразливої дії лікарської речовини на ШКТ, знизити ймовірність виникнення побічних ефектів.

У проведеному нами дослідженні при застосуванні мебеверину (Спарк®) як у монотерапії, так і в поєднанні з препаратами, що нормалізують консистенцію калу, побічних ефектів не відзначено. Аналогічні дані щодо безпеки та переносимості мебеверину були отримані в клінічних дослідженнях за участю понад 3500 пацієнтів. Майже у всіх дослідженнях доведена хороша переносимість і безпека препаратів мебеверину незалежно від дози (до 800 мг/добу) і тривалості застосування (до 12 тижнів безперервно). A.M. Connell зазначив, що відсутність побічних ефектів при прийомі мебеверину забезпечує переваги препарату перед стандартними антихолінергічними засобами, які впливають не тільки на орган-мішень, а й на інші системи організму [6]. У метааналізі досліджень 8 препаратів, які найчастіше використовують при лікуванні пацієнтів з СПК, мебеверин посідає перше місце за відсутністю побічних ефектів [6]. У рідкісних випадках повідомлялося про алергічні шкірні реакції та слабкість.

Висновки

Отримані нами результати дослідження ефективності мебеверину (капсули пролонгової дії Спарк®), а також аналіз даних літератури дозволяють зробити висновок про наявність у цього препарату не тільки вираженої спазмолітичної дії, здатності швидко й ефективно купірувати больовий синдром, зумовлений спазмом гладеньких м'язів кишечнику, а й еукінетичної дії (нормалізація транзиту хімусу кишечником). Це є обґрунтуванням для застосування мебеверину (Спарк®) як ефективного та безпечного препарату в лікуванні хворих з СПК як з переважанням запорів, так і діареї.

Література

1. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Krasnolobova L.P. The role of motor disorders in the formation of clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like disorders. Therapy issues. Consilium Medicum. 2011; 1: 69-73.
2. Andresen V., Lowe B., Broicher W., Riegel B., Fraedrich K., von Wulffen M. et al. Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) after infection with Shiga-like toxin-producing Escherichia coli (STEC) O104: H4: A cohort study with prospective follow-up. United European Gastroenterology Journal. 2016; 4(1): 121-31.
3. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012; 303: 775-85.
4. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2002; 123: 2108-31.
5. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology. 2006; 130(5).
6. Dumitrascu D.L., Chira A., Bataga S., Diculescu M., Drug V., Gheorghe C., Goldis A., Nedelcu L., Porr P.J., Sporea I. Romanian The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A Position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. Society of Neurogastroenterology. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2014 Dec; 23(4): 431-5.
7. Esposito I., de Leone A., Di Gregorio G., Giaquinto S., de Magistris L., Ferrieri A., Riegler G. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on nonabsorbable antibiotics. World J. Gastroenterol. 2007; 13(45): 6016-21.
8. Farrokhyar F., Marshall J.K., Easterbrook B. et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health. Inflamm. Bowel Dis. 2006; 12(1): 38-45.
9. Spiller R., Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. J. Neurogastroenterol. Motil. 2012; 18: 258-68.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, ВДНЗУ «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича», **Д.О. Гонцарюк**, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Хронічний панкреатит при коморбідному перебігу з ішемічною хворобою серця: особливості фармакотерапії

Відсутність значного прогресу в лікуванні хронічного панкреатиту (ХП), особливо на тлі коморбідної патології з ішемічною хворобою серця (ІХС), пов'язана зі складною симптоматикою та з великою варіабельністю клінічної картини, широким діапазоном морфологічних змін підшлункової залози (ПЗ), системним характером ураження і тяжким перебігом цих захворювань. Саме коморбідність ХП та ІХС створює умови, за яких нервово-рефлекторні больові реакції та харчове навантаження провокують ангінальний біль. Однак у пацієнтів з ІХС і атеросклерозом черевної та інших артерій черевної порожнини також спостерігаються інтенсивні больові відчуття і зниження толерантності до фізичного навантаження (внаслідок вісцеровісцеральних рефлексів та патологічної постпрандіальної гемодинамічної реакції). Наявність у пацієнта коморбідної патології зумовлює необхідність комплексного лікування, яке передбачає дію на етіологічні та патогенетичні ланки патологічного процесу за допомогою диференційованого застосування мінімальної кількості медикаментозних засобів.

Т.М. Христич

Базисна фармакотерапія ХП, яку проводять з метою запобігти розвитку інфекційно-гнійних ускладнень, включає антибактеріальні засоби (за необхідності). За показаннями для забезпечення функціонального спокою ПЗ використовують регуляторні пептиди (соматостатин, сандостатин, октреотид, стиламін, даларгін) [1], а також препарати, які пригнічують секретинову стимуляцію ПЗ, – блокатори H_2-гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) та інгібітори протонної помпи (ІПП; езомепразол, рабепразол, пантопразол) [2, 3].

Мета протисекреторної терапії при ХП – зменшити пошкоджуючу дію на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки хлористоводневої кислоти та пепсину, які сприяють підвищенню кислотності. Блокатори H_2-гістамінових рецепторів забезпечують активне відновлення кореляційних зв'язків між утриманням гістаміну та серотоніну у сироватці крові, гістаміну і трипсину у панкреатичному секреті, а також нормалізацію амілолітичної та протеолітичної функцій ПЗ. Препарати цієї групи ефективно знижують секрецію соляної кислоти у шлунку (базальну, нічну, стимульовану їжею та лікарськими препаратами), гальмують секрецію пепсину, при цьому не пошкоджують ацинарні клітини ПЗ. Тривалість терапевтичного ефекту залежно від дози препарату становить від 12 до 18 год.

У лікуванні кислотозалежної патології починаючи з 90-х рр. XX ст. розпочалася епоха використання ІПП як протисекреторної монотерапії. На сучасному етапі ця стратегія лікування захворювань цієї групи є основною. Один із механізмів дії ІПП полягає у пригніченні активності аденозинтрифосфатази (АТФ-ази) у парієтальних клітинах шлунка та припиненні заключної стадії секреції хлористоводневої кислоти.

Слід враховувати те, що ефективність ІПП залежить від генотипу цитохрому Р450. Пацієнтів із кислотозалежною патологією залежно від генотипу CYP2C19, який визначає активність ферментів, розподіляють на 3 групи: I група – «швидких метаболізаторів» (з підвищеною активністю ферментів), II група – «середніх метаболізаторів» (із середньою), III група – «повільних метаболізаторів» (зі зниженою). Від групи, до якої належить пацієнт, також залежить проведення антихелікобактерної терапії з підвищенням дози ІПП або використання ІПП за типом метаболізму, не пов'язаним із генетичним поліморфізмом CYP2C19.

Після прийому першої дози ІПП істотне значення має встановлення стабільного кислотосупресивного ефекту відповідно до рівня pH протягом доби. Так, застосування ІПП забезпечує: рубцювання виразкового дефекту при pH >3 протягом 16-18 год, терапевтичний ефект при pH >4 протягом 18 год при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ), ерадикацію *Helicobacter pylori* при pH >5 протягом 6-8 год.

Згідно з рекомендаціями Маастрихту V перше місце у терапії ІПП займає езомепразол, друге – рабепразол і пантопразол незважаючи на те, що кожний із цих препаратів має свою нішу ефективності застосування. Призначення езомепразолу при ІХС, особливо у поєднанні з ГЕРХ (спостерігається у більшості пацієнтів), усуває нічні симптоми (у тому числі печію), забезпечує високу частоту загоєння ерозій, що покращує якість життя хворого.

У пацієнтів із коморбідною патологією ХП та ІХС, яка супроводжується порушеннями функції печінки (легкого або середнього ступеня тяжкості), езомепразол завдяки своїм фармакокінетичним властивостям усуває необхідність корекції дози цього препарату, що особливо важливо для осіб літнього віку. Однак у низці рекомендацій вказано, що при найменших порушеннях функції печінки необхідно призначати пантопразол через його незначний вплив на метаболізм інших лікарських засобів [3]. Якщо пацієнту з ІХС призначено клопідогрель, то рекомендується використовувати саме пантопразол, тому що він не зв'язується (або слабко зв'язується) із системою цитохрому Р450. У клінічній практиці найчастіше застосовують пантопразол, який забезпечує купірування атак, функціональний спокій ПЗ, нормалізує її зовнішньосекреторну функцію, запобігає потраплянню ферментів у кровообіг. Завдяки цим ефектам препарату істотно покращується якість життя пацієнтів із ХП.

Високу ефективність у лікуванні ГЕРХ, рефлюкс-езофагіту, у профілактиці гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), при виразках, спричинених тривалим використанням НПЗП, гіперсекреторних станах (у тому числі синдромі Золлінгера – Еллісона, ХП), у профілактиці виникнення стресових виразок, підтриманні гомеостазу і профілактиці повторних кровотеч із пептичних «німих» виразок (які часто спостерігаються у пацієнтів із ІХС) демонструє езомепразол. Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально у кожному конкретному випадку. Наприклад, пацієнтам із ГЕРХ у поєднанні з ІХС за наявності ерозивного рефлюкс-езофагіту езомепразол призначають у дозі 40 мг 1 р/добу впродовж 4 тижнів, за відсутності терапевтичного ефекту курс лікування подовжують ще на 4 тижні. При прийомі препарату необхідно дотримуватися таких правил: ковтати таблетки цілими (не розжовувати) за 1 год до їди, запивати достатньою кількістю води.

Якщо у пацієнта з ХП, особливо у поєднанні з ГЕРХ, не досягнуто належної відповіді на лікування стартовим ІПП, частоту та час прийому препарату рекомендують підбирати індивідуально. Підвищення дози препарату або його заміна може забезпечити додатковий терапевтичний ефект.

У лікуванні ХП аналгетиками першого вибору є саліцилати та ацетамінофени. Часте використання парацетамолу у таких пацієнтів зумовлено його мінімальним пошкоджуючим впливом на слизову оболонку шлунка [4]. Парацетамол чинить енергетичний, антипіретичний та протизапальний ефекти. Окрім цього, його застосування забезпечує зниження інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), підвищення секреції інтерлейкіну-6, контроль впливу основного фактора росту фібробластів на фіброзування ПЗ [4]. Проте призначати парацетамол слід з обережністю, враховуючи його можливу побічну дію.

Для купірування больового синдрому використовують комбінацію ненаркотичних аналгетиків та спазмолітиків. Медикаментозна терапія включає також регулятори моторики – спазмолітики (короткої та пролонгованої дії) та/або прокінетики (домперидон, мозаприд та ін.), ферментні засоби, які містять панкреатин, ліпазу, амілазу, протеазу, у відповідному дозуванні залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та доступності для пацієнта [5]. При загостренні ХП замісна терапія за механізмом зворотного зв'язку знижує панкреатичну секрецію, а в стадії ремісії усуває порушення абсорбції жирів, білків та вуглеводів, що сприяє покращенню їх обміну, зокрема, у пацієнтів з ІХС та атеросклерозом. Клінічна ефективність препаратів панкреатину є вищою у хворих без гіперпластичних та кістозних змін [6].

Дисфункція сфінктера Одді при коморбідній патології ХП та ІХС часто спричиняє біль біліарного типу у правому підребер'ї, можливо, через анатомічний зв'язок головної панкреатичної протоки з жовчовивідними шляхами. Розрізняють 2 типи порушення тонусу сфінктера Одді – гіпо- та гіпертонус. При порушенні I типу відбувається рефлюкс дуоденального вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоки, що призводить до розвитку запального процесу у ПЗ та жовчних шляхах. При порушенні II типу утруднюється вихід жовчі та панкреатичного секрету у дванадцятипалу кишку, підвищується тиск у загальній жовчній та панкреатичній протоках і, як наслідок, збільшується вираженість больового синдрому. При цьому тривалий спазм сфінктера Одді призводить до порушення відтоку не тільки жовчі, а й панкреатичного соку, що може стати причиною розвитку ХП або його загострення. Тому усунення спазму сфінктера Одді та нормалізація відтоку жовчі – важливі фактори нормального функціонування внутрішньо- та зовнішньопечінкових жовчних проток, що є профілактикою розвитку жовчнокам'яної хвороби, холангіту, біліарного панкреатиту. У таких пацієнтів застосування спазмолітиків мебеверину та прифінію броміду може бути ефективним у комплексі зі знеболювальною терапією [3, 5].

У пацієнтів із ХП часто зустрічаються порушення моторики травного тракту, які мають різноспрямований характер і проявляються розладами як акомодації шлунка, так і евакуації шлункового вмісту. Крім цього, приблизно 20% хворих мають синдром подразненого кишечнику (СПК). У випадках коморбідної патології добре себе зарекомендував отилонію бромід: він зменшує абдомінальний біль та здуття живота і запобігає загостренню СПК після відміни препарату. Високоселективний спазмолітик отилонію бромід у комбінації з антифлатулентом флороглюцинолом дигідратом також зменшує біль у кишечнику при порушенні дефекації та здутті живота. До того ж на тлі його застосування зменшуються біль в епігастральній ділянці, нудота та відчуття постпрандіального переповнення і раннього насичення.

Таким чином, найвищої ефективності медикаментозної терапії можна досягти у пацієнтів із порушенням акомодації шлунка та вісцеральною гіперчутливістю. Хворі по-різному реагують на одноразове курсове призначення цих засобів, що, зокрема, залежить від періодичності появи симптомів (рідко, час від часу, постійно) та їх інтенсивності (легкого, середнього, високого ступеня). Домінуючий симптом диктує вибір відповідного препарату. Спазмолітики, проносні засоби (при запорах), лоперамід (при діареї) призначають одноразово, коротким курсом або протягом тривалого часу. Прокінетики не підходять для одноразового прийому, оскільки ефекти цих препаратів реалізуються поступово (протягом кількох днів чи тижнів). У разі ефективності лікування його можна призупинити. Якщо розвинувся рецидив, слід продовжити терапію препаратом, який призначили раніше. У стадії ремісії лікування не проводять [4].

Продовження на стор. 36.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, ВДНЗУ «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича»,
Д.О. Гонцарюк, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Хронічний панкреатит при коморбідному перебігу з ішемічною хворобою серця: особливості фармакотерапії

Продовження. Початок на стор. 35.

Для біліарного панкреатиту характерні вторинна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ та хронічна біліарна недостатність, які спричинені асинхронізмом надходження жовчі та панкреатичного соку у дванадцятипалу кишку. Виділяють 3 патогенетичні механізми біліарного панкреатиту: недостатню активацію панкреатичної ліпази, ацидифікацію дванадцятипалої кишки (інактивацію ліпази), порушення емульгації жирів та формування міцел. Саме тому у лікуванні пацієнтів із біліарним ХП використовують урсодезоксихолеву кислоту (УДХК), яка має властивість інгібувати скоротливу активність жовчного міхура, панкреатичну секрецію та викид панкреатичного поліпептиду (PP) і при цьому не впливає на антродуоденальну моторику, що забезпечує функціональний спокій органів біліарно-панкреатичної зони у міжтравний період. Застосування УДХК у пацієнтів із ЦД та ІХС також знижує рівень глюкози у крові за рахунок збільшення кількості секреторних гранул у β-клітинах і, відповідно, підвищення продукції інсуліну [5]. До того ж УДХК сприяє виведенню екзогенного холестерину з кишечнику, що забезпечує усунення гіперліпідемії [3, 6], і це має вкрай важливе значення, оскільки уповільнює прогресування цих захворювань.

У пацієнтів із фіброзно-інфільтративною формою ХП, із коморбідністю з неерозивною формою ГЕРХ, функціональною диспепсією, у лікуванні яких використовують монотерапію ІПП, розвиваються порушення функціонального стану захисного бар'єра слизової оболонки шлунка та характерні для атрофії гістологічні зміни. Такі самі патологічні процеси можуть супроводжувати НПЗП-індуковані гастропатії, гастропатії на тлі ЦД 2 типу, ІХС у курців, застосування медикаментозних засобів.

У таких випадках проводять гастропротекторну терапію депротеїнізованим гемодериватом із крові телят, лікарськими засобами, які містять у своєму складі меглюміну натрію сукцинат, натрію хлорид, калію хлорид, магнію хлориду гексагідрат, сукральфат, метіонін та його похідні (S-метилметіонін – вітамін U). За результатами досліджень, проведених у 1970-х рр., встановлено, що використання вітаміну U протягом 1 місяця сприяло прискореній репарації слизової оболонки верхніх відділів травного тракту і покращувало зовнішньосекреторну функцію ПЗ [26].

Сьогодні в Україні доступні засоби, які містять метилметіонінсульфонію хлорид (вітамін U) у комбінації з іншими корисними компонентами (наприклад, з декспантенолом, який є коферментом вітаміну B_5). Вітамін U є донатором метильних груп, трансформується в активну форму метіоніну (метіонін-S-аденозилметилметіонін), що забезпечує його позитивний вплив на функції печінки, жовчного міхура, кишечнику. Цей вітамін – «будівельний матеріал» для відновлення білків клітин. Провітамін B_5 бере участь в енергетичному забезпеченні клітини за рахунок підвищення синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), біосинтезу жирних кислот, кортикостероїдів, ацетилхоліну, що сприяє відновленню перистальтики кишечнику. Крім того, він зв'язує ксенобіотики, інактивує їх та елімінує з клітини. Необхідно також враховувати те, що недостатність вітаміну B_5 зумовлює підвищення продукції хлористоводневої кислоти у 2-3 рази. Тому використання пантотенової кислоти (одночасно зі стимуляцією репаративних процесів) нормалізує секреторну функцію ПЗ, що забезпечує ефективність лікування або реабілітації (у післяопераційний період).

У клінічній практиці як гастропротектор широко використовують ребаміпід, який забезпечує цитопротекцію на всій протяжності травного каналу, тобто надійний захист слизової оболонки шлунка та кишечнику від пошкоджуючого впливу. Так, застосування цього препарату у пацієнтів із коморбідною патологією ХП та ГЕРХ запобігає загостренню захворювань та знижує частоту ускладнень. За наявності ерозій та виразок при хронічному гастродуоденіті та хронічному гастриті він прискорює епітелізацію слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Доведено, що ребаміпід значно знижує ризик злоякісного перетворення хронічного гастриту у рак шлунка.

Вираженими гастропротекторними властивостями володіють засоби рослинного походження. Серед компонентів таких засобів – представники роду *Opuntia* (родина кактусових), які завдяки високому вмісту клейких речовин та пектинів чинять не тільки гастропротекторну, а й знеболювальну дію; листя та кора оливи – знешкоджує інфекційні агенти; сухий екстракт кореня солодки – завдяки гліциризиновій кислоті має протизапальний, протиерозивний та гастропротекторний ефекти; ківі, який завдяки поєднанню аскорбінової кислоти, вітаміну Е, калію, міді, заліза та ферменту актинідину покращує перетравлення протеїнів; м'ята – як засіб профілактики метеоризму та диспепсичного шлункового синдрому.

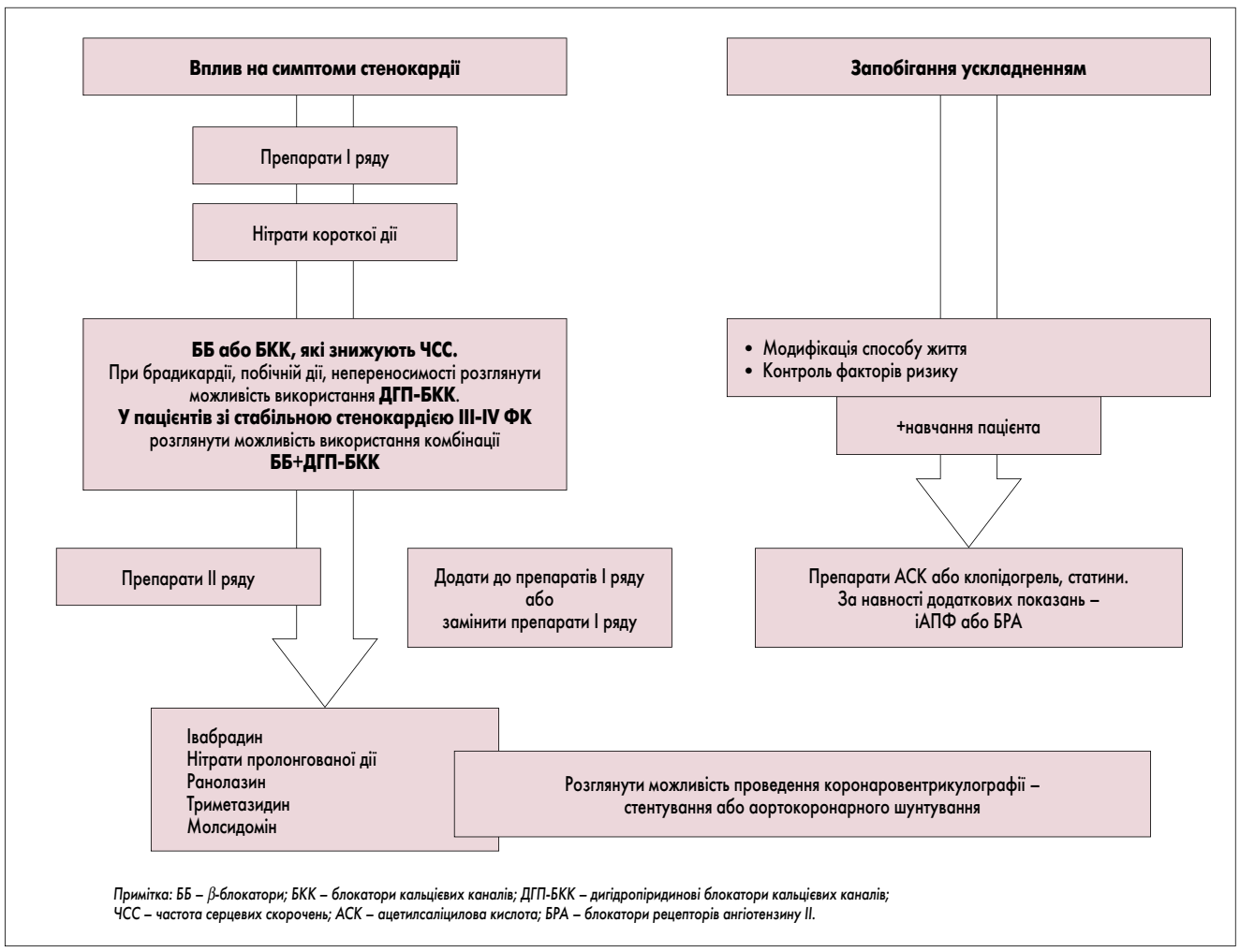


Рис. Алгоритм тактики ведення пацієнта з ІХС при коморбідності з ХП

Особливості фармакотерапії ІХС при коморбідному перебігу з ХП

На рисунку представлений алгоритм тактики ведення пацієнта з ІХС при коморбідності з ХП. Базисна терапія ІХС включає статини [7], дія препаратів цієї групи спрямована на контроль розвитку кардіоваскулярних подій, що пов'язані з обміном ліпідів, на досягнення первинної мети – зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) шляхом інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), яка бере участь у синтезі ХС у печінці. Найчастіше використовують аторвастатин (10 мг 2 р/добу) або розувастатин. Проте тривала терапія статинами призводить до загострення мезенхімально-запального синдрому у печінці, сприяє прогресуванню стеатозу та фіброзу печінки, що зумовлює необхідність застосування гепатопротекторів, у тому числі тих, які мають виражений антиоксидантний ефект.

Пацієнтам із ХП (навіть у стадії ремісії) за наявності інсулінорезистентності, в яких низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та гіпертригліцеридемія 5,7-10 ммоль/л, можна призначати фібрати та нікотинову кислоту або самостійно, або у комбінації з аторвастатином (з обережністю з огляду на ризик розвитку міопатії) [8]. Відомо, що нікотинова кислота у поєднанні з аторвастатином, яка метаболізується у печінці за участі ізоферменту 3А4 цитохрому Р450, сприяє розвитку міопатії [9].

У зв'язку з підвищенням загального периферичного опору судин внаслідок рефлекторної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпато-адреналової системи (САС) у відповідь на зменшення серцевого викиду при хронічній серцевій недостатності (ХСН) доцільно використовувати селективні блокатори β_1-адренорецепторів, які блокують гіперактивність САС та чинять мінімальний вплив на β_2- і β_3-адренорецептори [9]. У пацієнтів із коморбідністю ХП із ІХС і ХСН доцільно застосовувати небіволол, особливо із захворюванням середнього ступеня тяжкості, якщо ХСН має ішемічний генез – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), у разі затримки рідини необхідно використовувати діуретичні засоби – фуросемід або торасемід [10].

З метою забезпечення цитопротективного ефекту клітин міокарда в умовах ішемії застосовують парціальні інгібітори жирних кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors – pFOX). Представники цієї групи препаратів уповільнюють окислення жирних кислот у мітохондріях (наприклад, триметазидин) або обмежують транспорт жирних кислот через їх мембрани. Результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSSII (2010) продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували pFOX, після лікування тривалість фізичного навантаження подовжилась на 10% порівняно з показниками у групі плацебо. До того ж препарати цієї групи покращують якість життя пацієнтів з ІХС. За наявності у таких хворих ХСН терапія pFOX покращує гемодинаміку та підвищує толерантність до фізичного навантаження.

Слід враховувати гендерні особливості перебігу ІХС, у тому числі при коморбідності з ХСН. Вони проявляються у тому, що у жінок частіше розвивається такий тип дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), як діастолічна дисфункція ЛШ, при незміненій фракції серцевого викиду. Потрібно також зважати на те, що ХСН маніфестує у жінок у більш похилому віці.

Препарати першої лінії терапії у пацієнтів зі зниженою систолічною функцією ЛШ – це іАПФ. Згідно з даними, отриманими у дослідженні CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), у результаті використання еналаприлу смертність у чоловіків знизилась на 51%, а у жінок – лише на 6%. Таку різницю показників в осіб різної статі можна пояснити меншою вираженістю постінфарктної гіпертрофії міокарда, а також дією естрогенів, які деякою мірою нівелюють дію іАПФ у жінок. Однак у дослідженні

AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) було продемонстровано вищу ефективність раміприлу у жінок (виживаність після інфаркту міокарда у них збільшилась на 32%, а у чоловіків – на 25%).

Отже, препарати цієї групи необхідно призначати усім пацієнткам із систолічною дисфункцією ЛШ і, особливо, у постменопаузі та за наявності гіпертонічної хвороби. При веденні хворих із супутнім ХП слід враховувати ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, оскільки іАПФ можуть посилювати інтенсивність диспепсичного та больового синдромів. У таких випадках можна призначати β-блокатори, найкраще – небіволол. У пацієнтів із ХСН II-IV ФК за NYHA (ішемічного та неішемічного генезу) при зниженні фракції серцевого викиду за відсутності протипоказань застосування препаратів цієї групи у комплексі з іАПФ та діуретиками є обов'язковим. До цього часу не встановлено переваги в ефективності використання блокаторів рецепторів до ангіотензину (БРА) [9, 10].

Терапію діуретиками призначають у випадках перевантаження системи кровообігу об'ємом рідини, що проявляється недостатністю кровообігу по малому колу і периферичними набряками. Антагоністи рецепторів альдостерону також призначають усім пацієнтам із ХСН II-IV ФК за NYHA, їх ефективність однакова як у жінок, так і у чоловіків. Дослідження з вивчення впливу дигоксину на смертність показало, що його застосування забезпечує зниження показників у чоловіків. Однак дигоксин рекомендується призначати усім пацієнтам із фібриляцією передсердь [10].

Інтенсивність хронічного оксидативного стресу має важливе значення у розвитку і прогресуванні ХП [11, 13] та ІХС [14] при коморбідній патології, тому що спричиняє через цитокінову ланку дисбаланс секреторних та інкреторних механізмів прогресування фіброзу ПЗ, міокарда, печінки [15]. Розвиток супутніх порушень обміну речовин і тканинної гіпоксії ще більшою мірою погіршує функціональний стан антиоксидантної системи захисту [16, 17].

Певну роль відіграє також тривала гіперінсулінемія, яка може бути компенсаторною у пацієнтів із коморбідністю ХП та ІХС. На тлі цього патологічного стану відбувається звуження просвіту артеріол завдяки проліферації гладеньком'язових клітин, розвиваються порушення кровообігу у ПЗ, міокарді та печінці, що призводить до дистрофічних змін їх паренхіми [18]. У таких пацієнтів терапевтичні заходи насамперед спрямовані на лікування кардіальної патології, при цьому не враховують побічну дію β-блокаторів, антагоністів кальцію, серцевих глікозидів, статинів, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, прогресуванню хронічної запальної реакції як у печінці, так і в ПЗ [19].

У випадках коморбідного перебігу ХП та ІХС застосування у комплексному лікуванні препаратів антиоксидантної дії є ефективним [20-22]. Проведення такої терапії для зменшення інтенсивності больового синдрому рекомендують експерти робочої групи з діагностики та лікування Іспанського панкреатологічного клубу (2013) і провідні фахівці Німеччини, Австрії та Швейцарії (рекомендації 2013 року). Так, враховуючи зниження активності механізмів регуляції, особливості виникнення та перебігу гіпоксії, атеросклерозу, незадовільний стан імунологічного гомеостазу та мікроциркуляції, виникає необхідність у призначенні детоксикаційної та цитопротекторної терапії (антиоксидантів) та застосуванні засобів, які нормалізують ендотеліальну функцію та покращують стан не тільки кардіоміоцитів, а й панкреоцитів [23-25].

Отже, невід'ємна складова лікування ХП – використання засобів з антиоксидантною дією (токоферолу, унітіолу, β-каротину, вітаміну С) [29]. Комбінація антиоксидантів – вітамінів С, Е, ліпоєвої кислоти – як засіб профілактики прогресування ХП та ІХС у курців більш ефективна, ніж монотерапія вітаміном С [27, 28].

В антиоксидантному захисті клітин значну роль відіграє L-глютамін, який складається з глютаміну, цистеїну та гліцину. Він знаходиться у кожній клітині організму. У свою чергу, глутатіонзалежні ферменти діють в органелах, у тому числі в ядрі, мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі. Система глутатіону бере участь у трьох із чотирьох ліній антиоксидантного захисту. На першій лінії супероксиддисмутаза відновлює вільні радикали кисню, утворюючи пероксиди та воду. На другій лінії каталаза і глутатіонпероксидаза відновлює органічні пероксиди, які утворюються у результаті перекисного окислення ліпідів. На третій та четвертій лінії глутатіонтрансфераза каталізує відновлення глутатіону з різних пошкоджуючих радикалів, ксенобіотиків, утворюючи нетоксичні кон'югати.

Серед препаратів з антиоксидантною дією, які можуть бути корисними у лікуванні пацієнтів з коморбідною патологією ХП та ІХС, особливо із хронічними, гіпоксичними процесами у тканинах міокарда та ПЗ, варто звернути особливу увагу на антиоксиданти на основі бурштинової кислоти, яка є універсальним метаболітом [13]. Бурштинова кислота швидко окислюється сукцинатдегідрогеназою. Ця реакція отримала назву «монополізація дихального ланцюга», її біологічне значення полягає у відновленні важливого фермента цитохромоксидази і швидкому ресинтезі АТФ. Завдяки цьому забезпечується протиішемічна дія. Бурштинова кислота нормалізує рівень гістаміну, серотоніну, покращує мікроциркуляцію в органах і тканинах, при цьому не впливає на артеріальний тиск і функціональні показники міокарда, тобто відіграє роль енергокоректора. Енергокорекція забезпечує посилення захисних механізмів та підвищення резистентності до проявів оксидативного стресу за рахунок активації власних протиоксидантних систем організму. Реалізація основного ефекту бурштинової кислоти є кращою при її одночасному застосуванні з іншими активними компонентами: рибоксином, нікотинамідом (вітаміном РР), рибофлавіном (вітаміном B_2). Рибофлавін бере участь у реакціях, реагентом яких є бурштинова кислота. Нікотинамід при гіпоксії активує антиоксидантні системи убіхінону – селективного інгібітора ферменту полі-АДФ-рибозилсинтетази, який при ішемії призводить до дисфункції внутрішньоклітинних білків та апоптозу. Рибоксин (інозит) завдяки тому, що є донатором рибози, стимулює анаеробний гліколіз, інгібує активність ксантиноксидази та вільних радикалів, активізує мітохондріальне дихання.

Впродовж останніх років значно зріс науковий інтерес до вивчення впливу біофлавоноїдів на перебіг поєднаних захворювань. Одним із представників цієї групи препаратів є кверцетин. Кверцетин – 3,5,7,3,4-пентагідроксифлавон – аглікон флавоноїдного глікозиду рутину [26]. Серед флавоноїдних сполук кверцетин чинить найбільш потужну протиоксидантну дію. Встановлено, що за рахунок раціонального поєднання та особливостей електронної та стереохімічної будови вуглецевого скелета, а також розміщення в ньому кисневмісних замісників у молекулах флавоноїдних сполук є система сайтів, яка забезпечує багатофункціональність механізму їх антиоксидантної дії [11]. Насамперед йдеться про дію на рівні мітохондрій, які є тими субклітинними структурами, від яких залежить характер запалення, оскільки вони продукують аденозинтрифосфат (АТФ).

Механізм антиоксидантної дії є подібним до такого супероксиддисмутази. Кверцетин пригнічує продукцію супероксидних аніон-радикалів. Доведено, що він має властивість пригнічувати не тільки неферментативне, а й ферментативне ПОЛ. Окрім цього, кверцетин запобігає окисненню аскорбінової кислоти та адреналіну, продукти окиснення яких здатні додатково активізувати ПОЛ. Цей представник біофлавоноїдів має виражений протизапальний та протиалергічний ефекти, які зумовлені блокуванням ферменту 5-ліпоксигенази, за рахунок чого знижується синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти. Крім того, кверцетин блокує протеїнкіназу С, кальмодулінзалежну протеїнкіназу, активує аденілатциклазний цикл, підвищує резистентність артерій та вен, що забезпечує зменшення їхньої ламкості та збільшення еластичності.

Враховуючи те, що серед компонентів клітини головне місце в антиоксидантному захисті займають субстрати окислення вільних радикалів, з метою впливу на них можна використовувати препарати есенціальних фосфоліпідів (EPL), основним активним компонентом яких є 1,2-дилінолеоїлфосфатидилхолін (DLPC).

У нормі в організмі людини вміст фосфатидилхолінів та лінолевої кислоти посідає 2-гу позицію, насичені або мононенасичені жирні кислоти – 1-шу позицію, і тільки невелику частку (трохи більше 1%) складають поліненасичені фосфатидилхоліни, наприклад DLPC. Завдяки введенню додаткової лінолевої кислоти на 1-шу позицію виходить додатковий зігнутий ланцюг жирної кислоти. Така молекула більш гнучка і займає більше простору у мембранах, ніж фосфатидилхолін з лінолевою кислотою тільки у 2-й позиції. Таким чином, у EPL за рахунок поліненасичених фосфатидилхолінів зменшується компактність мембрани, збільшується її гнучкість і текучість, що сприяє активації мембранозалежних процесів обміну речовин у клітині.

Отже, EPL – це універсальні цитопротектори, а не тільки гепатопротектори, що свідчить на користь доцільності їх ширшого використання у клінічній практиці: в пульмонологічній – при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), коморбідності ХОЗЛ із гепатитами, гепатозами; в гастроентерологічній практиці – при ХП, коморбідності ХП із ІХС. EPL захищають мембрану клітин від пошкоджень, відновлюють пошкоджені структури мембран клітин за рахунок вбудовування їх молекул у мембрани та заповнення щілин у них, підвищують метаболічний, детоксикаційний, екскреторний потенціал мембран. Завдяки цим ефектам вони є своєрідним мембранним «клеєм». EPL гальмують синтез прозапальних цитокінів, забезпечують протиоксидантні властивості мембран, захищають мітохондріальні та мікросомальні ензими від пошкодження алкоголем або токсинами, уповільнюють синтез колагену, підвищують активність колагенази (гальмування фібринолізу), позитивно впливають на клітинний цикл, клітинну диференціацію та агрегацію еритроцитів і тромбоцитів, беруть участь у синтезі простагландинів, чинять гіполіпідемічний та гіпоглікемічний ефекти (підвищують чутливість інсулінових рецепторів), покращують функціонування транспортної системи гепатоцитів.

Усі перелічені властивості EPL обґрунтовують патогенетичну універсальність і доцільність їх включення у схеми комплексної терапії пацієнтів із коморбідною патологією ХП та ІХС. Отже, з метою захисту та покращення функції гепатоцитів, ентероцитів, міоцитів і панкреоцитів, які зазнають пошкоджень при коморбідності захворювань (особливо при ХСН), можна використовувати EPL. Важливо при цьому враховувати відсутність антагоністичної взаємодії з препаратами базисної терапії [13].

Пацієнти з коморбідним перебігом ХП та ІХС можуть мати жирову хворобу печінки різного генезу (в тому числі алкогольного, вірусного). Незалежно від етіологічного фактора захворювання таким хворим доцільно проводити метаболічну терапію. Так, у результаті застосування пентоксифіліну завдяки покращенню мікроциркуляції, інгібуванню фосфодіестерази, регулюванню рівня циклічних нуклеотидів та цитокінів знижується вираженість хронічного генералізованого низькоінтенсивного запалення. Пентоксифілін – один із патогенетичних засобів і в лікуванні ХП при коморбідності з ІХС.

Результати багатьох клінічних досліджень підтверджують ефективність використання S-адеметіоніну у лікуванні коморбідної патології ХП та ІХС. Він знижує рівень білірубіну, трансаміназ, гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові, пригнічує фіброгенез, зменшує інтенсивність стеатозу, некрозу гепатоцитів та панкреоцитів. У дослідженнях, які провели північноамериканські та українські вчені, показано, що використання S-адеметіоніну є ефективним у лікуванні пацієнтів із хронічним алкогольним та вірусним панкреатитом.

У лікуванні цих захворювань важливе місце займають гепатопротектори рослинного походження, у тому числі на основі розторопші плямистої, яка містить силібінін, що чинить потужну антиоксидантну дію. Використання силімарину при супутньому ЦД і цирозі печінки знижує потребу в інсуліні. Зважаючи на це, препарати розторопші плямистої можуть бути корисними у лікуванні пацієнтів із ХП та ІХС, оскільки локалізують запальний процес у тканинах, дають змогу запобігти пошкодженню і фіброзуванню зірчастих клітин. Ці препарати покращують обмін ліпідів, у тому числі при ліпоматозі ПЗ (спостерігається у 30% хворих на ХП із супутньою ІХС), блокують ангіогенез і ріст пухлинних клітин у печінці та молочній залозі. Проте, враховуючи те, що силімарин покращує синтез білка, основними механізмами дії препарату є антиоксидантний, дезінтоксикаційний, відновлювальний (активує регенераторно-репаративні процеси), що нормалізує функціонування пошкоджених зірчастих клітин не тільки печінки, а й ПЗ [17].

Доведено, що першим бар'єром захисту від впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища є ендотелій [27]. Дія чинників ризику на ендотелій може стати причиною його дисфункції, потовщення інтими, розвитку артеріальних стенозів, розриву бляшок та атеротромбозу внаслідок порушень вивільнення ендотеліального фактора релаксації (за хімічною структурою – оксид азоту) та участі С-реактивного білка (СРБ) у розвитку хронічної запальної відповіді як на місцевому (судини, пухка сполучна тканина печінки та ПЗ), так і на системному рівні. При тривалому

Продовження на стор. 38.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, ВДНЗУ «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича»,
Д.О. Гонцарюк, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Хронічний панкреатит при коморбідному перебігу з ішемічною хворобою серця: особливості фармакотерапії

Продовження. Початок на стор. 35.

перебігу хронічного запального процесу і постійній стимуляції синтезу оксиду азоту індуцибельною NO-синтазою відбувається поступове виснаження запасів L-аргініну – субстрату для утворення необхідної концентрації оксиду азоту. Внаслідок цього знижується його синтез і, відповідно, зменшується потенціал фагоцитуючих клітин [17], що створює сприятливі умови для ангіогенезу та фіброгенезу у пацієнтів із ХП, особливо у поєднанні з ІХС. Тому використання L-аргініну, який є попередником оксиду азоту, є теоретично і практично обґрунтованим у лікуванні не тільки серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, а й ХП при коморбідності з ІХС. Тим більше, що активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та покращенню функції ендотелію надається великого значення, оскільки їх порушення є основними патогенетичними ланками у розвитку та рецидивуванні як ХП, так і ІХС.

Встановлення ролі зниження ВРОЛ та дисфункції ендотелію у патологічному процесі при коморбідному перебігу ХП з ІХС є актуальним для призначення комплексної терапії. У лікуванні таких хворих застосовують L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат. Препарати L-аргініну покращують функцію ендотелію, уповільнюють розвиток ЕКГ-ознак ішемії та/або збільшують час до появи болю при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням, зменшують потребу у прийомі нітрогліцерину, підвищують толерантність до фізичного навантаження та покращують якість життя пацієнта.

Згідно з результатами дослідження, яке провели E.A. Bocchi та співавт. (2000) за участі 7 пацієнтів (вік 39±8 років) із тяжкою формою застійної серцевої недостатності, внутрішньовенне введення L-аргініну (у середньодобовій дозі 30,4±1,9 г) сприяло зниженню частоти серцевих скорочень, середнього системного АТ і системного судинного тиску, збільшенню хвилинного серцевого викиду і систолічного об'єму крові [21].

Дані, отримані у низці досліджень, є обґрунтуванням для вивчення ефективності препаратів L-аргініну та доцільності їх включення у схеми комплексного лікування пацієнтів із коморбідною патологією ХП та ІХС на етапі амбулаторного лікування та реабілітації.

Особливості фармакотерапії ожиріння при коморбідному перебігу ХП з ІХС

У пацієнтів із коморбідними ХП та ІХС часто розвивається ожиріння (є складовою метаболічного синдрому), яке зустрічається більш як у 30% таких хворих. Вважається, що у цьому випадку ожиріння може бути вторинним, наприклад, індукованим такими лікарськими засобами, як аміодарону гідрохлорид, ніфедипін, аспірин (у великих дозах), тетрациклін, вальпроат натрію, які приймають пацієнти із ХСН. При цьому відбувається посилення ліполізу, підвищення секреції ХС ЛПДНЩ, гіперглікемії, збільшення рівня СРБ та фібриногену, що може призвести до виникнення тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, ці порушення прямо або опосередковано сприяють розвитку локального атеросклерозу у коронарних судинах, дисфункції ендотелію у судинах печінки та ПЗ. Тому у лікуванні таких хворих рекомендується використовувати препарати, які містять у своєму складі L-аргінін, який інгібує продукцію ендотеліну-1, підсилює секрецію оксиду азоту, дає змогу запобігти розвитку фіброзу печінки при захворюваннях серця і судин.

Однак на тлі ожиріння у пацієнтів із ХП та ІХС може розвинутися неалкогольна жирова хвороба печінки, яка потребує медикаментозної корекції. Для цього можна використати лікарські засоби на основі гліциризину. Ця речовина метаболізується та екскретується у печінку, а потім – у кишечник, де під впливом кишкової мікрофлори перетворюється у гліциризинову кислоту, яка може реабсорбуватися. Результати клінічних досліджень дозволяють розглядати гліциризин як препарат, який має доведені гепатопротекторний, протизапальний, антифібротичний та антиканцерогенний ефекти. Важливе значення для ефективності лікування має кратність введення препарату гліциризину (5-6 разів у тиждень) і тривалість лікування (не менше 6 міс). Варто також враховувати роль УДХК у нормалізації обміну холестерину у печінці. Окрім цього, слід звернути увагу на ефективність застосування метформіну (за відсутності протипоказань).

За даними О.А. Бондаренко, включення лікарських засобів, які містять у своєму складі карнітину хлорид, лізину гідрохлорид, кобаламін, кокарбоксилазу, а також селен, комплекс ферментів рослинного і тваринного походження, у схеми лікування хворих на ХП з ожирінням із подальшим курсом амбулаторної терапії з використанням дієтичної добавки на основі стевії та антигомотоксичних препаратів покращує зовнішньосекреторну функцію ПЗ [3, 6].

Зважаючи на те, що поряд із неалкогольною хворобою печінки у низці випадків розвивається стеатоз ПЗ, постпрандіальна гіперглікемія, прогресує інсулінорезистентність, доцільним є призначення метформіну (тим більше, що він запобігає розвитку ЦД 2 типу). Важливо, що, згідно з результатами дослідження UKPDS (The UK Prospective Diabetes Stady), застосування метформіну у дозі 2500 мг/добу впродовж 10 років знижує ризик розвитку інфаркту міокарда на 39%, інсульту – на 41% і загальну смертність – на 36%.

Ожиріння та інсулінорезистентність пов'язані з порушеннями кишкової мікробіоти, а саме змінами генів бактерій (їх вивчає метагеноміка і метатранскриптоміка). Кишковий метагеном визначає властивість мікробіоти засвоювати поживні речовини з раціону організму-хазяїна. Мікробіоту вважають ще одним органом, оскільки вона отримує, зберігає та перерозподіляє енергію, має здатність самостійно підтримувати свій якісно-кількісний склад, а також відновлюватися. На сьогодні існують переконливі докази того, що порушення мікробіоти призводить до домінування патогенної мікрофлори, зменшення видового розмаїття мікроорганізмів. Слід зауважити, що при коморбідності ХП з ІХС дисбіоз асоціюється з синдромом надлишкового бактеріального росту у тонкому кишечнику та СПК. Встановлено, що дисбіоз кишечнику пов'язаний з розвитком або прогресуванням бронхіальної астми, ЦД 2 типу, метаболічного синдрому, атеросклерозу, патології печінки та ін.

У патогенезі уражень печінки патогенна мікрофлора займає відповідну нішу: її домінування зумовлює накопичення тригліцеридів у печінці. Ще одним патогенетичним механізмом є синтез етанолу деякими видами мікроорганізмів. Етанол через ворітну вену надходить у печінку, зумовлюючи накопичення тригліцеридів у клітинах печінки, і через неконтрольованість оксидативного стресу вторинно уражає печінку з наявним стеатозом [3]. Ще одним патогенетичним механізмом є недостатня кількість фосфатидилхоліну внаслідок порушення функціонування кишкових бактерій при нераціональному харчуванні. Важливе значення у патологічному процесі мають також ліпополісахариди – продукти життєдіяльності кишкових бактерій та розриву міжклітинних контактів між епітеліоцитами. Таким чином, при коморбідності ХП та ІХС на тлі ожиріння формується дисбактеріоз, який поряд із медикаментами негативно вливає на зміни у структурі та функціонуванні печінки, що, у свою чергу, погіршує функціональний стан серцево-судинної системи. Такі пацієнти потребують періодичного призначення курсів про- і пребіотиків (принаймні тричі на рік).

У керівництві «Пробіотики та пребіотики» Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO, 2017) зазначено, що пробіотики – це живі мікроорганізми, використання яких в адекватній кількості позитивно впливає на здоров'я людини. Пребіотики – це селективно ферментовані складові, які утворюються внаслідок специфічних змін у складі або функціонуванні кишкової мікробіоти і таким чином позитивно впливають на здоров'я людини. Найбільш відомі пребіотики – олігофруктоза, інулін, галактоолігосахариди, лактулоза. Існують також синбіотики – це продукти, які містять про- та пребіотики.

Слід зауважити, що пробіотики показані до застосування з метою запобігання розвитку дисбіозу або корекції наявного дисбіозу. Ефекти пробіотиків умовно поділяють на імунологічні та неімунологічні. Імунологічні ефекти полягають в активації місцевих макрофагів, збільшенні продукції імуноглобулінів (Ig), модуляції реакцій цитокінового каскаду. Неімунологічні ефекти включають покращення травлення, зміну pH, продукцію бактеріоцинів.

У Римському консенсусі IV підкреслюється, що «пробіотики модифікують мікробіоту, покращують імунну та бар'єрну функції слизової оболонки кишечнику, а також підсилюють дію нейроендокринних клітин та ферментів». Серед пробіотиків важливу роль відіграють лакто- та біфідобактерії. Лактобактерії – це модулятори кишкового запалення та агресивності імунної відповіді. Біфідобактерії продукують деякі вітаміни, ензими, оцтову та молочну кислоту, вони здатні інгібувати збудники різних захворювань та активувати імунну систему.

Встановлено, що у пацієнтів із коморбідним перебігом ХП та ІХС у 27-30% випадків формуються запори, спричинені ожирінням та дією деяких лікарських засобів, які використовують у кардіологічній практиці. Запор у таких хворих може бути функціональним, а може асоціюватись із СПК, функціональним абдомінальним болем, що пов'язано з особливостями харчування, зі зміною моторики шлунка, порушенням гастроінтестинальної регуляції. Так, холецистокінін та глюкагон уповільнюють спорожнення шлунка, а гормон грелін стимулює апетит, прискорює спорожнення шлунка, впливає на мікроциркуляцію у стінках кишечнику, метаболізм глюкози та ліпідів.

Виділяють 3 основні патогенетичні варіанти функціонального запору: запор повільного транзиту, диссинергічна дефекація та СПК із запорами. Лікування таких хворих спрямоване на нормалізацію консистенції випорожнень та забезпечення регулярності дефекації. Для пацієнтів із коморбідністю ХП та ІХС важливо рекомендувати спочатку рослинні препарати. Вони безпечні, чинять поступову, м'яку дію, не мають кумулятивного ефекту.

Отже, призначення базової фармакотерапії пацієнтам із коморбідним перебігом ХП та ІХС потребує ґрунтовного та диференційованого підходу. Однак лікування супутніх синдромів, таких як стеатоз, запори, дисбіоз, також потребує індивідуального підходу з обов'язковим встановленням домінуючих складових клінічної картини. У лікуванні пацієнтів із коморбідною патологією актуальною є проблема поліпрагмазії, якої можна уникнути шляхом послідовного призначення препаратів на певний термін, який визначає лікар.

Література

1. Христич Т.М., Гонцарюк Д.О. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2011. – № 4(13). – С. 43-44.
2. Христич Т.Н. Коморбидность хронического панкреатита и ишемической болезни сердца: о возможных механизмах развития и прогрессирования // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2014. – № 4(25). – С. 4-9.
3. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколов И.А. [и др.]. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 32-37.
4. Гавриш І.Т. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного панкреатиту: обґрунтування для використання парацетамолу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спеціальність 14.01.36 «Гастроентерологія». – 2006. – 20 с.
5. Христич Т.Н., Пишак В.П., Кедзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы: монография. – Черновцы, 2006.
6. Бондаренко О.А. Оптимизация внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. – Вип. 45. – С. 371-375.
7. Пархоменко А.Н. Применение статинов у больных высокого риска: путь от ожидания к клинической практике // Український медичний часопис. – 2010. – № 5(79). – С. 34-38.
8. Амосова Е.Н. От лечения к модификации прогноза: фокус на липидосодержащую терапию // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 12-23.
9. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Аспекты рационального применения блокаторов β-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности селективных блокаторов β-адренорецепторов // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6(74). – С. 37-42.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronik heart failure 2008. The Task Force for the diagnosis treatment of acute and chronik heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008; (10): 933-989.
...
31. Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. Clin Cardiol. 2000; 23(3): 205-210.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

О.В. Швец, к. мед. н., Ассоциация диетологов Украины, г. Киев

Кишечный газ и вздутие живота

О.В. Швец

Пациенты с симптомами, вероятно связанными с повышенным газообразованием в пищеварительном тракте, часто обращаются за консультацией не только к гастроэнтерологу. Семейные врачи также нередко сталкиваются с жалобами пациентов на отрыжку, вздутие, разлитую боль в животе и флатуленцию. Обычно пациенты считают их следствием избыточного газообразования, что, необходимо отметить, не всегда соответствует действительности.

Увеличение количества кишечного газа может быть связано с избыточным заглатыванием воздуха, увеличением газообразования в результате мальабсорбции нутриентов, уменьшением всасывания образовавшегося газа или увеличением его объема из-за перепадов атмосферного давления.

Патофизиологические механизмы

Объем и композиция кишечного газа

Для лучшего понимания природы синдромов, сопровождающихся вздутием живота, был проведен ряд исследований. Их целью было сравнение объема и композиции кишечного газа у людей с симптомами и без них.

Объем кишечного газа составляет примерно 200 мл (как натощак, так и после еды), существенно не отличаясь у лиц с метеоризмом и без специфических жалоб [1].

Более 99% газовой смеси, выделяемой кишечником, приходится на азот (N_2), кислород (O_2), углекислый газ (CO_2), водород (H_2) и метан (CH_4). Азот является доминирующим газом в просвете кишечника. Кислород здесь представлен в незначительном количестве, а концентрации CO_2, H_2 и CH_4 у разных людей варьируют в широких пределах [2].

Композиция газовой смеси существенно отличается в разных отделах пищеварительного тракта. Например, желудочный газ содержит высокие концентрации N_2 и O_2, близкие к таковым атмосферного воздуха. В толстой кишке содержится намного меньше O_2 и существенно больше CH_4.

Основные кишечные газы не обладают запахом. Минорные компоненты флатуса, обеспечивающие его специфический запах, включают серосодержащие вещества – метанэтиол, диметилсульфид, сульфид водорода, а также короткоцепочечные жирные кислоты, скатолы, индолы, ароматические амины и аммиак [3].

Происхождение кишечного газа

Заглатывание атмосферного воздуха – аэрофагия – обеспечивает основную долю желудочного газа. Каждый акт глотания сопровождается попаданием в желудок нескольких миллилитров воздуха. При проглатывании больших кусков пищи вместе с ней поступает гораздо большее количество атмосферной газовой смеси.

Аэрофагия может быть проявлением тревожных состояний, ее интенсивность увеличивается при употреблении жевательной резинки и курении. Основная часть заглатываемого воздуха эвакуируется с отрыжкой [4].

Воздух, попадающий в желудок во время глотания, является основным источником N_2 и O_2, входящих в состав кишечного газа. Положение тела существенно влияет на количество газа, проникающего из желудка в тонкую кишку. Горизонтальное положение тела способствует перемещению газа в двенадцатиперстную кишку, так как он располагается выше уровня жидкого содержимого желудка и выше пищеводно-желудочного соединения.

Внутрипросветное образование газа. Три из пяти ключевых газов (CO_2, H_2 и CH_4) образуются в просвете кишечника:

- CO_2 образуется в результате переваривания жиров и белков в верхних отделах пищеварительного тракта, при бактериальной ферментации внутрипросветного содержимого, а также в результате реакции кислоты и бикарбонатов [5]. Основное количество углекислого газа образуется в верхних отделах тонкой кишки и, вероятно, абсорбируется еще до попадания в ободочную кишку. Увеличение доли CO_2 во флатусе может быть следствием употребления определенных пищевых веществ, например, неперевариваемых углеводов [6];
- H_2 одновременно производится и потребляется кишечными бактериями преимущественно в просвете ободочной кишки [7]. Углеводы и белки пищи являются основными источниками продукции водорода. У здоровых людей определенные продукты с высоким содержанием олигосахаридов, например, стахиозы, раффинозы (присутствующих в бобовых) и неперевариваемого крахмала (содержится в пшеничной, кукурузной муке, овсяной крупе и картофеле), не полностью перевариваются в просвете тонкой кишки, что ведет к увеличению образования H_2 [8].

Потребление водорода бактериями увеличивается при продукции метана, сульфатных соединений и ацетата [9]. H_2 выделяется с выдыхаемым воздухом (после абсорбции и попадания в кровь), а также в составе флатуса.

Мальабсорбция углеводов в просвете тонкой кишки приводит к их попаданию в ободочную кишку и росту продукции H_2. На этом базируется принцип водородных дыхательных тестов для выявления мальабсорбции ряда углеводов.

- CH_4, как и H_2, является продуктом бактериального метаболизма. Главным производителем CH_4 является бактерия *Methanobrevibacter smithii*. *M. smithii* катализирует реакцию $4H_2 + CO_2 \rightarrow CH_4 + 2H_2O$, которая уменьшает объем газа в просвете кишечника. CH_4 может всасываться, попадать в портальный кровоток и выделяться с выдыхаемым воздухом или выводиться в составе флатуса.

Уровень продукции CH_4 предопределяется присутствием метаногенных бактерий и зависит от ряда внешних и генетических факторов. Наличие желчных кислот в ободочной кишке также может быть важным фактором регуляции метаногенеза [10].

Основные причины увеличения объема кишечного газа

Абдоминальная боль, метеоризм и флатуленция являются распространенными симптомами, ассоциированными с увеличением продукции и объема кишечного газа или с висцеральной гиперчувствительностью при его нормальном объеме. В таблице 1 приведены состояния, обусловливающие рост объема кишечного газа.

Таблица 1. **Причины повышенного газообразования и ассоциированные с ним заболевания**

Кишечная непроходимость Спаечная болезнь Злокачественные новообразования	**Инфекции** Синдром избыточного бактериального роста Лямблиоз
Нарушения моторики Диабет Склеродермия Псевдообструкция Прием лекарственных средств	**Мальабсорбция** Непереносимость лактозы Непереносимость фруктозы Целиакия Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
Синдром раздраженного кишечника	**Алиментарные причины** Употребление короткоцепочечных углеводов
Психические расстройства Тревожные состояния (аэрофагия)	Изменения атмосферного давления

Клинические проявления, ассоциированные с наличием газа в разных отделах пищеварительной системы

Отрыжка

Под отрыжкой понимают звучное изгнание воздуха из пищевода или желудка в глотку. Она может быть произвольной и непроизвольной. Последняя обычно возникает во время или вскоре после употребления пищи вследствие возврата заглоченного воздуха при расширении желудка. Отрыжка считается расстройством, когда становится избыточной и приносящей беспокойство.

Выделяют два основных типа отрыжки: наджелудочная и желудочная.

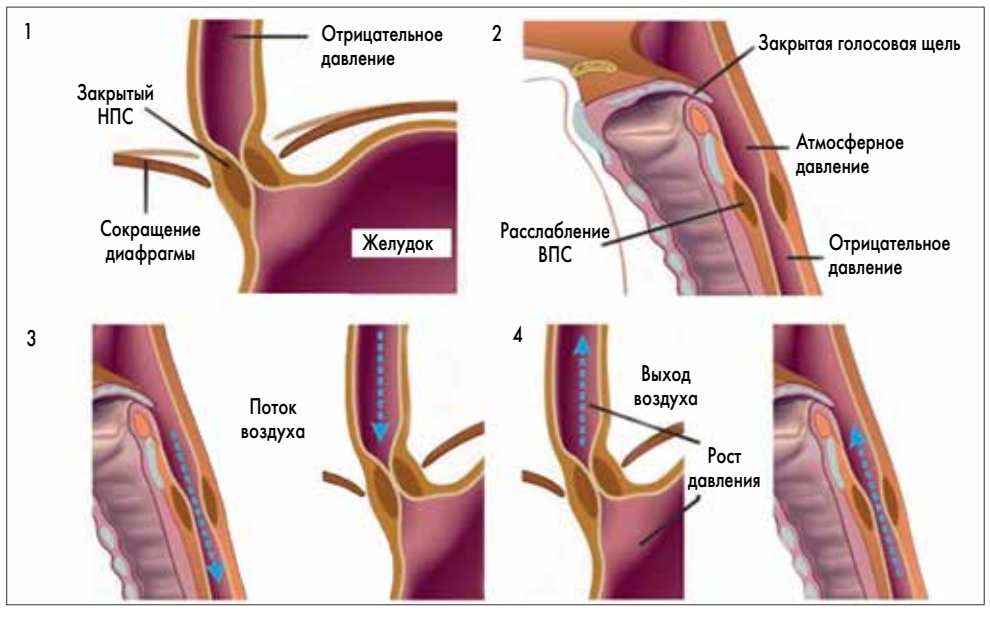


Рис. 1. Механизм возникновения наджелудочной отрыжки (ВПС – верхний пищеводный сфинктер; НПС – нижний пищеводный сфинктер)

При **наджелудочном типе** отрыжки воздух возвращается в глотку из пищевода, а не из желудка. Синерадиографические исследования демонстрируют, что у пациентов происходит расслабление верхнего пищеводного сфинктера, заглатывание определенного количества воздуха, а затем его отрыгивание до попадания в желудок [11]. У части пациентов возникает негативное внутригрудное давление, возможно, за счет вдоха при закрытой голосовой щели, с последующим расслаблением верхнего пищеводного сфинктера и попаданием воздуха в пищевод (как на рис. 1). У другой части пациентов синхронное сокращение мышц глотки, неба и языка также обеспечивает попадание воздуха в просвет пищевода [12].

Желудочная отрыжка появляется при изгнании внутрижелудочного воздуха, который возвращается в пищевод при временном расслаблении нижнего пищеводного сфинктера (рис. 2). Это может происходить вследствие употребления определенных продуктов, которые способствуют расслаблению сфинктера – шоколада, мяты, жиров [13]. Желудочная отрыжка может возникать до 25-30 раз в день, она является физиологической и непроизвольной.

Для субъектов, у которых наблюдается отрыжка, часто характерно привычное заглатыванию воздуха (аэрофагия). Последний преимущественно попадает только в пищевод, откуда и отрыгивается (наджелудочная отрыжка). Нередко такая «привычная» отрыжка может некорректно восприниматься в качестве симптома гастроэнтерологического заболевания.

Выраженная частая отрыжка более характерна для наджелудочного типа. Если этот симптом является единственным, то он чаще связан с психологическими и поведенческими причинами. Примечательно, что отрыжка практически отсутствует ночью, а появляется только днем, когда человек обращает на нее внимание.

Достаточно часто отрыжка ассоциирована с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и функциональной диспепсией. Как правило, этот симптом не является основным. Наджелудочная отрыжка может провоцировать рефлюкс и изжогу у части пациентов.

Диагностика. Отрыжка является функциональным симптомом, в таких случаях диагноз основан на данных анамнеза. Объективное наблюдение позволяет уточнить ситуацию. Частая отрыжка, являющаяся единственным симптомом, как правило, относится к наджелудочному типу. Иногда наблюдаются эпизоды с частотой до 20 отрыгиваний в минуту.

Наличие тревожных симптомов, таких как уменьшение массы тела, абдоминальная боль, дисфагия, изжога и регургитация,

Продолжение на стр. 40.

О.В. Швец, к. мед. н., Ассоциация диетологов Украины, г. Киев

Кишечный газ и вздутие живота

Продолжение. Начало на стр. 39.

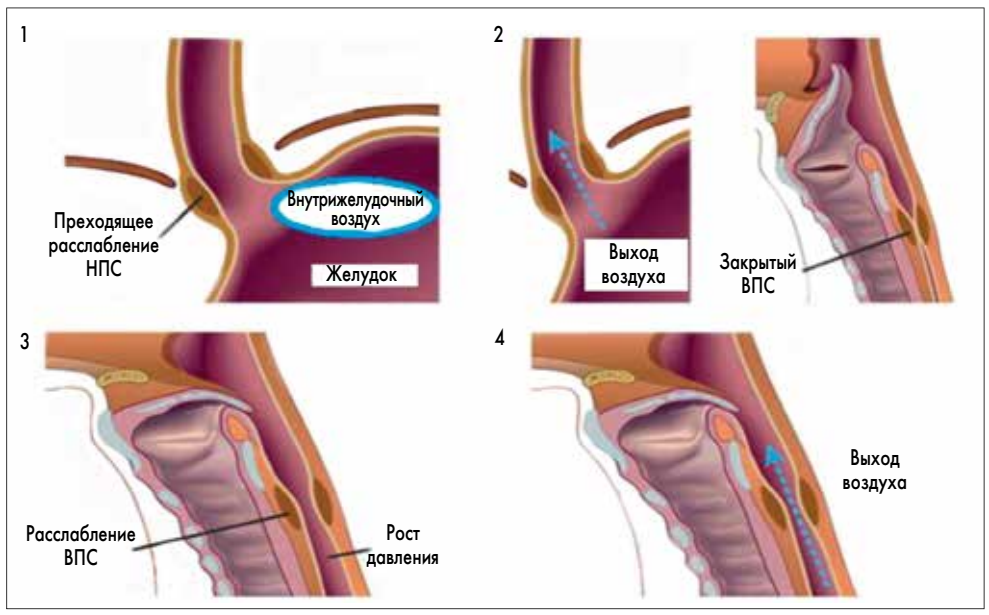


Рис. 2. Механизм возникновения желудочной отрыжки

требует проведения дополнительного обследования: верхней эндоскопии, компьютерной томографии или другого визуализационного исследования.

В соответствии с Римскими критериями IV, расстройства с отрыжкой определяются как достаточно выраженно влияющие на повседневную жизнь и наблюдающиеся чаще, чем в течение 3 дней в неделю [14].

Диагноз наджелудочной отрыжки более вероятен при наличии частых повторных эпизодов, что не характерно для желудочного варианта. Внутрипросветная импедансометрия также дает возможность дифференцировать два типа отрыжки.

Лечение. Объяснение природы появления симптомов и убеждение пациента в их доброкачественности является важным компонентом терапии. Поведенческие вмешательства могут включать прекращение курения, употребления жевательной резинки, газированных напитков, а также проглатывания больших кусков пищи и большого объема жидкости.

Специфическая терапия показана пациентам с проявлениями тревоги и депрессии. Пациенты с симптомами ГЭРБ нуждаются в адекватной патогенетической терапии.

Результаты небольших эмпирических исследований демонстрируют успешное лечение патологической отрыжки путем применения диафрагмального дыхания [15]. С его помощью достигается снижение постпрандиального внутрижелудочного давления, увеличение давления в зоне пищеводно-желудочного соединения и восстановление градиента давления (рис. 3).

Миорелаксант баклофен (10 мг 3 раза в день) можно использовать при резистентной отрыжке. Эффект препарата объясняется уменьшением эпизодов расслабления нижнего пищеводного сфинктера и количества глотательных движений. Баклофен может быть эффективен при обоих типах отрыжки. Однако из-за частых побочных эффектов его используют только при неэффективности других терапевтических подходов [16].

Флатуленция

Объем газа, ежедневно выделяемый через прямую кишку, составляет от 500 до 1500 мл [17]. Частота изгнания флатуса у здоровых субъектов может отличаться в 10-20 раз [18].

Несмотря на то что чрезмерная флатуленция и неприятный запах газа часто беспокоят пациентов, они редко являются признаками серьезных заболеваний. Едкий запах флатуса обусловлен наличием серосодержащих компонентов. Вызывать избыточную флатуленцию может ряд причин, включая:

- нарушения кишечной моторики и композиции кишечной микробиоты;
- пищевые факторы: увеличенное употребление продуктов с содержанием лактозы, фруктозы, сорбитола, а также овощей, бобовых и фруктов, сожержащих неперевариваемые крахмалы, и газированных напитков;
- психологические факторы могут обусловливать избыточную реакцию на нормальный пассаж флатуса.

Диагностика. Основными направлениями диагностического поиска являются изучение анамнеза; воспроизведение обычного рациона питания пациента с акцентом на употреблении определенных продуктов и напитков; физикальное исследование.

Тревожные симптомы у пациента с флатуленцией:

- ночная абдоминальная боль;
- уменьшение массы тела;
- гематошизия;
- лихорадка;
- диарея или стеаторея;
- тошнота;
- значительное напряжение передней брюшной стенки, органомегалия, шум плеска при аускультации живота.

Дополнительные исследования у пациентов с флатуленцией обычно проводятся при наличии тревожных симптомов. Например, впервые возникшая флатуленция, сопровождающаяся диареей и абдоминальной болью, требует исключения мальабсорбции (табл. 1).

В таких ситуациях ценную диагностическую информацию можно получить с помощью исследований кала на содержание жира, выявление паразитов и простейших, выполнения водородного дыхательного теста для установления непереносимости лактозы и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), иммуноферментного анализа для определения маркеров целиакии и эндоскопических исследований. Если у пациента тревожные симптомы отсутствуют, от проведения дополнительных исследований целесообразно воздержаться.

Лечение. С целью уменьшения выраженности флатуленции терапевтические подходы должны быть индивидуальными. Чаще всего они включают следующие направления.

1. Устранение причины избыточной флатуленции – наиболее эффективная и одновременно наиболее сложная задача. У субъектов с непереносимостью лактозы следует ограничить употребление лактозосодержащих продуктов (не более 12 г лактозы за один прием, такое количество лактозы содержится в 200 мл молока) или рекомендовать применение препаратов лактазы. При подтверждении СИБР рекомендуется прием антибактериального препарата рифаксимина (Альфа Нормикс) в дозе 1200-1600 мг в течение 10-14 дней.

2. Оптимизация диеты – пациентам рекомендуют избегать употребления продуктов, вызывающих избыточное газообразование (капуста, лук, брокколи, брюссельская капуста, пшеница и картофель). Если данные ограничения не обеспечивают достаточного эффекта, следует рассмотреть возможность применения диеты с низким содержанием фруктанов, олиго-, ди- и моносахаридов, а также полиолов (FODMAP). Подобные диетические вмешательства включают три этапа – максимальное ограничение FODMAP (табл. 2), частичное повторное употребление продуктов, длительный самоконтроль. Имплементация такой диеты является сложной задачей и требует наблюдения квалифицированного диетолога.

3. Прием ветрогонных препаратов (симетикон, активированный уголь). К сожалению, убедительные доказательства эффективности таких средств пока не получены [19, 20], поэтому их применение нецелесообразно.

4. Применение висмута субсалицилата уменьшает интенсивность запаха, генерируемого присутствием сульфатов и других веществ [21]. Однако его длительный прием может быть ассоциирован с побочными эффектами вследствие токсичности.

Вздутие и растяжение живота

Под вздутием живота понимают ощущение абдоминального переполнения, давления, избыточного скопления газов. Под растяжением живота пациенты подразумевают его увеличение в размерах. Ряд других причин также приводит к увеличению живота, включая асцит, абдоминальное ожирение, гигантские кисты яичников и брыжейки, а также кишечная непроходимость. Такие состояния следует исключить при физикальном и дополнительных исследованиях.

Распространенность вздутия и растяжения живота в общей популяции составляет 20-30%. В то же время до 96% пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) отмечают наличие вздутия живота и считают его одним из основных симптомов [22, 23]. Эти симптомы могут быть проявлением как органической патологии (СИБР, целиакия, непереносимость лактозы), так и функциональных заболеваний. Среди последних, кроме СРК, часто встречаются функциональный запор, функциональная диарея, функциональное вздутие/растяжение живота.

Патогенез вздутия живота пока до конца не понятен и, вероятно, является многофакторным. Количество и тип кишечного газа, осмотическое давление, присутствие жидкости в просвете кишечника, композиция микробиоты, состояние моторики и нарушения висцеральной чувствительности – основные детерминанты, предопределяющие субъективное ощущение вздутия и растяжения живота у пациента.

Появление вздутия и его выраженность больные чаще всего связывают с увеличением газообразования в кишечнике. Однако в проведенных исследованиях

Рис. 3. Диафрагмальное дыхание. Пациент ложит одну руку на живот, а вторую – на грудь. Во время вдоха (А) через нос должна подниматься только рука, находящаяся на животе. Рука на груди должна двигаться минимально. Б – выдох

Таблица 2. **Характеристики FODMAP и содержащих их продуктов**

Символ	Категория	Ключевые пищевые вещества в этой категории	Пищевые продукты, содержащие FODMAP в значительном количестве
F	Fermentable (ферментируемые)		
O	Oligosaccharides (олигосахариды)	Фруктаны, галактоолигосахариды	Пшеница, ячмень, рожь, лук, лук-порей, белая часть стебля зеленого лука, чеснок, шалот, артишок, свекла, фенхель, цикорий, горох, фасоль, чечевица, фисташки, кешью
D	Disaccharides (дисахариды)	Лактоза	Молоко, йогурт, мороженое, молочные десерты, творог
M	Monosaccharides (моносахариды)	«Свободная фруктоза» (фруктоза при избытке глюкозы)	Яблоки, груши, манго, вишня, черешня, арбузы, спаржа, зеленый горошек, мед, кукурузный сироп
A	And		
P	Polyols (полиолы)	Сорбитол, маннитол, мальтитол и ксилитол	Яблоки, груши, абрикосы, вишня, черешня, нектарин, персики, сливы, арбузы, грибы, цветная капуста, кондитерские изделия и жевательная резинка с сахарозаменителями

Таблица 3. **Результаты исследований эффективности рифаксимина (Альфа Нормикс) TARGET 1 и TARGET 2**

Конечные точки исследований	TARGET 1: рифаксимин против плацебо*	TARGET 2: рифаксимин против плацебо*	Общие результаты: рифаксимин против плацебо*
Адекватное устранение симптомов	41 против 31%	41 против 32%	41 против 32%
Адекватное устранение вздутия	40 против 29%	41 против 32%	40 против 30%

* *p<0,01.*

не установлена прямая связь между объемом внутрикишечного газа и симптомами. В одном из исследований композиция и количество газа у пациентов в основной группе и группе контроля не имели статистически достоверных различий (176 и 199 мл соответственно) [24]. В то же время имеются данные, позволяющие рассматривать нарушение транзита внутрикишечного газа в качестве причины вздутия и растяжения живота у части пациентов [25].

В других исследованиях рассматривалась гипотеза в отношении ведущей роли гиперчувствительности к растяжению и избыточной активации моторной функции при нормальном количестве кишечного газа у пациентов с хроническими жалобами на вздутие живота [26].

Кишечная микробиота также вовлечена в патофизиологические процессы при вздутии живота. Вероятными механизмами является дисбиоз кишечника, нарушение взаимодействия флоры с эпителиальными структурами, кишечной иммунной системой и центральной нервной системой [27].

Диагностика. Вздутие и растяжение живота могут быть вызваны органическими причинами или функциональными гастроэнтерологическими заболеваниями. Клинический диагноз функционального вздутия/растяжения основан на диагностических критериях (Римский консенсус IV) и исключении органических причин в ходе дополнительных исследований.

Анамнез и физикальное исследование позволяют достаточно точно определить круг возможных причин возникновения симптомов и выявить пациентов с наличием тревожных симптомов. При изучении анамнеза необходимо уточнить особенности дебюта заболевания, связь симптомов с диетой (в частности с употреблением изделий из пшеницы, молочных продуктов, пищевых волокон, неперевариваемого крахмала), вариабельность симптомов в разные дни, наличие других функциональных симптомов – запора, диареи, абдоминальной боли и постпрандиального переполнения.

Характерным признаком функционального вздутия является суточная динамика симптомов. Пациенты могут отмечать ухудшение состояния во второй половине дня, особенно после еды, и уменьшение выраженности симптомов ночью. Абдоминальная боль и нарушение кишечного транзита также могут наблюдаться, но не являются доминирующими симптомами.

Основные диагностические тесты включают ограниченный перечень исследований: общий анализ крови, определение серологических маркеров целиакии. Кроме того, целесообразно проведение водородного дыхательного теста для исключения СИБР и непереносимости лактозы. Впервые возникшее устойчивое вздутие живота у женщин среднего и старшего возраста требует проведения ультразвукового исследования органов малого таза для исключения патологии яичников.

Дополнительные исследования проводятся у пациентов с наличием тревожных симптомов или патологии по результатам основных тестов. Например, при наличии анемии, диареи или непроизвольном уменьшении массы тела рекомендуется выполнение эндоскопического исследования и визуализационных исследований поджелудочной железы для исключения мальабсорбции.

Диагностические критерии функционального вздутия/растяжения живота. В соответствии с рекомендациями Римского консенсуса IV [28], для установления диагноза необходимо наличие следующих двух симптомов (в течение последних 3 мес с дебютом, как минимум, за 6 мес до постановки диагноза):

1) рецидивирующее вздутие/растяжение живота, в среднем, как минимум, 1 раз в неделю, которые превалируют над другими симптомами;

2) отсутствие достаточных критериев для установления диагноза «функциональный запор», «функциональная диарея» или «постпрандиальный дистресс-синдром».

Лечение. Модификация диеты и образа жизни – используются подходы, аналогичные применяемым у пациентов с СРК. Рекомендуется максимальное ограничение употребления продуктов, стимулирующих газообразование (бобовых, лука, сельдерея, моркови, изюма, бананов, абрикосов, слив, брюссельской капусты, ростков пшеницы, багетов). При неэффективности этого этапа следует рекомендовать ограничение употребления продуктов, содержащих большое количество FODMAP (табл. 2), а также отказ от употребления газированных напитков. Легкие физические упражнения, продолжительное нахождение в вертикальном положении после еды также могут уменьшить выраженность вздутия живота у некоторых пациентов.

Влияние на причину вздутия живота предусматривает исключение приема препаратов, замедляющих моторику кишечника: холинолитических агентов, опиатов, блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуют ограничение лактозосодержащих продуктов или прием препаратов лактазы.

При наличии СИБР, перенесенных кишечных инфекций, связанных с дебютом симптомов, эффективным является применение рифаксимина. Рифаксимин (Альфа Нормикс) – селективный кишечный невсасывающийся антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении грамнегативных и грампозитивных микроорганизмов, анаэробных и аэробных бактерий, с доказанной эффективностью при СИБР и вздутии живота у больных СРК. Препарат имеет сопоставимый с плацебо высокий профиль безопасности, обусловленный низкой абсорбцией, и не оказывает системных побочных эффектов. Рифаксимин действует только в желудочно-кишечном тракте и выводится в основном с фекалиями. Его влияние на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения, препарат не вызывает развития клинически значимой резистентности. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин обладает пробиотическими свойствами, в частности увеличивает количество полезных *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii*. В этой связи в последнее время рифаксимин (Альфа Нормикс) рассматривается даже не как селективный кишечный антибиотик, а как кишечный эубиотик. В таблице 3 приведены результаты исследований эффективности приема рифаксимина (Альфа Нормикс) в отношении общих симптомов функциональных кишечных расстройств и в частности вздутия живота [29].

Установлено достоверное улучшение состояния у пациентов со вздутием живота при первом и повторном (втором) назначении рифаксимина (Альфа Нормикс) [30]. Препарат рекомендуют принимать в дозе 1200-1600 мг/день в течение 10-14 дней.

Что касается других терапевтических подходов, то до настоящего времени убедительные доказательства в пользу применения ветрогонных средств (симетикон) и абсорбентов (активированный уголь) не получены.

Выводы

Общий объем газа, находящегося в просвете кишечника, составляет 200 мл натощак и после приема пищи как у здоровых лиц, так и у пациентов с жалобами на вздутие живота. Азот, кислород, углекислый газ и метан составляют более 99% кишечной газовой смеси. Увеличение объема кишечного газа может быть связано с чрезмерным заглатыванием воздуха, мальабсорбцией с ростом внутрипросветного образования газа, снижением абсорбции в результате кишечной непроходимости.

Отрыжка считается патологическим симптомом тогда, когда является постоянной и назойливой. Основные типы отрыжки – наджелудочный и желудочный. Около половины пациентов с ГЭРБ жалуются на отрыжку, она также часто возникает при функциональной диспепсии. Наиболее эффективными способами лечения пациентов с очень частой отрыжкой являются поведенческая терапия, диафрагмальное дыхание, коррекция диеты. При сочетании ГЭРБ и отрыжки необходимо применение препаратов, угнетающих секрецию соляной кислоты.

Вздутие и растяжение живота могут быть обусловлены функциональными и органическими нарушениями. Причину выявляют при помощи физикального исследования, оценки анамнестических данных и результатов основных диагностических тестов. Дополнительные исследования показаны при наличии тревожных симптомов или патологии по результатам основных диагностических тестов.

Лечение функционального вздутия/растяжения живота включает диетические рекомендации относительно ограничения употребления продуктов, стимулирующих газообразование. В случае их недостаточной эффективности может быть использована диета с низким содержанием FODMAP. Применение рифаксимина (Альфа Нормикс) целесообразно и обосновано при наличии СИБР и при дебюте функционального кишечного расстройства после перенесенной кишечной инфекции.

Список литературы находится в редакции.

УСУВАЄ СПАЗМИ
БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ
КИШЕЧНИКУ

- ***Антиспастичний ефект***
- ***Вибірковість дії на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту***
- ***Нормалізація моторики***

Меверин®

Діюча речовина: 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мебеверину гідрохлорид – 200 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мебеверин. Код АТХ А03А А04. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечнику; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. ***Побічні реакції.*** Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:* кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання. *Порушення з боку імунної системи:* гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули по 200 мг. Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/7725/01/01 необмежений від 03.01.2018 р. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.02.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM