



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 2 (52)
травень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**XXI Національна школа
гастроентерологів,
гепатологів України:
знакова подія
для вітчизняної медицини**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медицинских наук,
профессор
Татьяна Звягинцева

**Новые механизмы
развития неалкогольной
жировой болезни
печени и стратегия
патогенетической терапии**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук,
професор
Марина Щербиніна

**Холестатичне
пошкодження печінки:
сучасне поняття,
лабораторні маркери
та їх клінічне значення**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,
професор
Лілія Бабінець

**Порівняльний аналіз
еластографічних показників
підшлункової залози та печінки
при хронічному біліарному
панкреатиті у коморбідності
з ожирінням**

Читайте на сторінці **24**



Кандидат медичних наук
Інна Кушнір

**Наслідки холецистектомії
та принципи їх корекції
й профілактики**

Читайте на сторінці **40**

ГЕПАРИЗИН[®] ГЕПАТОПРОТЕКТОР

**З ПЕРЕВАЖНОЮ ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ
ТА АНТИФІБРОТИЧНОЮ ДІЄЮ**

В 2 РАЗИ БІЛЬШЕ АКТИВНИХ РЕЧОВИН!
**НОВА
ФОРМА
ВИПУСКУ**



СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО МЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

ГЕПАРИЗИН[®] (HEPARHIZINE[®]) розчин для ін'єкцій в ампулах №10

Склад: діючі речовини: 1 ампула містить: моноамонію гліциризинату еквівалентно гліциризину 40 мг, гліцину 400 мг, L-цистеїну гідрохлориду 20 мг; допоміжні речовини: натрію сульфат безводний, натрію хлорид, вода для ін'єкцій, аміаку розчин концентрований.

Показання. Поліпшення порушеної функції печінки при хронічних захворюваннях печінки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Препарат протипоказаний хворим з альдостеронізмом, міопатією або гіпокаліємією (існує ймовірність загострення гіпокаліємії, гіпертонії).

Спосіб застосування та дози. 40-60 мл препарату вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції або інфузії один раз на день; лікар може корегувати дозу залежно від віку пацієнта і симптомів захворювання. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 100 мл.

Побічні реакції. Псевдоальдостеронізм (частота невідома). Анафілактичні реакції. Гліцин і цистеїну гідрохлорид, що входять до складу препарату, можуть пригнічувати або зменшувати прояви псевдоальдостеронізму, викликаного метаболічними порушеннями електролітного обміну при тривалому використанні гліциризину.

Упаковка. По 20 мл розчину для ін'єкцій в ампулі, по 10 ампул у картонній паці.

Категорія відпуску. За рецептом. Код АТХ A05B A. Рл. UA/15589/01/01

Виробник: ТОВ «Бейцін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.»/Beijing Kowin Technology Share-Holding Co., Ltd.

ГЕПАРИЗИН[®] ФОРТЕ (HEPARHIZINE[®] FORTE) капсули №30

Склад: 1 капсула містить: основні речовини: гліциризин – 50 мг; гліцин – 50 мг; DL-метіонін – 50 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: карбонат кальцію, лактоза моногідрат, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль картопляний, ковзна речовина: тальк, розпушувач: магнію стеарат, зв'язуюча речовина: полівінілпіролідон.

важ: магнію стеарат, зв'язуюча речовина: полівінілпіролідон.

Рекомендації щодо застосування: за рекомендацією лікаря як додаткове джерело незамінної сірковмісної амінокислоти – метіоніну та природних біологічно активних компонентів: гліцину-замінної амінокислоти, що стимулює утворення глікогену печінкою, регулює обмін речовин, має антиоксидантні, детоксикаційні і гепатопротекторні властивості та гліциризину (кальєва та кальцієва сіль гліциризинової кислоти), структурна схожість якого зі стероїдними гормонами обумовлює його біологічну активність (протипухлинні, протизапальні, антиалергічні, імуномодулюючі властивості) з метою: покращення функціонального стану печінки та профілактики ускладнень при хронічних гепатитах, у т.ч. вірусного походження; ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусів; підвищення розумової працездатності; поліпшення функціонального стану шкіри та створення оптимальних умов функціонування організму при дерматиті та екземі. Не є лікарським засобом.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі, запивати питною водою.

Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, гострі вірусні гепатити, артеріальна гіпертензія, вагітність та період лактації.

Виробник: ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с.Чайки, вул. Грушевського, 60.

Інформація надана в скороченні: повний текст див. в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для медичних закладів та лікарів для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація не є рекламою для споживачів.

Valartin
pharma

АНОНС



VII наукова сесія Інституту
гастроентерології НАМН України

Науково-практична конференція з міжнародною участю
з нагоди 55-річчя ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (1964-2019)

Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології

13-14 червня 2019 р., м. Дніпро

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

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміологія захворювань органів травлення;
- етіологія та патогенез (у тому числі експериментальні дослідження), профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення;
- новітні технології хірургічного лікування (у т.ч. мініінвазивного) патології органів травлення;
- дитяча гастроентерологія;
- нутриціологія та лікувальне харчування.

У рамках сесії буде проведено засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту «Наступність між консервативним та хірургічним лікуванням ХЗК».

Науковий керівник: Заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, д. мед. н., професор **Юрій Миронович Степанов**.

Участь у конференції безкоштовна.

З усіх питань прохання звертатися в оргкомітет:

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

Пров. наук. співробітник,
к. мед. н. **Н.Г. Гравіровська**
e-mail: gastro.grav@gmail.com
тел.: (050) 134-92-54; (098) 828-45-47



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
«ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27-28 м.Київ
березня «Президент-Готель»
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина»,
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА»,
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX»,
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС»,
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена»,
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»,
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

Українська гастроентерологічна асоціація
Харківська медична академія післядипломної освіти



Науково-практична конференція
ГASTРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ УЇК-ЕНД: ВІКОВІ АСПЕКТИ

Полтава

27-29 червня 2019

ОСНОВНІ ТЕМИ

- Фактори ризику та причини захворювань шлунково-кишкового тракту
- Вдосконалення діагностики та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту
- Розбір складних клінічних випадків
- Вікові особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту

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

АНОНС



II міжнародний конгрес
Раціональне використання антибіотиків
у сучасному світі.
Antibiotic resistance STOP!

15-16 листопада, м. Київ

Конгрес відбудеться під час Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків.

Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю. Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги пацієнтам.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів – **14 AMA PRA Category 1 Credits™**.

Організатори

телефон: + 380(96)338-65-75
e-mail: info@antibiotic-congress.com
сайт: antibiotic-congress.com

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, А.И. Чернобай, к. мед. н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новые механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени и стратегия патогенетической терапии

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием, от которого страдает около 25% взрослого населения во всем мире. НАЖБП – серьезная проблема общественного здравоохранения, связанная с эпидемией ожирения, нездоровыми диетическими моделями и распространением малоподвижного образа жизни.

Быстро повышающаяся распространенность заболевания и его агрессивной формы – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – требует новых терапевтических подходов, основанных на глубоком понимании факторов риска и патогенетических механизмов развития заболевания, с целью прекращения прогрессирования болезни до стадии фиброза или цирроза и рака печени. Новые данные свидетельствуют о том, что наблюдаемое в последнее время увеличение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой обусловлено НАЖБП, особенно за рубежом [24]. Риск развития НАЖБП у женщин в репродуктивный период ниже по сравнению с мужчинами, однако с возрастом защитный эффект теряется, и распространенность НАЖБП сопоставима с таковой у мужчин.

Несмотря на то что в последние десятилетия были достигнуты значимые прорывы в отношении изучения патогенеза НАЖБП, заболевание по-прежнему остается сложным и мультисистемным, и понимание его механизмов все еще не полно.

В 2018 году были достигнуты существенные успехи в изучении факторов риска прогрессирующего заболевания печени при НАЖБП, включая генетические варианты и микробиоту кишечника (рис. 1, 2). Получены также обнадеживающие результаты применения лекарственных средств, воздействующих на метаболические пути, вовлеченные в прогрессирование повреждения печени.

В настоящее время гипотеза «множественных ударов», которая подразумевает множество факторов, действующих параллельно и синергически у лиц с генетической предрасположенностью, является общепринятой точкой зрения для объяснения разных стадий развития НАЖБП, наблюдаемых клинически (рис. 3).

Новые концепции патогенеза, подтвержденные результатами клинических исследований, свидетельствуют о том, что стеатоз печени и НАСГ могут считаться изолированными, совершенно самостоятельными заболеваниями и не рассматриваться как последовательный процесс трансформации стеатоза в стеатогепатит. Однако эта точка зрения не является общепризнанной и требует дальнейшего изучения [2, 13].

Наследственные факторы и отличительные признаки некоторых этнических групп позволяют предположить, что генетические факторы могут играть важную роль в определении фенотипического

проявления и общего риска развития НАЖБП [2]. В эпидемиологических и генетических исследованиях показана связь морфологической стадии НАЖБП и наследственных факторов. В настоящее время выделяют три гена, ассоциированных с НАЖБП: *PNPLA3*, *TM6SF2* и *GCKR*. Вместе с генами, отвечающими за инсулинорезистентность, депонирование липидов, воспаление и фиброгенез в гепатоцитах, они определяют фенотип жировой болезни печени. Участие генетических факторов в развитии НАЖБП было доказано у лиц с инсулинорезистентностью и избыточной массой тела.

Кластеры НАЖБП в семьях с определенными генетическими вариациями генов *TM6SF2*, *PNPLA3*, *NCAN* и *PPP1R3B* или изменениями рядом с ними увеличивают наследуемость НАЖБП до 27%. Одним из генетических вариантов, связанных с НАЖБП, является миссенс-мутация в гене 3, содержащем палатиноподобный фосфолипидный домен (*PNPLA3*). *PNPLA3* оказывает сильное влияние не только в отношении накопления жира в печени, но также и на склонность к развитию более тяжелого гистологического поражения печени, независимо от степени ожирения или наличия диабета [2].

Установлена возможность быстрого прогрессирования НАЖБП при наличии аллеля адипонутрина rs738409 и отсутствии ожирения, сахарного диабета, дислипидемии и других компонентов метаболического синдрома. Изменения в генах, регулирующих процессинг и синтез липопротеинов очень низкой плотности, были сопряжены с частотой выявления НАЖБП [2].

Белок-переносчик эфиров холестерина играет ключевую роль в обратном транспорте холестерина, посредством которого последний проникает из периферических тканей обратно в печень – место его синтеза. L. Adams и соавт. (2012) описали два однонуклеотидных полиморфизма кодирующего гена – *rs12447924* и *rs12597002*, ассоциированные с повышенным риском стеатоза печени; при этом степень риска у лиц с НАЖБП без ожирения была выше [10].

Стеролрегулирующий элементсвязывающий фактор-2 (SREBF-2) – ген *SREBF-2* кодирует стеролрегулирующий элементсвязывающий протеин, контролирующий его клеточный синтез, захват и экскрецию: повышение продукции SREBF-2 в печени коррелирует с тяжестью НАЖБП [2].

Эпигенетические модификации определяются как наследственное, но обратимое явление, влияющее на экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Они включают метилирование ДНК, модификации гистонов и микро-РНК, а также могут играть роль в патогенезе НАЖБП. Эпигенетические модификации, как полагают, являются ключевым детерминантом НАЖБП, и их изучение предоставляет новые возможности для управления заболеваемостью и смертностью от гепатоцеллюлярной карциномы, хотя имеющиеся данные весьма скудны. Необходимы всесторонние исследования относительно применения эпигенетических факторов с целью диагностики и терапии НАЖБП [2].

Согласно данным исследования GWAS Xu et al. (2019), во время прогрессирования НАЖБП активность генов, связанных с биосинтезом липидов, клеточным апоптозом

и воспалением, увеличивалась, тогда как генов, связанных с реакцией повреждения ДНК, биосинтезом холестерина и углеводным обменом, снижалась. В других исследованиях была показана корреляция между статусом метилирования или ацетилирования различных гистонов и митохондриальных белков и воспалительной активностью при НАСГ. Кроме того, печеночная экспрессия различных микро-РНК, таких как miR-122, miR-335, miR-29c, miR-34a, miR-155 и miR-200b, участвует в патогенезе НАЖБП, их можно использовать в качестве биомаркеров заболевания [27].

По данным NHANES III, общая тенденция к увеличению распространенности заболевания наблюдается с возрастом. Так, распространенность НАЖБП у мужчин в возрасте от 30 до 40 лет составляет 16,1%, от 41 до 50 лет – 22,3%, старше 60 лет – 27,6%; при этом максимальная распространенность заболевания отмечается в возрасте от 51 до 60 лет – 29,3% [13].

Связь ожирения и НАЖБП обусловлена следующим. Жировая ткань является одним из основных чувствительных к инсулину органов, и процесс дифференциации преадипоцитов в адипоциты индуцируется инсулином [25]. Внутри жировой ткани инсулин стимулирует синтез триглицеридов и ингибирует липолиз, усиливая активность липопротеинлипазы. Она является наиболее чувствительным путем действия инсулина, облегчая поглощение свободных жирных кислот и транспорт глюкозы, ингибируя гормоночувствительную липазу и увеличивая экспрессию генов липогенных ферментов.

Ожирение и нарушение действия инсулина в адипоцитах приводят к неспособности подавления липолиза, стрессу адипоцитов, рекрутингу и инфильтрации макрофагами жировой ткани с последующим

Продолжение на стр. 4.

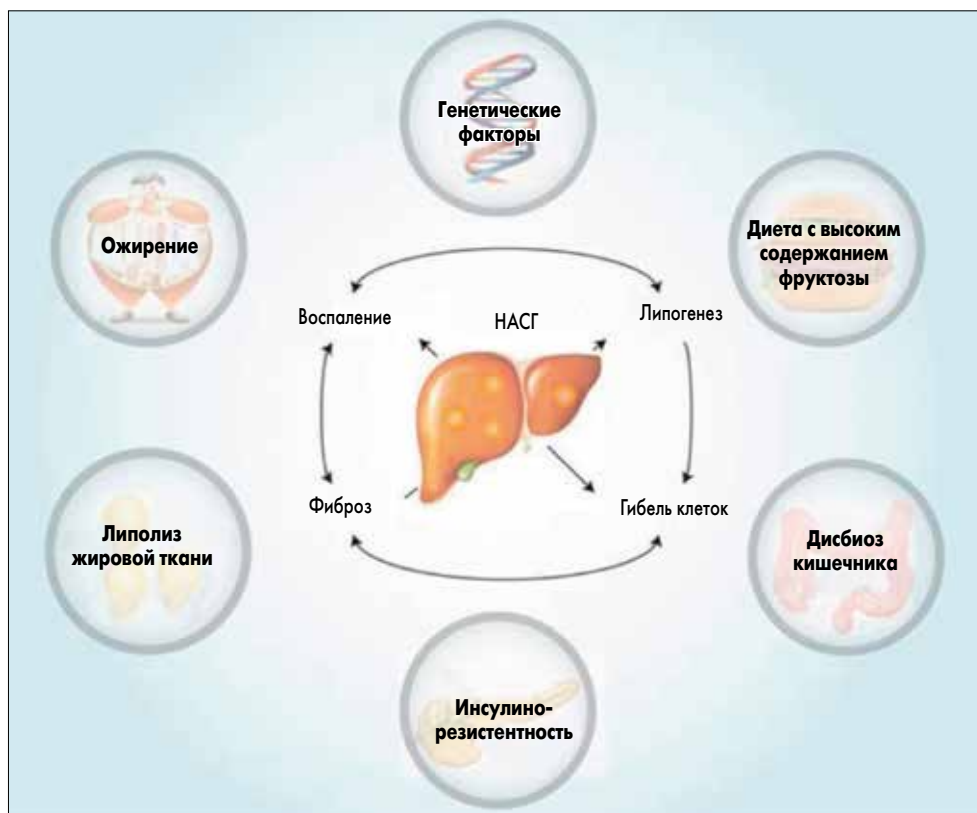


Рис. 1. Факторы риска развития НАЖБП (по Y. Ya et al., 2019)

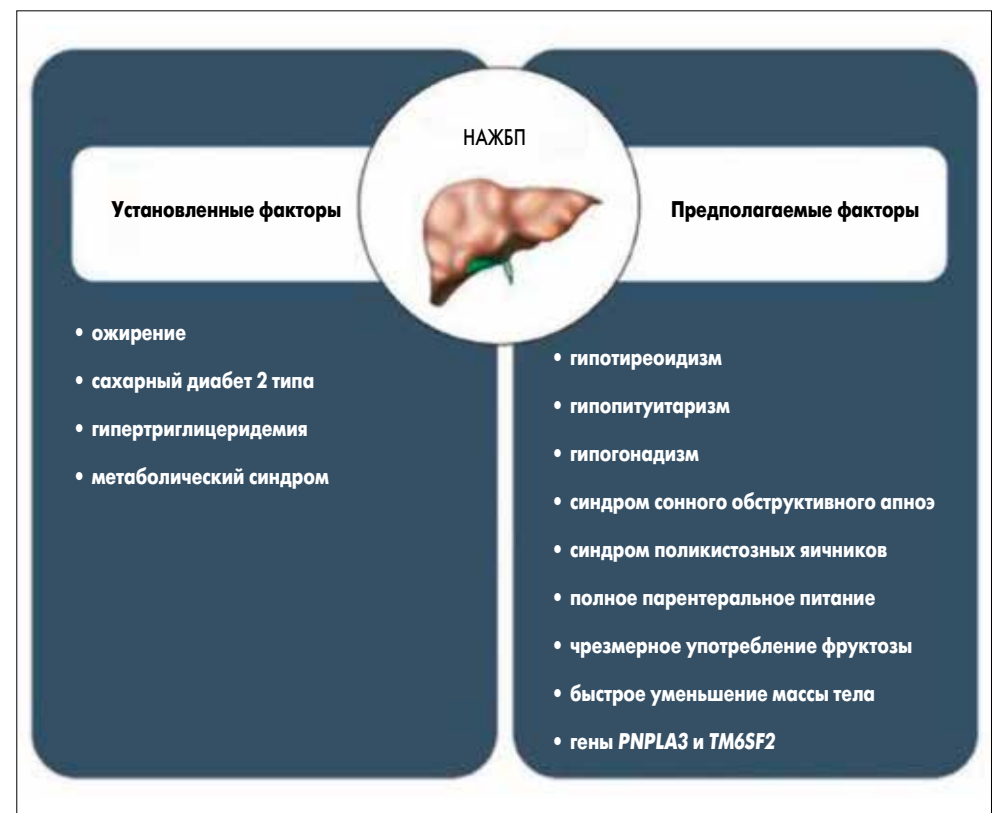


Рис. 2. Установленные и предполагаемые факторы риска развития НАЖБП (по J. Brandon et al., 2017)

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, А.И. Чернобай, к. мед. н., доцент,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новые механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени и стратегия патогенетической терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

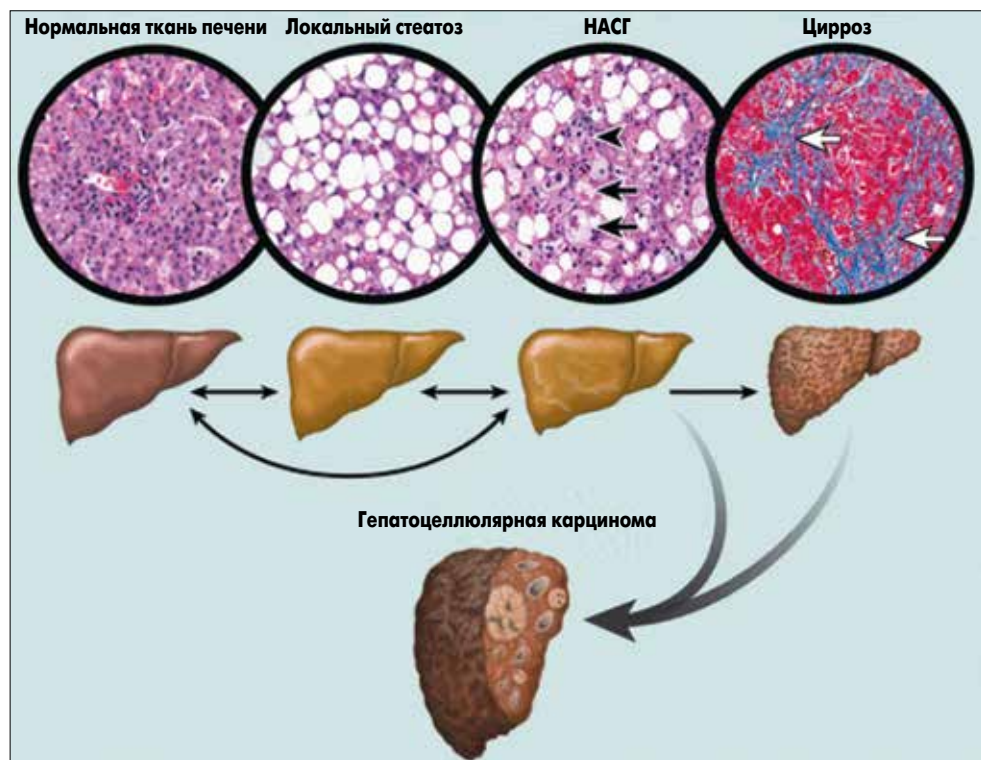


Рис. 3. Последовательные стадии развития НАЖБП (по J.P. Arab et al., 2018)

высвобождением провоспалительных адипоцитокинов, главным образом фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина (IL)-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, резистина и ингибитора активатора плазминогена-1. Эти адипоцитокины способствуют нарушению передачи сигналов инсулина через ядерный фактор-κB (NF-κB) и c-Jun N-терминальную киназу (JNK), созданию порочного круга в жировой ткани и формированию инсулинорезистентности (ИР) в других чувствительных к инсулину тканях, в то время как уровень защитных адипокинов (снижающих ИР), таких как адипонектин, у пациентов с НАЖБП снижается. Уровень адипонектина в сыворотке крови при НАЖБП обычно снижается, тогда как уровень лептина повышается, что способствует возникновению профибротической среды при фиброзе.

Цитокиновые сигналы макрофагов, активные формы кислорода (АФК) и изменение соотношения адипонектин/лептин в пользу последнего ведут к активации звездчатых клеток печени и гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса, т.е. к фиброгенезу при НАЖБП [1].

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени принимают участие разные факторы роста, стимулирующие процессы фиброгенеза путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в органе: трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

В последние годы в нескольких когортных исследованиях продемонстрирована связь между изменением массы тела и заболеваемостью НАЖБП. Было показано, что даже незначительное увеличение массы тела на 2 кг в пределах нормы повышает риск развития НАЖБП. Общая распространенность ожирения при НАЖБП в мире составляет 51% [2].

Следует отметить, что существует тип «худой» НАЖБП, который отмечается у пациентов без ожирения. Механизм нежировой неалкогольной болезни печени является сложным, связан с генетическими факторами и обусловлен диетой с высоким содержанием жиров и фруктозы. Пациенты с «мышечной» НАЖБП всегда молодого

возраста, часто ведут малоподвижный образ жизни и имеют сниженную чувствительность к инсулину, высокий уровень триглицеридов и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее механизмы прогрессирования стеатоза в фиброз при «худой» неалкогольной болезни печени и НАЖБП одинаковы [3].

Калорийность рациона и специфическое потребление питательных веществ имеют решающее значение для развития НАЖБП, в частности стеатоза печени. Диета, содержащая высокий уровень холестерина, большое количество фруктозы (диета быстрого питания, или фаст-фуд) и насыщенных жиров вызывает ожирение, ИР, развитие стеатоза печени с минимальным воспалением без фиброза. У подростков большее потребление фруктозы связано с множественными маркерами кардиометаболического риска, но, по-видимому, эти отношения опосредованы висцеральным ожирением [10]. Диета с высоким содержанием жиров приводит к подавлению воспалительных процессов в кишечнике и усилению этого механизма в печени.

Среди диетических факторов фруктоза имеет первостепенное значение, поскольку она является одновременно субстратом и мощным индуктором печеночного синтеза жирных кислот и триглицеридов (липогенез *de novo* — DNL) из-за активации ключевых факторов транскрипции, таких как SREBP-1c и ChREBP. Предполагается, что сахара стимулируют DNL и запускают воспалительный ответ, приводящий к апоптозу гепатоцитов через c-Jun-N-терминальный путь. Следует отметить, что гепатоциты подвергаются воздействию более высоких концентраций фруктозы, чем клетки других тканей, поскольку после абсорбции фруктоза напрямую поступает в печень через воротную вену.

Фруктоза, которая истощает внутриклеточный аденозинтрифосфат, при отсутствии инсулина трансформируется в липид, увеличивая таким образом жировые отложения, и вносит свой вклад в развитие НАЖБП и НАСГ. Об этом также свидетельствует сильная связь сахарного диабета 2 типа и НАСГ у лиц, потребляющих много фруктозы, содержащейся в безалкогольных напитках. Истощение печеночного

аденозинтрифосфата обуславливает митохондриальную дисфункцию, образование АФК и развитие воспаления, а также усиливает стресс эндоплазматического ретикулума с последующей активацией связанной со стрессом JNK, способствующей апоптозу гепатоцитов, что является отличительным признаком НАСГ.

Фруктоза и определенные специфические рецепторы (например, связанный с G-белком рецептор хемокинов — CX3CR1) могут регулировать кишечную проницаемость при НАЖБП, приводя к прогрессированию заболевания. Фруктоза безалкогольных напитков способствует развитию жировой дистрофии печени и повышению уровня С-реактивного белка [12].

Реализация ИР осуществляется, прежде всего, на уровне гепатоцитов. При нарушении функционального состояния гепатоцитов, развитии воспаления значительно снижается активность многих белков-транспортеров, в первую очередь происходят нарушения в мембранных белках — транспортерах глюкозы. Это приводит к формированию ИР, провоцирующей развитие системной сосудистой воспалительной реакции.

Липидный гомеостаз печени жестко контролируется сложной системой сигнальных/транскрипционных путей, регулируемых гормонами, факторами транскрипции и ядерными рецепторами, при этом передача сигналов инсулина играет ключевую роль. Нарушение передачи сигналов инсулина на уровне жировой ткани и печени способствует тому, что у пациентов с ожирением или сахарным диабетом 2 типа развитие ИР приводит к неингибированному липолизу в жировой ткани. Это вызывает чрезмерный приток незатерифицированных жирных кислот в печень, где они поглощаются гепатоцитами при помощи транспорта жирных кислот через белок 2 (FATP2), FATP5 и другие транспортные белки, такие как белок, связывающий жирные кислоты (FA), и кавеоллин-1.

Роль железа в прогрессировании НАСГ остается спорной, но есть предположения, что железо может принимать определенное участие в патогенезе НАСГ. В мышечной модели db/db (особи с дефицитом рецептора лептина и генетическим ожирением) перегрузка железом обуславливала окислительный стресс в печени, активацию иммунных клеток и повреждение везикул гепатоцитов, что приводило к НАСГ. Сообщалось, что у пациентов с НАСГ повышена абсорбция железа в двенадцатиперстной кишке за счет активации транспортера двухвалентного металла 1, и что отложение железа в гепатоцитах при НАСГ способствует прогрессированию заболевания за счет увеличения выработки АФК и более высокой частоты апоптоза гепатоцитов. Отложение железа в гепатоцитах также ассоциировано с повышенным риском фиброза печени [13].

Недавно несколько исследовательских групп выявили, что липотоксичность в гепатоцитах связана с усилением воспалительного ответа из-за высвобождения внеклеточных пузырьков — экстрацеллюлярных везикул, происходящих из клеток (EVs). Эти EVs содержат несколько биоактивных молекул (включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты), которые служат межклеточными мессенджерами и могут модулировать прогрессирование резидентных моноклеарных клеток, активирующих НАСГ. Экстрацеллюлярные

везикулы также могут передавать сигналы другим клеткам: эндотелиальным клеткам, активирующим ангиогенез, и звездчатым, индуцирующим профиброгенный фенотип. Высвобождение EVs из гепатоцитов представляет собой сложный процесс, вызванный токсической перегрузкой липидами и опосредованный сигнальным каскадом TNF-подобного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL) рецептора 2 (TRAIL-R2) и Rho-ассоциированной протеинкиназой 1. EVs были предложены в качестве биомаркеров НАСГ, но необходимы дальнейшие исследования для определения того, можно ли путем выявления EVs в сыворотке крови отличать НАСГ от простого стеатоза [13].

Нарушение сна является независимым фактором риска развития НАЖБП и связано с воспалительными цитокинами (IL-6 и TNF). Эти цитокины активируются при нарушениях сна и принимают участие в патогенезе НАЖБП за счет повышения липолиза адипоцитов, вызывающего избыточное накопление в печени свободных жирных кислот. Нарушение сна может влиять на ось надпочечники — гипофиз, что, в свою очередь, сказывается на метаболизме кортизола, приводящем к накоплению жира в печени.

Определенное значение в патогенезе НАЖБП имеет снижение синтеза и нарушение транспорта желчных кислот, связанное с повреждением мембран гепатоцитов, ингибированием ферментных систем и воспалением.

В настоящее время активно изучается так называемая энтерогепатическая ось патогенеза НАЖБП. На уровне энтероцитов также происходят метаболические нарушения, связанные с активностью так называемых toll-подобных рецепторов (TLR) 3 типа, CD28. TLR3 — мембранный белок, относится к группе toll-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. TLR3 играет важную роль в реализации хронического системного воспаления и патогенезе НАЖБП.

По данным проведенных исследований, у пациентов с НАЖБП выявляют более высокие титры антител (IgG) к ряду кишечных бактерий, в частности, *Escherichia coli* HAI16, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium thermophilum* и *Klebsiella oxytoca*.

У пациентов с НАЖБП чаще, чем у здоровых лиц, отмечается повышенная проницаемость кишечной стенки, при этом риск ее формирования увеличивается в 30 раз и более на стадии НАСГ. Проницаемость кишечного эпителиального барьера ассоциирована с уровнем липополисахаридсвязывающего белка, гиперпродукция которого характерна для пациентов с НАЖБП [1].

У людей с ожирением чаще развивается синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. Клеточные стенки грамотрицательных бактерий содержат липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин, который может активировать каскад воспаления через 4-зависимые и TLR4-независимые пути toll-подобного рецептора. Это приводит к повышенной активности генов для некоторых цитокинов — TNF и IL-6, индуцибельной синтазы оксида азота, NF-κB, ингибитора NF-κB. Данные медиаторы воспаления вызывают ИР. У лиц с НАЖБП повышены кишечная проницаемость и уровень сывороточного эндотоксина, что приводит к бактериальной транслокации и эндотоксемии. В нормальных условиях эта эндотоксемия быстро «очищается» ретикуло-эндотелиальной системой печени. Однако на фоне патологии печени или при длительном воздействии ЛПС, которые являются гепатотоксинами, в органе запускается каскад морфологических и функциональных изменений, вызывая острый воспалительный ответ и увеличение количества полиморфно-ядерных клеток,

выделяющих реактивные кислородные метаболиты, протеазы и другие ферменты, с прогрессирующим повреждением печени и формированием НАСГ.

В печени имеется большое количество клеток врожденной иммунной системы. Эти клетки могут распознавать экзогенные молекулы, которые несут специфические патогенассоциированные молекулярные паттерны, и эндогенные вещества с ассоциированными с опасностью молекулярными паттернами через их рецепторы распознавания паттернов, в том числе TLR и нуклеотидсвязывающие белковые рецепторы, содержащие домен олигомеризации. Взаимодействие этих рецепторов с бактериальными продуктами приводит к активации нескольких путей воспаления, включая воспалительные процессы, которые, в свою очередь, активируют каспазу-1, расщепляющую про-IL-1 β и про-IL-18 в провоспалительные цитокины.

Повышенное поступление эндотоксинов кишечных бактерий в портальную систему вызывает активацию клеток Купфера, которые индуцируют выработку TGF- β и последующую активацию звездчатых клеток, приводя к формированию фиброза печени. Кроме того, будучи основными прекурсорами миофибробластов, звездчатые клетки также являются преобладающими мишенями, через которые TLR4-лиганды способствуют фиброгенезу. Звездчатые клетки могут также играть важную роль в создании воспалительного каскада в печени, связанного с эндотоксемией. TLR4 активирует не только клетки Купфера, но и звездчатые клетки; в то время как клетки Купфера участвуют в фиброгенезе посредством продуцирования провоспалительных и профиброгенных медиаторов, звездчатые клетки, как указано, являются основным источником внеклеточной матрицы в фиброзном процессе. Активированные звездчатые клетки очень чувствительны к ЛПС через TLR4-зависимый путь.

Под влиянием генетических (полиморфизмы адипонутрина, белка – переносчика эфиров холестерина, SREBF-2) и пищевых факторов (холестерин, фруктоза), а также нарушений передачи инсулинового сигнала формируется ключевое патогенетическое звено НАЖБП – ИР. Последняя способствует как липолизу, так и липогенезу, обуславливающим перегрузку печени свободными жирными кислотами. Последствиями этой перегрузки являются инициация дополнительной «печеночной» ИР, стресс эндоплазматического ретикулума, активация NF- κ B, жировая дистрофия гепатоцитов и окисление свободных жирных кислот, ведущее к гиперпродукции АФК. Стресс эндоплазматического ретикулума усиливает синтез

триглицеридов, способствует апоптозу гепатоцитов и активирует JNK и макрофаги. NF- κ B стимулирует продукцию TNF, блокирующего инсулиновые рецепторы и нарушающего продукцию адипонектина. Цитокиновые сигналы макрофагов, АФК и изменение соотношения адипонектин/лептин в пользу последнего ведут к активации звездчатых клеток печени и гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса, т.е. фиброгенезу (рис. 4).

В настоящее время, несмотря на прогресс в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, существуют сложности в выборе оптимального препарата для лечения пациентов с данным заболеванием. Причина, в первую очередь, заключается в том, что это мультифакторное заболевание, а пациент с НАЖБП – это пациент с коморбидной патологией. Этиология НАЖБП сложна, связана с множеством факторов, а клинические проявления и особенности прогрессирования на разных стадиях заболевания и у разных пациентов не совпадают, что увеличивает сложность лечения.

Важной составляющей патогенетического лечения при НАЖБП является предупреждение прогрессирования заболевания от простого стеатоза до фиброза, поэтому предпочтение отдается препаратам природного происхождения с выраженными антифибротическими свойствами. Гепаризин® – единственный гепатопротектор с доказанным прямым антифибротическим и антиканцерогенным действием, который позиционируется как средство для патогенетической терапии при НАЖБП.

Гепаризин® имеет две формы выпуска: ампулы для внутривенного введения и капсулы для перорального применения. Недавно компания «Валартин Фарма» представила Гепаризин® в капсулах с повышенной в 2 раза концентрацией ингредиентов – Гепаризин форте. Он содержит 50 мг глицирризина, 50 мг глицина и 50 мг метионина. Такая дозировка способствует повышению пациентами комплаенса, так как суточная доза будет достигнута при приеме 3 капсул в день (против 6 капсул в день при применении препарата Гепаризин®). Гепаризин форте принимают по 1 капсуле 3 раза в день, длительность курса подбирают индивидуально, минимальный курс – 1 мес.

Прямое антифибротическое действие глицирризина основано на снижении концентрации TNF и TGF- β 1 (цитокинов, приводящих к индукции фиброгенеза), подавлении активации звездчатых клеток, угнетении избыточного синтеза коллагена I и III типа, активации коллагеназы (MMPs), что приводит к деградации избыточных отложений коллагена

в экстрацеллюлярном матриксе, ингибированию каспазы-3, -8, снижению процессов апоптоза гепатоцитов [6]. Супрессивное воздействие препарата Гепаризин® на TNF и каспазу-3 обуславливает его противовоспалительный и гепатопротекторный эффект.

Антивирусное действие глицирризина заключается в ингибировании вирусной репликации и регуляции иммунных реакций. Механизмом действия глицирризина при лечении вирусного гепатита С является дозозависимое ингибирование первичных частиц вируса, а также подавление экспрессии и функции основного ядерного белка, который оказывает провоспалительное и цитопатическое действие на гепатоциты.

Глициррин способен усиливать некоторые иммунные функции, такие как продукция интерферонов и активность натуральных киллеров, а также модулировать реакции роста лимфоцитов путем повышения выработки IL-2 (активация врожденного иммунитета).

Аминокислота глицин, входящая в состав препарата Гепаризин®, способствует снижению окислительного стресса, уменьшает воспаление и повреждение гепатоцитов свободными радикалами за счет увеличения синтеза глутатиона, нейтрализует токсическое воздействие этанола на организм, участвует в детоксикации аммиака, хелатообразовании, оказывает антиастеническое, антифибротическое, иммуномодулирующее, антиапоптотическое, энергосберегающее, противовирусное действие, препятствует возникновению побочных эффектов при длительном применении глицирризина.

Цистеин/метионин – серосодержащие аминокислоты, выступающие в роли антиоксиданта и детоксиканта (SH-группы инактивируют свободные радикалы), являются предшественниками глутатиона и метионина, оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, детоксикационное, липотропное действие [6, 7]. Предотвращают возникновение побочных эффектов при длительном применении глицирризина.

Глициррин (главный компонент препарата Гепаризин®) представляет собой соединение калиевой и кальциевой соли глицирризиновой кислоты, которое является тритерпеновым гликозидом, образованным одной молекулой глицирретовой кислоты и двумя молекулами глюконовой кислоты. Наличие агликана (глицирретовой кислоты), по своей структуре сходного с глюкокортикоидами, обуславливает гормоноподобное действие глицирризина.

Противовоспалительное действие препарата связано с псевдокортикостероидным (гормоноподобным) эффектом: глициррин ингибирует 11- β -оксистероиддегидрогеназу, которая превращает глюкокортикоид кортизол в его неактивную форму кортизон, что приводит к увеличению концентрации эндогенного кортизола в крови и одновременной активации минералокортикоидных рецепторов.

Гепаризин® является синергистом синтетических глюкокортикоидных препаратов за счет блокирования расщепляющих их ферментов, угнетает провоспалительные цитокины: TNF, IL-6, NF- κ B в макрофагах, стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов (IL-2, -10, -12), селективно блокирует фосфолипазу А – метаболический фермент синтеза арахидоновой кислоты, в связи с чем блокируется образование простагландинов, лейкотриенов и других факторов воспаления.

Гепаризин® может ослаблять воспалительные реакции и модулировать врожденный иммунный ответ. В зависимости от исходного состояния иммунной системы реализуются два пути действия препарата – либо иммуностимуляция, либо иммуносупрессия. Иммунорегулирующее

действие препарата Гепаризин® обусловлено регуляцией активации Т-лимфоцитов, индукцией интерферона- γ , активацией натуральных киллеров, дифференциацией Т-лимфоцитов тимуса.

Tingting Yan и соавт. (2018) показали, что глициррин посредством восстановления гомеостаза желчных кислот и ингибирования воспалительного повреждения может быть терапевтической опцией для лечения пациентов с НАСГ. По данным этих авторов, глициррин значительно ослабил экспрессию мРНК фиброгенетического гена, включая TGF- β 1, тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2, коллагена 1 и 2 и матриксных металлопротеиназ 2 и 9. Эти результаты свидетельствуют, что введение глицирризина способствует значительному уменьшению фиброгенеза печени, связанного с НАСГ [23].

Европейская исследовательская группа SNMC (M.P. Manns, H. Wedemeyer, A. Singer et al., 2012) сообщила о проведении III фазы исследования, направленного на подтверждение эффективности и безопасности применения глицирризина у пациентов, которым раньше не проводили терапию на основе интерферона + рибавирина, с оценкой биохимических и гистологических эффектов через 52 недели. Исследование было проведено в 73 центрах 11 европейских стран. После рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого сравнения глицирризина, вводимого внутривенно 5 или 3 раза в неделю, и плацебо 5 раз в неделю в течение 12 недель 379 пациентам, последовало рандомизированное открытое сравнение. Глициррин применяли внутривенно 5 и 3 раза в неделю в течение 40 недель. Первичными конечными точками были: доля пациентов со снижением уровня аланинаминотрансферазы $\geq 50\%$ после 12 недель двойной слепой фазы и доля пациентов с уменьшением некровоспаления через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. Доля пациентов с уменьшением некровоспаления через 52 недели при введении глицирризина 5 раз в неделю составила 44,9%, 3 раза в неделю – 46,0% соответственно. Глициррин обеспечивал значительно более высокое снижение уровня аланинаминотрансферазы по сравнению с плацебо через 12 недель терапии, уменьшение некровоспаления и фиброза после 52-недельного лечения. Авторы отмечали хорошую переносимость глицирризина [18].

Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что препарат SNMC (глициррин + глицин + цистеин) значительно улучшает функцию печени у пациентов с циррозом печени: 252 пациента с циррозом печени получали SNMC по 2 капсулы 3-4 раза в день в течение 3 месяцев. У 80 (32%) пациентов выявлена нормализация биохимических показателей, у 167 (66%) – улучшение показателей в 2 раза и более, у 5 (2%) эффект не достигнут. Общая эффективность терапии составила 98% (Yue Sihong, 1998) [26].

Гепаризин® является полным аналогом японского препарата SNMC. Гепаризин® способствует уменьшению выраженности стеатоза, липотоксичности и фиброза печени; оказывает метаболический эффект, обеспечивая нормализацию липидного спектра, снижает ИР, что дает основание считать его патогенетическим средством с доказанным антифибротическими свойствами для лечения пациентов с НАЖБП.

Собственные наблюдения у больных с алкогольным фиброзом печени и НАЖБП также подтверждают антифибротическое, противовоспалительное действие препарата Гепаризин® [6-8].

Список литературы
находится в редакции.

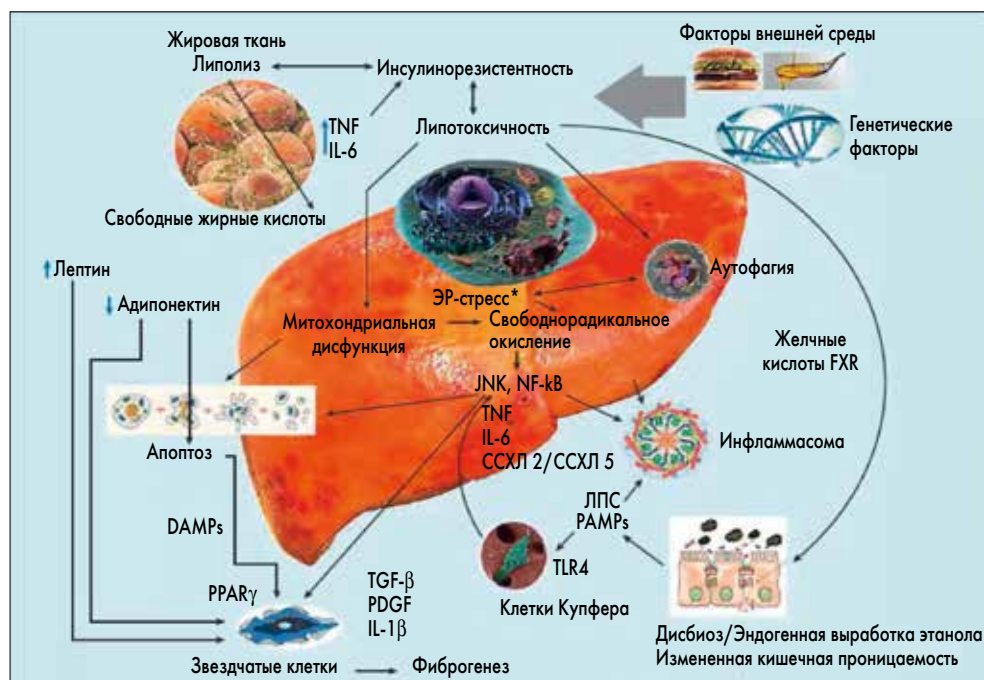


Рис. 4. Схема патогенеза НАЖБП (по J.P. Arab et al., 2018)

* Стресс эндоплазматического ретикулума.

XXI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України: знакова подія для вітчизняної медицини



Н.В. Харченко

4-5 квітня 2019 року в м. Києві за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика та Української гастроентерологічної асоціації відбувся науковий симпозіум з міжнародною участю XXI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань». Цієї знакової події для вітчизняної медицини з нетерпінням чекають фахівці з усіх куточків України, адже участь у Національній школі гастроентерологів, гепатологів України уже стала традицією для українських лікарів, науковців, котрі прагнуть отримати нові знання. Приємно відзначити, що цього року зацікавленість медиків науковим заходом перевершила усі сподівання: усього було зареєстровано понад 1200 учасників симпозіуму. Переповнені аудиторії, цікаві доповіді, активне обговорення авторитетними спікерами питань із залу – атмосфера симпозіуму сприяла продуктивній роботі та підвищенню рівня знань українських лікарів.



Лише той лікар може назвати себе професіоналом, котрий ніколи не припиняє вчитися. Саме з цією метою і створювалася Національна школа гастроентерологів, гепатологів України. Неможливо переоцінити важливість наукового заходу для лікарів, адже лише актуальна інформація, яка ґрунтується на даних доказової медицини, є по-справжньому цінною.

Програма XXI Національної школи гастроентерологів, гепатологів України була дуже насиченою. Доповіді охоплювали питання діагностики, лікування та профілактики захворювань

стравоходу, шлунка, кишечника, підшлункової залози, печінки. Спікери поділилися актуальною інформацією щодо термінології, діагностичних критеріїв окремих нозологій, котрими користуються у всьому світі. Учасники конференції отримали унікальну можливість відвідати секції «Ендоскопічні методи дослідження» та «Академія здорового харчування».

Про основні напрями роботи XXI Національної школи гастроентерологів, гепатологів України та актуальні питання, які були розглянуті у рамках програмних секцій, в ексклюзивному інтерв'ю нашому

виданню розповіла науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко.

Шановна Наталіє В'ячеславівно, щороку Національна школа гастроентерологів, гепатологів України об'єднує провідних вітчизняних фахівців у галузі гастроентерології, гепатології, дієтології та інших суміжних

дисциплін, а також авторитетних науковців із зарубіжжя. Розкажіть, будь ласка, про що цього року розповідали запрошені спікери? Які питання сучасної гастроентерології є найбільш актуальними сьогодні?

— Одним із основних напрямів, що обговорювалися на XXI Національній школі гастроентерологів, гепатологів України, стала профілактична гастроентерологія та дієтологія. Були представлені цікаві доповіді як про первинну, так і про вторинну профілактику низки захворювань. Увага спікерів також була зосереджена на новітніх консенсусах щодо лікування органів



ЕКСПЕРТИ ПРО ЗАХІД



Сергій Михайлович Ткач, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

— Національна школа гастроентерологів, гепатологів України протягом тривалого часу є найпопулярнішим фаховим науковим заходом, який відвідує велика кількість лікарів з усієї України. У рамках симпозіуму завжди розглядаються найактуальніші проблеми сучасної гастроентерології. Слід відзначити, що учасники заходу мають змогу не лише ознайомитися із пізнавальними доповідями в аспекті інновацій, а й закріпити свої знання завдяки лекціям і майстер-класам, на яких розглядають базові принципи гастроентерологічних дисциплін.

Національна школа гастроентерологів, гепатологів України позиціонується як осередок найновішої інформації. Протягом двох днів інтенсивної роботи лікарі мають можливість помітно підвищити свій професійний рівень, що позитивно відобразиться на якості надання медичної допомоги в Україні.



Ірина Гордіївна Палій, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

— Національна школа гастроентерологів, гепатологів України – це авторитетний науковий захід, що дає реальну можливість вітчизняним лікарям, інтернам, молодим вченим отримати актуальну сучасну інформацію у галузях гастроентерології, гепатології, дієтології, ендоскопії, покращити свій професійний рівень, що сприятиме поліпшенню надання медичної допомоги в Україні.

Провідні українські вчені представили доповіді, які стосувалися діагностики, лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту. Слід зазначити, що в умовах сьогодення патологія травної системи демонструє тенденцію до зростання, це зумовлює актуальність порушених питань. Я пишаюся тим, що мені випала нагода стати учасницею цієї події та зробити свій внесок у навчання та професійне вдосконалення українських лікарів.



травлення, особливостях ведення пацієнтів із коморбідною патологією, прогресивних інформативних методах діагностики, які дозволяють лікарю отримати всю необхідну інформацію для оптимізації терапевтичної стратегії.

Цього року на XXI Національну школу гастроентерологів, гепатологів України приїхали понад 1200 слухачів зі всієї України. Для нас дуже приємно, що вітчизняні фахівці виявляють неабияку зацікавленість науковим заходом і прагнуть отримати нові знання. Ми підтримуємо високий професійний рівень заходу, намагаємося бути самостійними та не залежати від жодних комерційних організацій. Адже нам довіряють лікарі зі всієї України! Ми бережемо довіру кожного українського лікаря, даючи йому лише актуальну інформацію.

? **Національна школа гастроентерологів, гепатологів користується великим авторитетом серед знаних науковців і досвідчених лікарів. Яка основна мета проведення заходу такого масштабу?**

— Основна мета проведення Національної школи гастроентерологів, гепатологів України — це підвищення рівня знань. Сьогодні українська система охорони здоров'я переживає нелегкі часи — період реформування. Незважаючи на низку труднощів, лікарю необхідно дбати як про здоров'я свого пацієнта, так і про особисте майбутнє. Для цього важливо постійно підвищувати рівень знань, які дозволять підвищити якість надання медичної допомоги хворим. Професійна підготовка фахівця є його захистом від невдач, лікарських помилок.

? **Неможливо не відзначити, що Ви завжди відстоюєте позицію правильного збалансованого харчування як прояв поваги до свого організму. Окрема секція у рамках Національної школи гастроентерологів, гепатологів отримала назву «Академія здорового харчування». Які питання були порушені на секції, зокрема, яким проблемам дієтології були присвячені Ваші доповіді?**

— У рамках «Академії здорового харчування» доповідачі розкрили основні аспекти профілактичної дієтології, а саме — значення харчування у первинній і вторинній профілактиці різних захворювань. Зокрема, моя лекція — майстер-клас була присвячена ролі харчування в профілактиці онкологічної патології, професор Г.А. Анохіна

виступила із цікавими лекціями про клінічні ознаки та шляхи корекції прихованого голоду, ентеротипи кишкової мікробіоти та їх вплив на харчування.

Приємно відзначити, що кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО імені П.Л. Шупика є осередком класичної школи дієтології, де мають змогу отримати унікальні знання лікарі з будь-якого куточка України.

? **Які проблеми та перспективи сучасних гастроентерології, гепатології та дієтології в Україні?**

— Реформи, які сьогодні впроваджуються в українській медицині, викликають неоднозначні думки у медичних працівників. Наприклад, виникає низка питань: яке місце займе гастроентеролог в оновленій системі, яким чином буде організована гастроентерологічна служба в Україні? Важливо розуміти, що сімейний лікар не може бути фахівцем високого рівня у всіх галузях медицини. І це не є проблемою саме цієї спеціальності, оскільки людині не під силу досконало володіти великим переліком умінь. Захворювань органів травлення дуже багато. Щороку кількість пацієнтів із ураженнями травної системи невідомо зростає, що пов'язано з несприятливою екологічною ситуацією, малорухливим способом життя, поганим харчуванням, зловживанням алкогольними напоями, неправильним застосуванням лікарських засобів тощо. Такі хворі потребують кваліфікованої високоспеціалізованої допомоги. На жаль, місце гастроентеролога у сучасній системі охорони здоров'я залишається під питанням. Тому ми сподіваємося, що найближчим часом у цій невизначеності кристалізується істина.

? **Які поради Ви дали б молодому лікарю, досвідченому гастроентерологу та амбітному інтерну для покращення якості надання медичної допомоги їхнім пацієнтам?**

— Справжній лікар вчиться упродовж всього свого життя. Якщо лікар припиняє цей процес, він не просто зупиняється, а робить крок назад. Медицина — це динамічна наука, яка постійно розвивається. Тому сучасному лікарю необхідно постійно вдосконалювати свої знання та навички, любити справу, якій він присвятив своє життя, людей, яких він лікує, та бути оптимістом.

Підготувала Ілона Цюпа



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 нирково-замісної 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 фізіотерії 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 проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**

Адреса для листів:

вул. Генерала Шаповала, 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 і розповсюдження .. (044) 364-40-28

Газету віддруковано: «ТОВ «ЕССОР-С»
вул. Гайдара, 27, м. Київ, 01033.
Підписано до друку 29.05.2019 р.
Замовлення № 0000115.

Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

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

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

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

Життя
змінлося,
завдяки
ЕНТИВІО®



**Неспецифічний виразковий коліт
та хвороба Крона:**

**Перший препарат для біологічної
терапії, що селективно блокує
запалення в кишечнику^{1,2}**

Торговельна назва: Ентивіо®. **Діюча речовина:** ведолізумаб — 300 мг. **Лікарська форма:** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A33. **Показання.** Лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α). Лікування активного перебігу хвороби Крона помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Активний перебіг тяжких інфекцій, таких як туберкульоз, сепсис, цитомегаловірус, лістеріоз та опортуністичні інфекції, зокрема прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»). **Побічні реакції.** Найбільш часті небажані реакції ($\geq 1/10$): назофарингіт, головний біль, артралгія. Часті небажані реакції ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхіт, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт, парестезія, гіпертензія,

орофарингеальний біль, закладеність носа, кашель, аноректальний абсцес, анальна тріщина, нудота, диспепсія, запор, здуття живота, метеоризм, геморої, висип, свербіж, екзема, еритема, нічна пітливість, акне, спазми м'язів, біль у спині, м'язова слабкість, втома, біль у кінцівках, гіпертермія. **Особливості застосування.** Ведолізумаб слід застосовувати у медичних установах, забезпечених обладнанням для надання невідкладної медичної допомоги у разі виникнення гострих реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію. **Фармакологічні властивості.** Ведолізумаб є кишечно-селективним імуносупресивним біологічним препаратом. Ведолізумаб представляє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з інтегрином $\alpha 4 \beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах класу Т-хелперів, які мають афінитет до тканин кишечника. Зв'язуючись з $\alpha 4 \beta 7$ цих лімфоцитів, ведолізумаб інгібує їх адгезію до адгезивних молекул адресину слизової оболонки кишечника 1 (MAdCAM-1). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П.** №UA/15405/01/01. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. Делфарм Новара С.р.л., Італія/Delpharm Novara S.r.l., Italy. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтич-

них працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів 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) 390-09-09.

1. Feagan B. Safety and Positioning of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology & Hepatology – 2018. – Vol 14(4). – P. 244 - 246. 2. Shahidi N. et al. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis // Therapeutic advances in gastroenterology – 2016 – Vol. 9(3). – P. 330-338..

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



ЕССО 2019: що нового у вивченні запальних захворювань кишечника?

Конгрес Європейської організації з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту (ЕССО) – ключовий міжнародний форум, який щорічно збирає фахівців, що спеціалізуються у цій галузі, з усіх регіонів світу. Цьогорічний, 14-й, конгрес ЕССО відбувся 6-9 березня в столиці Данії – мальовничому місті Копенгаген. За даними організаторів, цього року участь у його роботі взяли понад 8000 делегатів. Такий безпрецедентний масштаб заходу зумовлений насамперед тим, що він надає вченим і клініцистам справді унікальну можливість отримати доступ до останньої наукової інформації в галузі гастроентерології, колопроктології, гепатології, ендоскопії та абдомінальної хірургії, яка тим чи іншим чином стосується ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Цього року у фокусі підвищеної уваги конгресу був розгляд тих досліджень, які чинять реальний вплив на клінічну практику та надають можливість зробити якісний прорив у персоналізованому лікуванні пацієнтів із ЗЗК. Численні сесії були присвячені оптимальним підходам до ведення дорослих і педіатричних пацієнтів із ЗЗК, сучасним можливостям хірургічного лікування та інноваціям у фармакотерапії. Пропонуємо до уваги читачів огляд деяких доповідей, представлених у рамках конгресу ЕССО.

Аналіз клініко-економічної ефективності лікування ЗЗК у проспективній європейській популяційній початковій когорті: чи здатна біологічна терапія скоротити витрати?

J. Burisch та співавт.

Дотепер, незважаючи на вступ в еру біологічної терапії ЗЗК, в Європі не проводили проспективного довготривалого аналізу витрат на медичне обслуговування пацієнтів із цими захворюваннями. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб виконати аналіз вартості лікування в пан'європейській початковій когорті пацієнтів із ЗЗК, тривалість подальшого спостереження за якою становила 5 років.

Когорта Ері-IBD – популяційна початкова когорта пацієнтів із ЗЗК, яким цей діагноз був встановлений у 2010 р. лікарями з 31 центру 20 країн Європи. Збір даних виконували проспективно. Лікування призначали пацієнтам згідно з рішенням гастроентерологів, які їх лікували. Отримані під час цього дослідження дані про вартість медичного обслуговування пацієнтів із ЗЗК були представлені авторами як середня сума витрат (євро/пацієнто-рік).

Загалом когорта Ері-IBD включала 1362 пацієнти із ЗЗК: 1104 пацієнти із країн Західної Європи та 258 пацієнтів із країн Східної Європи. З них 52% хворих мали виразковий коліт (ВК), 37% – хворобу Крона (ХК), а 11% – некласифіковане ЗЗК. Середні загальні витрати на конкретний пацієнто-рік (ПР) та інформація про частку коштів, витрачених на різні діагностичні та лікувальні процедури у пацієнтів із ХК та ВК, наведені в таблицях 1 та 2. Як у Східній, так і в Західній Європі загальні щорічні витрати були найвищими протягом 1-го пацієнто-року (ПР1), а згодом вони зменшувалися (табл. 1). Витрати на біологічну терапію зростали в цей час як у Західній (ПР1 – 338, ПР2 – 410, ПР3 – 440, ПР4 – 504 та ПР5 – 516 євро), так і в Східній Європі (ПР1 – 31, ПР2 – 233, ПР3 – 355, ПР4 – 308 та ПР5 – 292 євро). В обох регіонах це відбувалося паралельно зі стійким зменшенням витрат на небіологічне лікування, госпіталізацію та хірургічні втручання. Шляхом регресивного аналізу було виявлено, що у пацієнтів із тяжчим фенотипом захворювання (рис. 1), а також у пацієнтів віком ≥40 років мали місце вищі витрати на лікування. Загальні

Таблиця 1. Середні загальні витрати (у євро на пацієнта), а також частка коштів, використаних на різні категорії прямих витрат у пацієнтів з ХК					
	ПР1	ПР2	ПР3	ПР4	ПР5
Загальні витрати (євро)	5579	1820	1714	1907	1669
Біологічна терапія (%)	11	46	51	48	55
Інші лікарські препарати, призначені з метою лікування ЗЗК (%)	5	13	11	11	12
Госпіталізація (%)	20	14	11	11	6
Діагностичні процедури (%)	34	17	11	12	10
Оперативне втручання (%)	30	9	16	18	17

Таблиця 2. Середні загальні витрати (у євро на пацієнта), а також частка коштів, використаних на різні категорії прямих витрат у пацієнтів з ВК					
	ПР1	ПР2	ПР3	ПР4	ПР5
Загальні витрати (євро)	3612	1421	810	983	674
Біологічна терапія (%)	2	7	20	19	25
Інші лікарські препарати, призначені з метою лікування ЗЗК (%)	15	23	29	21	26
Госпіталізація (%)	35	29	21	33	17
Діагностичні процедури (%)	38	20	20	19	19
Оперативне лікування (%)	10	21	10	8	13

витрати на біологічну терапію, виражені як відсоток від загальних витрат у цілому, варіювали залежно від вікової групи: у пацієнтів віком ≥40 років вони становили 29%, 41-60 років – 21% та ≥61 року – 11%.

Таким чином, у цій популяційній початковій когорті невідібраних пацієнтів із ЗЗК загальні прямі витрати на медичне обслуговування зменшувалися протягом 5-річного періоду подальшого спостереження паралельно з помітним збільшенням витрат на біологічні препарати (особливо у пацієнтів з ХК) і зменшенням витрат на стандартне медикаментозне лікування, оперативні втручання та госпіталізації. Незважаючи на високу вартість біологічних препаратів, наведені дані вказують, що застосування цих засобів забезпечує економічний ефект скорочення витрат.

Досягнення ендоскопічної та глибокої ремісії через 1 рік лікування запобігає прогресуванню ранньої хвороби Крона: довгострокові дані дослідження CALM

C. Yzet та співавт.

Мета дослідження CALM полягала в описі тривалого впливу, що чинить досягнення ендоскопічної та глибокої ремісії на перебіг ХК у пацієнтів, лікування яких проводили в умовах суворого контролю з боку лікарів. Авторами були проаналізовані дані медичних карток пацієнтів щодо перебігу захворювання в період подальшого спостереження після завершення ними участі у дослідженні CALM. Стратифікація пацієнтів проводилася залежно від результатів лікування, досягнутих через 1 рік участі у дослідженні CALM: клінічна ремісія (індекс активності ХК – CDAI<150), ендоскопічна ремісія (ендоскопічний індекс тяжкості ХК – CDEIS<4 при відсутності глибоких виразок) та глибока ремісія (CDAI<150, CDEIS<4 при відсутності глибоких виразок слизової оболонки та відсутності застосування кортикостероїдів протягом ≥8 тижнів). Первинна комбінована кінцева точка включала основні небажані події, які відображали прогресування ХК: утворення нової внутрішньої фістули/абсцесу, стриктури, періанальної фістули/абсцесу, госпіталізація з приводу ХК та оперативне втручання з приводу ХК на момент завершення дослідження CALM. Для порівняння комбінованих показників частоти цих явищ у пацієнтів, які досягли ремісії через 1 рік та не досягли її, використовували метод Каплана – Мейєра та метод регресії Кокса.

Авторами повідомлялися показники скоригованого відносного ризику (сВР) та 95% довірчого інтервалу (ДІ), які контролювалися для групи рандомізації та вихідних змінних і вважалися достовірними при p<0,2.

Загалом у цей аналіз було включено 122 пацієнти, медіана віку яких становила 29 років (міжквартильний розмах – МКР – 22,5-37,0), а медіана тривалості

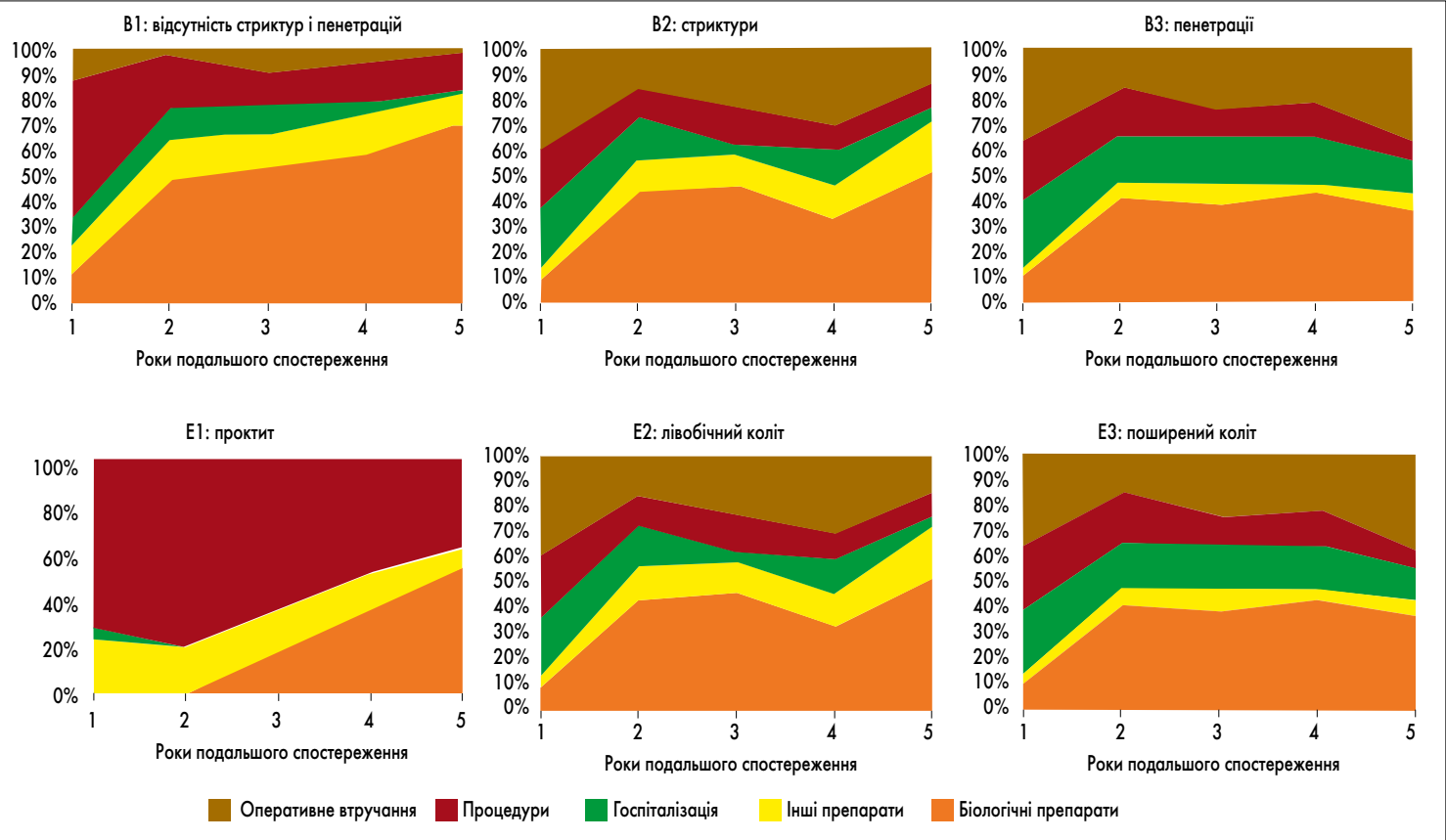


Рис. 1. Розподіл витрат залежно від фенотипу захворювання

Продовження на стор. 10.



European
Crohn's and Colitis
Organisation

ECCO 2019

ЩО НОВОГО У ВИВЧЕННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ?

Продовження. Початок на стор. 9.

захворювання — 0,2 року (МКР 0,1-0,8). Медіана часу подальшого спостереження з моменту завершення участі у дослідженні CALM становила 3,02 року (діапазон 0,05-6,26 року). У групу суворого лікарського контролю було рандомізовано 52% пацієнтів. Не відзначалося достовірної різниці у початкових характеристиках пацієнтів з наявністю даних у період подальшого спостереження та пацієнтів, які вибули з нього, за винятком трохи вищого показника CDEIS у пацієнтів, які вибули з подальшого спостереження (14,6 порівняно з 12,9; $p=0,04$). Під час періоду подальшого спостереження у 34 (27,9%) пацієнтів відзначали певні небажані події. У пацієнтів у стані клінічної ремісії через 1 рік не спостерігалось достовірно нижчої частоти досягнення комбінованої кінцевої точки (логрангове значення $p=0,15$). Пацієнти у стані ендоскопічної та глибокої ремісії на момент завершення дослідження CALM мали достовірно меншу ймовірність виникнення значних небажаних подій з плином часу (рис. 2 та 3). Після корекції за такими факторами, як вік пацієнта, тривалість захворювання, попереднє оперативне втручання, попередня наявність стриктур і група рандомізації, ендоскопічна ремісія (сВР 0,44; 95% ДІ 0,20-0,96; $p=0,038$) і глибока ремісія (сВР 0,25; 95% ДІ 0,09-0,72; $p=0,01$) виявились достовірно асоційовані з нижчим ризиком виникнення значних небажаних явищ.

Таким чином, пацієнти з ХК на ранній стадії, які досягають ендоскопічної або глибокої ремісії через 1 рік інтенсивного лікування під суворим контролем з боку лікаря, мають нижчу ймовірність прогресування захворювання протягом періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 3 роки.

VARITY: подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження з подвійним маскуванням з оцінки ефективності та безпеки ведоліумабу порівняно з адаліумабом у пацієнтів з активним виразковим колітом

S. Schreiber та співавт.

Незважаючи на розширення спектра нових можливих варіантів лікування 33К, досі в жодному клінічному дослідженні

не проводили прямого порівняння двох біологічних препаратів. Автори цього дослідження вперше виконали пряме порівняльне дослідження з вивчення ефективності та безпеки ведоліумабу (VDZ) та адаліумабу (ADA) при їх застосуванні протягом 52 тижнів у дорослих із помірним та тяжким ступенем активності ВК. Це було подвійне сліпе багатоцентрове дослідження з подвійним маскуванням та активним контролем, до якого були включені пацієнти з помірним і тяжким активним ВК (оцінка за шкалою Мейо від 6 до 12 балів, оцінка за її ендоскопічною субшкалою ≥ 2 бали), у яких виявилася неефективною інша традиційна терапія (NCT02497469; EudraCT 2015-000939-33). Попереднє застосування антагоніста фактора некрозу пухлини (ФНП) мало місце у 25% пацієнтів цієї популяції. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання активних внутрішньовенних (в/в) інфузій VDZ (300 мг)/підшкірних (п/ш) ін'єкцій плацебо або в/в інфузій плацебо/активних п/ш ін'єкцій ADA (160/80/40 мг). Дозування кожного лікарського засобу відповідало стандартам і схваленим режимам індукції ремісії та підтримувальної терапії. У жодній групі не дозволялося підвищувати дозу препаратів. Як первинну кінцеву точку розглядали клінічну ремісію, визначену як загальний показник оцінки за шкалою Мейо ≤ 2 бали за відсутності оцінки >1 бал за жодною із субшкал на 52-му тижні лікування.

Загалом 769 пацієнтів були рандомізовані в групи VDZ ($n=383$) або ADA ($n=386$) в 330 центрах 37 країн. Всі вони отримали як мінімум одну дозу досліджуваного препарату. Через 52 тижні на фоні застосування VDZ були продемонстровані достовірно вищі показники частоти досягнення клінічної ремісії (первинна кінцева точка) та загоєння слизової оболонки. Загальна частота досягнення клінічної ремісії на 52-му тижні дослідження становила 31,3% ($n=120/383$) в групі VDZ та 22,5% ($n=87/386$) в групі ADA ($P=0,0061$). Загоєння слизової оболонки (оцінка за ендоскопічною субшкалою шкали Мейо ≤ 1 бал) на 52-му тижні вдалося досягти у 39,7% ($n=152/383$) пацієнтів, що отримували лікування VDZ, та у 27,7% ($n=107/386$) пацієнтів, яким вводили ADA

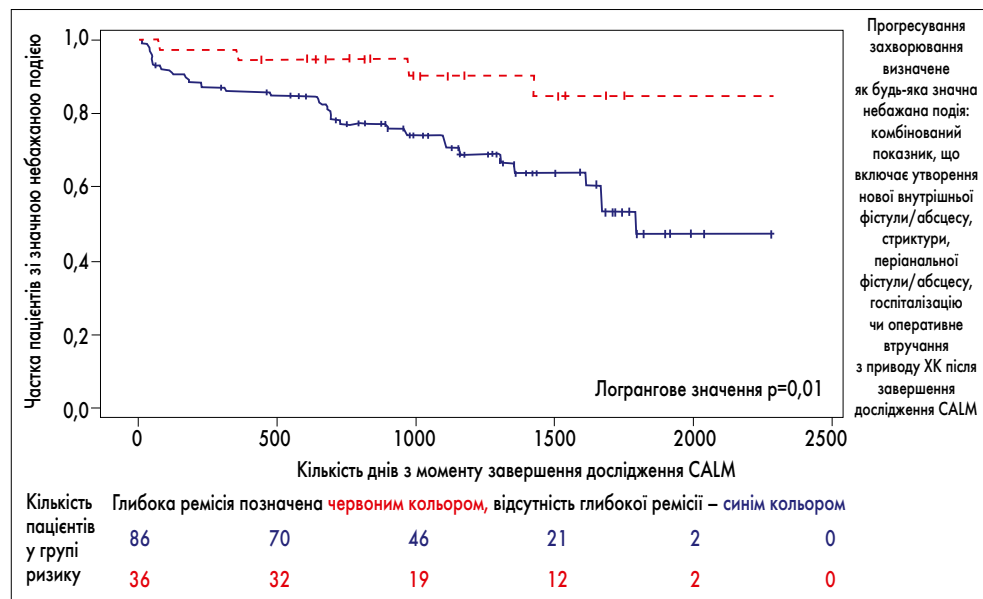


Рис. 3. Оцінки прогресування ХК за методом Каплана – Мейєра, які ґрунтуються на даних про глибоку ремісію через 1 рік

($P=0,0005$). За частотою досягнення безстероїдної ремісії на 52-му тижні виявлено кількісну, проте недостовірну різницю на користь ADA. Небажані явища загалом виникли у 62,7 та 69,2% пацієнтів, які отримували лікування VDZ та ADA відповідно. Серйозні небажані явища зафіксовано в 11,0 та 13,7% пацієнтів, які лікувались VDZ та ADA відповідно. Частота інфекцій, скоригована за тривалістю впливу препарату, становила 33,5 та 43,5% у пацієнтів, які отримували лікування VDZ та ADA відповідно; в кожній групі лише незначна кількість інфекцій була розцінена як серйозна.

Таким чином, VARSITY – перше дослідження, в якому було проведено пряме порівняння двох біологічних препаратів при 33К. VDZ був більш ефективний, ніж ADA у досягненні клінічної ремісії та ендоскопічного загоєння слизової оболонки на 52-му тижні, у той час як обидва препарати (VDZ та ADA) виявились загалом безпечними та добре переносилися пацієнтами з помірним і тяжким активним ВК.

Дослідження функції зовнішнього дихання у пацієнтів із безсимптомними 33К: попередні результати одноцентрового когортного дослідження M. Fragaki та співавт.

Легенева дисфункція у пацієнтів із 33К часто недооцінюється. Мета цього дослідження полягала у вивченні легеневої функції у пацієнтів із 33К та виявленні можливих факторів ризику її порушення.

У попередньо проінформованих пацієнтів із 33К віком <60 років, які перебували під наглядом у нашому центрі та підписали згоду на участь у дослідженні, вивчали функцію зовнішнього дихання (ДФЗД) під час одного з регулярних моніторингових візитів. Було виконано вимірювання форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), форсованого об'єму видиху за 1 секунду та максимального напіввидихуваного потоку (МНВП 75/25). Критеріями виключення були гостре або хронічне респіраторне захворювання, а також наявність діагностованого позакишкового ураження легень, спричиненого 33К.

На даний момент у дослідження вже включені 64 пацієнти з 33К (53,1% – чоловіки; 62,5% – з ХК; середній вік на момент встановлення діагнозу 33К 35,5 року, стандартне відхилення $\pm 12,7$; медіана тривалості 33К – 7,2 міс (МКР 3,3-12,0),

39,1% – особи з позакишковими проявами). Сімнадцять (26,5%) пацієнтів ніколи не курили, у той час як інші були активними (42,2%) або колишніми (31,3%) курцями. У 24 (37,5%) пацієнтів, включаючи 6 із 17 (35,3%) осіб, які ніколи не курили, були виявлені відхилення результатів ДФЗД від норми (у 14 з 24 чоловіків, у 16 з 24 пацієнтів із ХК); у 7 (29,1%) пацієнтів було констатовано порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом, у 7 (29,1%) – за обструктивним типом (у 57,1% легка та у 42,9% помірна стадія хронічного обструктивного захворювання легень згідно з консенсусом GOLD) та у 10 (41,7%) – захворювання дрібних дихальних шляхів. Примітно, що про апендектомію в анамнезі частіше повідомлялося в осіб з аномальними результатами ДФЗД, які ніколи не курили, ніж в осіб без таких змін легеневої функції ($p=0,04$). 33К було активним на початку у 4 з 24 пацієнтів, а позакишкові прояви захворювання були наявні у 10 з 24 пацієнтів. Антагоністи ФНП призначали 11 з 24 пацієнтів. Не було виявлено будь-якої асоціації аномальних результатів ДФЗД зі статтю, видом захворювання або локалізацією уражень, перебігом чи активністю захворювання, тонзилектомією, типом терапії 33К (монотерапія або комбінована терапія) та наявністю анемії.

Таким чином, більш ніж у 1/3 включених у дослідження пацієнтів із 33К загалом та з числа осіб, які ніколи не курили, зокрема, було продемонстровано відхилення від норми результатів ДФЗД при амбулаторному візиті за відсутності будь-яких симптомів, ознак чи анамнезу респіраторних захворювань. Апендектомія була асоційована з відхиленням від норми результатів ДФЗД у осіб, які ніколи не курили. Можливо, це свідчить про імунний дефект, що впливає на розвиток нез'ясованої первинної або вторинної пульмопатії на фоні наявності 33К. Сьогодні отримані дані слід інтерпретувати з обережністю та дочекатися результатів досліджень у більшій когорті.

Проспективне когортне дослідження з виявлення факторів, асоційованих із затримкою встановлення діагнозу у пацієнтів із 33К

G. Walker та співавт.

У попередніх міжнародних когортних дослідженнях було ідентифіковано низку

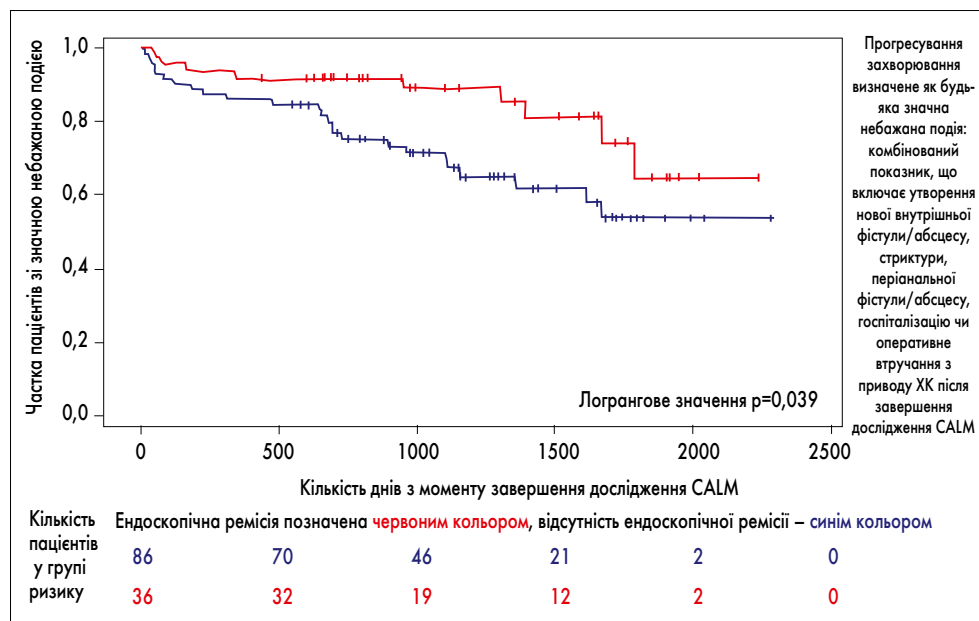


Рис. 2. Оцінки прогресування ХК за методом Каплана – Мейєра, які ґрунтуються на даних про ендоскопічну ремісію через 1 рік

факторів, асоційованих із затримкою встановлення діагнозу у пацієнтів із ЗЗК: до них належить ХК, захворювання із локалізацією уражень у клубовій кишці та вік пацієнта <40 років. Крім того, затримка направлення пацієнта із закладу первинної ланки охорони здоров'я до закладів вторинного рівня надання медичної допомоги була визнана значущим фактором, що сприяє відтермінуванню встановлення остаточної діагнозу. Вивченню факторів, які впливають на затримку встановлення діагнозу у Великій Британії (країні, де система охорони здоров'я характеризується вільним доступом пацієнтів до будь-якого медичного закладу), було присвячене проспективне обсерваційне когортне дослідження за участю 163 пацієнтів віком 18-46 років, які вперше звернулися до лікаря загальної практики зі скаргами на гастроінтестинальні симптоми з січня 2014 по грудень 2017 р. Пацієнти віком старше 46 років були виключені з дослідження через підвищений ризик розвитку колоректального раку в міру збільшення віку. Цей вік є верхньою пороговою межею, що рекомендована для застосування аналізу рівня фекального кальпротектину при обстеженні з приводу припущення наявності ЗЗК. Окрім початкових демографічних даних основним критерієм оцінки результату в цьому дослідженні був загальний час, що знадобився для встановлення діагнозу. Він включав час від появи симптомів до візиту до лікаря загальної практики (затримка з боку пацієнта), час від огляду пацієнта лікарем загальної практики до його направлення у спеціалізований медичний заклад (затримка на первинній ланці) та час

від моменту направлення до встановлення остаточної діагнозу (затримка на вторинному рівні).

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що медіана часу до встановлення діагнозу становила 6,7 міс (МКР 3,3-14,1), при цьому не спостерігалось достовірної різниці в часі, який знадобився для встановлення діагнозу, при різних підтипах ЗЗК (ХК – 9,8 міс, МКР 5,5-18,5; некласифіковане ЗЗК – 7,0 міс, МКР 4,5-8,5; ВК – 5,2 міс, МКР 2,9-12,3; $p=0,555$). Медіана часу, через який пацієнти зверталися до лікаря загальної практики, становила 3,0 міс (МКР 1,4-6,0); медіана часу, через який лікар загальної практики направив пацієнта до гастроентеролога – 0,6 міс (МКР 0,2-1,7); а медіана часу від виданого лікарем загальної практики направлення до встановлення діагнозу – 1,5 міс (МКР 0,8-2,5). При проведенні багатофакторного аналізу ректальна кровотеча (ВР 0,33; 95% ДІ 0,15-0,71; $p=0,0046$) та біль у животі (ВР 2,49; 95% ДІ 1,13-5,89; $p=0,029$) були негативно та позитивно асоційовані з реєстрацією показника витраченого часу у верхньому квартилі домену затримки з боку пацієнта. Видане лікарем загальної практики екстрене направлення (ВР 0,14; 95% ДІ 0,05-0,36; $p<0,001$) та огляд хірурга (ВР 5,61; 95% ДІ 2,29-14,38; $p<0,001$) характеризувалися відповідно негативною та позитивною асоціацією з перебуванням цього показника в верхньому квартилі затримки зі встановленням діагнозу на вторинному рівні надання медичної допомоги.

Переклала з англ. **Олена Зотова**

UA/EYV/0519/0027



КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Андрій Едуардович Дорофєєв,
доктор медичних наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Сьогодні одним з ефективних методів лікування ЗЗК, як ВК, так і ХК, є біологічна терапія. Водночас вибір імунобіологічного препарату досить складний і має здійснюватися лікарем-гастроентерологом. У представлених публікаціях міститься порівняльна характеристика ефективності та безпечності застосування у хворих на ВК двох імунобіологічних препаратів, присутніх на фармацевтичному ринку України, – ведолізумабу й адаліумабу.

Дослідники продемонстрували, що використання ведолізумабу давало змогу швидше досягти як клінічної, так і ендоскопічної ремісії у пацієнтів з ВК.

Особливий інтерес становлять результати тривалого спостереження за пацієнтами із ЗЗК, яким проводили різні види базисної терапії. Одним із завдань групи дослідників було не лише оцінити ефективність терапії із застосуванням базисних протизапальних препаратів, а й проаналізувати економічну складову – витрати на загальну терапію таких пацієнтів, включаючи госпіталізацію та хірургічні операції при розвитку ускладнень. Дослідницька робота тривала 5 років. Було встановлено, що незважаючи на порівняно високу вартість біологічної терапії, у хворих, які приймали імунобіологічні препарати, загальні витрати на лікування протягом періоду спостереження були менші, ніж у пацієнтів, котрим була призначена стандартна базисна терапія. Це було пов'язано з тим, що при використанні імунобіологічних засобів у багатьох пацієнтів із ЗЗК досягалася глибока стабільна ремісія захворювання, тоді як у хворих, яким проводили стандартну базисну терапію, стабільна ремісія спостерігалася значно рідше, а її тривалість була коротшою. Крім того, у цих пацієнтів частіше розвивалися ускладнення, через які хворі потребували госпіталізації та іноді – хірургічного втручання.

Привертає увагу дослідження з оцінювання досягнення ендоскопічної та глибокої ремісії у пацієнтів з ХК після 1 року інтенсивної терапії. Ця робота є актуальною для України у зв'язку з реформуванням медичної галузі, оскільки дуже важливо використовувати міжнародний досвід лікування пацієнтів з ХК. Дослідники продемонстрували, що у пацієнтів з ХК глибока ремісія досягається при ретельному спостереженні лікаря-фахівця (в Україні – гастроентеролога або колопроктолога). Саме контроль прогресування ХК й індивідуальний підбір терапії є одними з основних чинників, що зумовлюють успішність лікування таких пацієнтів.

В осіб із ЗЗК нерідко розвиваються позакишкові прояви. При цих захворюваннях можуть уражатися будь-які органи та системи, зокрема й легені, але найчастіше – шкіра, суглоби, печінка. Ураження легень при ЗЗК вивчені недостатньо, тому представлено дослідження М. Fragaki та співавторів, викликає особливий інтерес. Автори продемонстрували, що у кожного третього пацієнта із ЗЗК наявні елементи дисфункції легень, при цьому у частини хворих спостерігається бронхообструкція, яка може призводити до розвитку хронічної обструктивної хвороби легень.

В Україні та світі встановлення діагнозу ЗЗК часто викликає певні труднощі, особливо у разі первинної діагностики. Тому аналіз британськими вченими чинників, що призводять до затримки встановлення основного діагнозу ЗЗК, вважаю особливо важливим. В Україні, як і в Великій Британії, у разі появи скарг пацієнт звертається до сімейного лікаря, і саме цей фахівець має своєчасно припустити наявність ЗЗК і направити хворого на обстеження до гастроентеролога або хірурга для встановлення остаточної діагнозу. В умовах медичної реформи в Україні одним із важливих чинників мінімізації часу діагностування ЗЗК є інформування та навчання сімейного лікаря.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштово відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
 тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29);**
 поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2,
 електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
 e-mail: **podpiska@health-ua.com**
 ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
 у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн,
 на півріччя – 170 грн

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

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн
 на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Діабетологія, тиреологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн
 на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
 Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн
 на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
 Вартість передплати на рік – 510 грн,
 на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн,
 на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн,
 на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 340 грн,
 на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік
 Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
 Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29);** e-mail: **podpiska@health-ua.com**
 ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
 Відділ передплати: **+380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com**

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

Холестатичне пошкодження печінки: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення

Рання діагностика та лікування хронічних захворювань печінки має вирішальне значення для запобігання розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Результати біохімічних досліджень допомагають лікарям виявити пошкодження печінки, можуть вказувати на причину та прогноз перебігу вказаних захворювань. Основними варіантами, що найчастіше спостерігаються при оцінюванні лабораторних аналізів у разі гепатобіліарних захворювань, є сукупність маркерів гепатоцелюлярного (паренхіматозного) та холестатичного пошкодження. Особливості проявів гепатоцелюлярного пошкодження за лабораторними показниками було розглянуто в попередньому числі тематичного випуску (№ 1 (51), лютий 2019 р.); не менш вагоме значення мають холестатичні стани. З'ясування наявності холестази при оцінюванні печінкових проб є другим етапом діагностичного пошуку при захворюваннях печінки.

Під холестазом розуміють патологічні зміни утворення жовчі та/або її виведення з печінки біліарним трактом у кишечник. Зазвичай виділяють внутрішньопечінковий і позапечінковий холестаз. Найбільш поширеними етіологічними факторами позапечінкового холестази є камені та пухлини магістральних позапечінкових або головних, найбільших, внутрішньопечінкових проток, що створюють механічні перешкоди на шляху транспорту жовчі. Лікування такого холестази потребує хірургічного втручання. У цій статті ми розглянемо внутрішньопечінковий холестаз, який може супроводжувати будь-який патологічний процес у печінці, що локалізований від синусоїдальної мембрани гепатоцита печінкової часточки до дуоденального сосочка дванадцятипалої кишки. Відповідно до цього внутрішньопечінковий холестаз поділяють на гепатоцелюлярний (розвивається внаслідок дисфункції гепатоцитів) і холангіоцелюлярний (через дисфункцію епітелію жовчних каналів і проток різних калібрів). Холестаз вважають хронічним, якщо він триває понад 6 міс. За певний час холестази формується біліарний цироз, дрібновузловий за морфологічною структурою.

Ранніми біохімічними маркерами внутрішньопечінкового холестази, навіть у пацієнтів без клінічних симптомів, є збільшення рівня лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутамілтранспептидази (ГГТ) у сироватці крові, на пізніших стадіях виникають прояви кон'югованої гіпербілірубінемії [1]. Слід пам'ятати, що при цьому показники активності печінкових ферментів не є ранніми ознаками, їх зміни реєструють у разі уповільнення пасажу жовчі не менше ніж на 20%. Вважають, що діагностику захворювання печінки слід здійснювати у разі перевищення верхньої межі норми у сироватці крові рівнем ЛФ у понад 1,5 та рівнем ГГТ — у понад 3 норми.

Термін «лужна фосфатаза» позначає низку ферментів, оптимальний рН активності яких в умовах *in vitro* становить близько 10. За хімічними властивостями фосфатази відщеплюють залишок фосфорної кислоти від її органічних ефірних сполук. Активують ЛФ іони двовалентних металів (магнію, кобальту, марганцю), тоді як аніони фосфатів та оксалатів інгібують усі форми ферменту [2]. Рівень ЛФ, що визначають у сироватці крові, залежить від віку людини. Активність ЛФ вища у дітей, особливо в перші 2 роки життя, та підлітків у період активного росту. Внаслідок фізіологічної активності остеобластів рівень ЛФ у підлітків може бути у 3 рази вищим, ніж у здорових дорослих. Серед дорослих вміст ЛФ трохи вищий у чоловіків, ніж у жінок. Після 60 років у чоловіків і жінок активність ЛФ однакова, але підвищена порівняно з такою в осіб молодого віку. Пік підвищення рівня ЛФ припадає на вік від 40 до 65 років, особливо у жінок. Рівень ЛФ у здорової 65-річної жінки більше ніж на 50% вищий, ніж у 30-річної.

Характеристика лужної фосфатази як маркера холестази:

- період напіввиведення 1-7 днів;
- нормальний діапазон становить 25-124 ОД/л у чоловіків і 25-100 ОД/л у жінок;
- локалізація в печінці — переважно на каналікулярній мембрані гепатоцитів;
- наявність ізоферментів переважно в кістках, нирках, кишечнику, плаценті;
- підвищений рівень при механічній жовтяниці, холестазі у разі первинних холестатичних захворювань печінки та її злоякісних новоутворень, незначне збільшення при гепатиті чи цирозі неоструктурного характеру.

Загалом налічується 11 ізоферментів ЛФ. У сироватці крові дорослих активність ЛФ зумовлена переважно її печінковим ізоферментом. Як правило, рівень ЛФ підвищується внаслідок погіршення транспорту жовчі протоками незалежно від місця виникнення, оскільки фермент виводиться

з печінки із жовчю. Це відбувається за наявності майже незначних змін транспорту жовчі та нормального рівня сироваткового білірубину. Значне підвищення активності ферменту характерне для механічної жовтяниці або часткової чи інтермітуючої обструкції біліарного тракту. Помітне підвищення активності ЛФ спостерігається при первинних холестатичних захворюваннях печінки (первинний біліарний або склерозуючий холангіт, аутоімунний гепатит, захворювання печінки генетичного генезу), гепатитах, спричинених прийомом лікарських засобів чи впливом гепатотоксичних речовин, та злоякісних новоутворень (метастатичні та первинні карциноми печінки). Частота підвищення рівня ЛФ при гепатоцелюлярній карциномі становить від 54 до 100%. Найбільш імовірно, тимі механізмами, що відіграють роль у виникненні цього явища, є супутній обструктивний компонент і надлишкова продукція ЛФ.

На противагу цьому при пошкодженні паренхіми печінки (гепатит, цироз) іншими чинниками активність ЛФ сироватки крові є порівняно невисокою. Концентрація ферменту підвищується зі зростанням показників гепатоцелюлярного ураження (рівнем печінкових трансфераз) [3]. Ізольоване підвищення рівня ферменту (коли інші результати печінкових тестів у межах норми) часто відзначають при грануломатозних захворюваннях печінки: туберкульозі, саркоїдозі, грибкових ураженнях, а також при вогнищевих ураженнях печінки, таких як абсцес чи пухлина.

Необхідно бути дуже уважним при оцінюванні ізольованого підвищення рівня ЛФ, оскільки воно може бути зовсім не пов'язане з захворюванням печінки. Відомо, що ЛФ міститься майже в усіх тканинах людського організму, тому патологічні процеси окремих локалізацій можуть супроводжуватися підвищенням активності ферменту. Найвищу концентрацію ЛФ поза печінкою визначають у кістках, де фермент бере участь у фосфорно-кальцієвому обміні. Крім природних змін, про що було вказано вище при обговоренні динаміки значень ЛФ залежно від віку людини, вміст ферменту в крові відображає низку патологічних змін кісток. Так, збільшення активності ЛФ супроводжує рахіт, кісткові зміни, пов'язані з гіперпаратиреозом, хворобу Педжета, остеогенну саркому, метастази раку в кістках, мієлому хвороби, лімфогрануломатоз із ураженням кісток тощо. Швидко зростання рівня ЛФ при моніторингу може вказувати на малінізацію ураженої кістки.

За рівнем активності ЛФ у крові доцільно контролювати терапію вітаміном D при гіпокальціємії: нормалізація активності ЛФ є сигналом до припинення лікування. Остеопороз, в основі якого лежить первинне зменшення маси матриксу кісткової тканини (втрата кальцію при цьому вторинна), супроводжується нормальним рівнем загальної ЛФ у крові або незначним його підвищенням, погано корелює з параметрами кісткоутворення. Однак ЛФ служить чутливим маркером прискореного метаболізму кісток під час менопаузи.

Ізоферменти ЛФ у високих концентраціях також наявні в кишечнику та нирках, в плаценті у вагітних і молочній залозі під час лактації. Вважають, що кишковий ізофермент ЛФ у сироватці крові виявляється у 25% дорослих осіб. Враховують, що у пацієнтів із групами крові 0 і В рівень ЛФ у сироватці може зростати через підвищення її рівня в кишечнику внаслідок вживання жирної їжі. Повідомлялося також про випадки сімейної доброякісної гіперфосфатаземії за рахунок підвищення рівня кишкової ЛФ [4]. Зростання концентрації ЛФ може спостерігатися у пацієнтів із цукровим діабетом. Високий рівень ЛФ реєструють при хронічній нирковій недостатності та раку нирки. У жінок, що приймають протизаплідні препарати з комбінацією естрогенів і прогестерону, може розвинутися холестатична жовтяниця з підвищенням рівня ЛФ. Ферментна активність сироватки крові може подвоюватися в пізні терміни нормальної вагітності, в основному за рахунок плацентарної фосфатази. Дуже високий рівень ЛФ як наслідок пошкодження плаценти

спостерігається у жінок з преєклампсією. Низька активність цього ферменту у вагітних свідчить про недостатню сформованість плаценти.

Установлено, що продукувати ЛФ можуть пухлини різної локалізації. Без залучення у процес печінки ізольований підвищений рівень ЛФ може спостерігатися при бронхогенному раку, лімфомі Ходжкіна, раку передміхурової залози, шийки матки тощо. Зниження активності ферменту відзначають при гіпотиреозі, цинзі, вираженій анемії, квашіоркорі, гіпофосфатемії.

У низці випадків за наявності клінічних ознак холестази активність ЛФ сироватки крові може бути у межах норми або навіть знижена, що пов'язано з відсутністю кофакторів цього ферменту (цинку, магнію, вітаміну B₁₂).

Для підтвердження ураження печінки у клінічній практиці доцільно одночасно з ЛФ визначати рівень ГГТ, оскільки цей показник характеризується вищою чутливістю до ураження печінки. ГГТ каталізує перехід глутамілової групи від γ -глутамілпептидів до α -амінокислот та інших пептидів. Фермент має два компоненти: слабкорозчинний низькомолекулярний, що міститься у цитоплазмі, та високомолекулярний, зв'язаний з мембранами мікросомальної фракції гепатоцитів і мембранами епітеліальних клітин, що вистилають дрібні жовчні каналі. Особливості локалізації ГГТ визначають її чутливість до різних типів інтоксикацій, зокрема алкогольної та медикаментозної, а також до коливань тиску у жовчних протоках. Активність ГГТ не підвищується при фізіологічній вагітності, проте в нормі у новонароджених вона в 6-7 разів вища, ніж у дорослих. Її рівень поступово знижується і досягає «дорослого» між 5-м і 7-м місяцями життя. Природна висока активність притаманна ферменту в печінці, підшлунковій залозі, нирках. ГГТ виявляється також у головному мозку, серці, селезінці, тканині яєчок. Тому підвищення рівня ГГТ може відбуватися на тлі широкого спектра патологічних процесів, зокрема при гострому панкреатиті, інфаркті міокарда, нирковій недостатності, хронічній обструктивній хворобі легень, цукровому діабеті. Висока концентрація ГГТ спостерігається у разі введення низки лікарських засобів, включаючи фенітоїн і барбітурати.

Характеристика γ -глутамілтранспептидази як маркера холестази:

- період напіврозпаду 3-7 днів;
- нормальний діапазон становить <55 ОД/л у чоловіків і <35 ОД/л у жінок;
- локалізація в печінці — мембрани гепатоцитів і холангіоцитів;
- висока активність у печінці, підшлунковій залозі, нирках;
- підвищений рівень при холестазі, токсичних пошкодженнях печінки, злоякісних новоутвореннях.

Крім того, фермент служить індикатором росту пухлини в печінці, нирках, яєчниках, передміхуровій залозі, оскільки його рівень може відображати фази ремісії та рецидив онкологічного захворювання. Індукція ГГТ спостерігається в пухлинах з підвищеним рівнем внутрішньоклітинного глутатіону. Дослідження на моделях гепатокарциногенезу показують, що експресія ГГТ у вогнищах передпухлинної трансформації гепатоцитів забезпечує вибіркового перевагу для клітин під час росту пухлини за допомогою агентів, що виснажують внутрішньоклітинний глутатіон. Експресія ГГТ у пухлинах дозволяє клітинам підтримувати підвищений рівень внутрішньоклітинного глутатіону та швидко поповнювати вміст глутатіону під час лікування прооксидантними протираковими препаратами. У клінічній практиці експресія ГГТ у пухлинах корелює зі стійкістю до медикаментозної терапії. Інгібітори ГГТ блокують доступ цистеїну з позаклітинного простору до ГГТ-позитивних пухлин. Одночасно вони інгібують активність ГГТ у нирках, що призводить до екскреції глутатіону з сечею та швидкого зниження рівня цистеїну в крові. Це зумовлює виснаження



М.Б. Щербиніна



В.М. Гладун

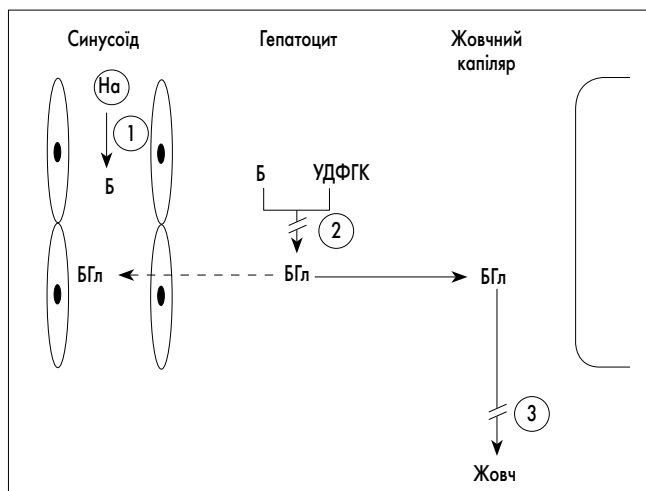


Рис. Схема обміну білірубину (Б) та білірубін-глюкуроніду (БГл) між кров'ю, гепатоцитами та жовчними капілярами та його порушення при різних типах жовтяниці: 1 – гемолітична жовтяниця – збільшене розщеплення гемоглобіну; 2 – паренхіматозна та ферментативна жовтяниця – порушення кон'югації білірубину з уридиндифосфоглюкуроною кислотою (УДФГК); 3 – обтураційна жовтяниця – порушення нормального відтоку жовчі [8]

внутрішньоклітинного глутатіону як у ГГТ-позитивних, так і в ГГТ-негативних пухлинах [5].

Визначення активності окремих ізоформ ГГТ дало можливість значно розширити діагностичні можливості тесту в розпізнаванні алкогольного ураження печінки. У здорових осіб та за відсутності високого ступеня стеатозу печінки переважає активність форми, що притаманна дорослим (L), коефіцієнт F/L – 0,3. При алкогольному жировому гепатозі, гострому алкогольному гепатиті на перший план виступає форма, що є характерною для зародків (F). На відміну від інших печінкових ферментів, продукція ГГТ стимулюється алкоголем, її активність при вживанні алкоголю може підвищуватися й без пошкодження печінки. Тому тест застосовують для виявлення осіб групи раннього ризику розвитку алкоголізму та для контролю лікування алкоголізму. Про підтвердження зловживання алкоголем можна говорити у разі зростання вмісту ГГТ при співвідношенні рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ) й аланінаміно-трансферази (АЛТ) більше ніж 2:1. Через 10 діб після припинення вживання алкоголю активність ферменту знижується на 50% та досягає норми протягом 1 міс.

Отже, ГГТ є чутливим маркером гепатобіліарних захворювань. Однак його застосування обмежується низькою специфічністю. Тому за сучасними рекомендаціями [6] підвищення рівня ГГТ на тлі нормальних показників інших

біохімічних печінкових тестів, у тому числі ЛФ, не має бути причиною проведення додаткових досліджень для виявлення захворювань печінки.

Поряд з активністю ГГТ при гепатобіліарних захворюваннях з холестазом підвищуються також рівні інших ферментів, а саме лейцинамінопептидази (ЛАП) та 5'-нуклеотидази (5'-НТ) [7]. Хоча визначення рівня цих ферментів не знайшло свого місця у повсякденній клінічній практиці, деяка інформація щодо них дає змогу глибше зрозуміти біохімічні процеси в печінці. Так, ЛАП є протеолітичним ферментом, що гідролізує амінокислоти, насамперед лейцин. ЛАП містять всі тканини, проте найбільше – печінка, де він локалізується у холангіоцитах. Особливістю ЛАП є його специфічність при холестазі. Підвищення рівня ферменту понад 450 ОД властиве позапечінковій обструкції.

5'-НТ належить до групи фосфатаз, проте не прирівнюється до ЛФ. 5'-НТ каталізує гідроліз нуклеотидів (наприклад, аденозин-5'-фосфат) шляхом вивільнення неорганічного фосфату з 5'-позиції; їх дія обмежена мембранами печінкових клітин. Для 5'-НТ характерні низький рівень у дитячому віці, поступове зростання в підлітковий період і стала концентрація після 50 років. Підвищення рівня 5'-НТ протягом останнього триместру вагітності є варіантом норми у деяких жінок. Активність цього ферменту зростає при гепатобіліарних ураженнях, але не при кістковій патології. Тому його визначення є більш інформативним порівняно з ЛФ щодо з'ясування стану печінки. Цей показник корисний для ранньої діагностики холестазу без жовтяниці.

Холестаз асоціюється ще з одним лабораторним показником – рівнем загального білірубину. Білірубін утворюється у результаті розпаду еритроцитів і переважно циркулює в некон'югованій формі (рис.). Він тісно пов'язаний з альбуміном. Некон'югований білірубін не виводиться з організму з сечею. Внаслідок кон'югації білірубину уридин-5-дифосфат-глюкуронілтрансферазою утворюється його водорозчинна форма – кон'югований білірубін, що дозволяє транспортувати білірубін із жовчю. У товстій кишці він перетворюється бактеріями на уробіліноген, який згодом виводиться з організму з сечею та калом. Відсутність уробіліногену в калі надає йому характерного глинистого вигляду і світлого кольору. Некон'югований (вільний, або непрямий) білірубін становить близько 70% від загального білірубину в сироватці крові. Підвищення вмісту кон'югованого (прямого) білірубину вказує на наявність гепатоцелюлярної дисфункції або холестазу.

Гіпербілірубінемію за рахунок некон'югованої форми не можна пояснити наявністю гепатоцелюлярного пошкодження. Підвищення рівня кон'югованого білірубину характерне для гепатоцелюлярних і холестатичних розладів з обструкцією жовчних проток. Рівень кон'югованого

білірубину сироватки крові протягом перших 3 тижнів при цих станах коливається, зберігаючи тенденцію до підвищення. При усуненні холестазу вміст білірубину знижується поступово, що пов'язане з утворенням у сироватці крові біліальбуміну (дельта-білірубину, білірубину, ковалентно зв'язаного з альбуміном). Саме при холестатичних станах кон'югований білірубін на 60-90% може складатися з цієї форми білірубину. Вміст дельта-білірубину пояснює тривалу наявність жовтяниці у пацієнтів після перенесеного гепатиту або механічної жовтяниці у разі відновлення прохідності жовчних шляхів, оскільки його розпад безпосередньо пов'язаний із періодом напіврозпаду альбуміну, який становить 14-21 день [7]. Водночас рівень дельта-білірубину не підвищується при некон'югованій гіпербілірубінемії.

До лабораторних ознак холестазу також належать підвищення в сироватці крові рівня всіх компонентів жовчі, насамперед жовчних кислот (>1,5 норми) та ліпідів крові – холестерину (>1,5 норми), тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності. Можливе підвищення рівня міді в крові, в периферичній крові – поява мішенеподібних еритроцитів (внаслідок накопичення холестерину в мембранах і збільшення площі поверхні клітин). У термінальній стадії ураження печінки рівень холестерину може знижуватися. Зазвичай реєструють підвищений рівень трансаміназ, але, як правило, нижчий, ніж маркерів холестазу, і тільки при швидко прогресуючому холестазі (особливо при позапечінковому обструктивному синдромі) рівень АЛТ і АСТ різко збільшується, що вказує на залучення в ці процеси гепатоцитів.

Отже, діагностика холестатичних станів печінки викликає певні труднощі в повсякденній клінічній практиці. Проте визначення аномальних рівнів маркерів холестазу – ЛФ, ГГТ, загального білірубину та його фракцій – допомагає обрати наступні етапи діагностичного пошуку.

Література

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology. 2009; 51: 237-267.
2. Roberts W.M. Variations in the phosphatase activity of the blood in disease. Br. J. Exp. Pathol. 1930; 11: 90-95.
3. Vroon D.H. Alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase. In: H.K. Walker, W.D. Hall, J.W. Hurst (eds). Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Butterworths. Boston, 1990.
4. Matsushita M., Komoda T. Relationship between the effects of a high-fat meal and blood group in determination of alkaline phosphatase activity. Rinsho Byori. 2011; 59: 923-929.
5. Hanigan M.H. Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance. Adv. Cancer Res. 2014; 122: 103-141.
6. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am. J. Gastroenterol advance online publication. 20 Dec 2016; 1-18. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
7. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin. Chem. 2000; 46: 2027-2049.
8. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 510 с.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медицинської газети «Здоров'я
України»: загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Возможности адеметионина в лечении хронических болезней печени

Хронические болезни печени – это серьезная проблема современности, решение которой требует внедрения новейших терапевтических стратегий в медицинскую практику. Возрастающая распространенность болезней печени наряду со скудной клинической картиной, высокой частотой коморбидного течения, быстрым прогрессированием и риском развития тяжелых осложнений являются настоящим вызовом для врача. Поэтому обсуждение данной проблемы в рамках научных мероприятий всегда вызывает большой интерес.



В рамках XXI Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Коморбидная патология в гастроэнтерологии. Состояние проблемы. Пути решения. Профилактическая гастроэнтерология и диетология. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний», которая состоялась 4–5 апреля в г. Киеве, доклад «Перспективные пути взаимодействия гастроэнтеролога и кардиолога в ведении коморбидных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» представил директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

— Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это мультидисциплинарная проблема, которая давно вышла за пределы исключительно гепатологии и гастроэнтерологии. Подтверждение этому – высокая частота коморбидности и поражения других органов и систем, развитие желчнокаменной болезни, сахарного диабета 2 типа, заболеваний почек, депрессии и наиболее часто – метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Условно можно выделить 3 типа коморбидного течения болезней печени и ССЗ (F. Redwan, 2009):

- патология печени, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы (кардиогенный ишемический гепатит, застойная гепатопатия, сосудистые мальформации печени);
- патология сердца, сформировавшаяся на фоне заболеваний печени (цирротический экссудативный перикардит, цирротическая кардиомиопатия, систолическая сердечная недостаточность);
- заболевания, протекающие с одновременным поражением сердца и печени (МС, аутоиммунные заболевания, алкогольная интоксикация).

НАЖБП повышает риск смерти от связанных с патологией печени и сердечно-сосудистой системы причин на 57% (C.D. Vugne, 2015). Сегодня доступны результаты многих клинических исследований, которые подтверждают роль НАЖБП как фактора риска ССЗ и общей смертности. Доказано, что НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития фатальных и нефатальных ССЗ, независимо от возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), курения, наличия МС или сахарного диабета (G. Targher et al., 2007). Риск смерти от ССЗ и заболевания печени у пациентов с НАЖБП выше (M. Ekstedt et al., 2014), поэтому всем им необходимо выполнить комплексное обследование сердечно-сосудистой системы, и наоборот – у больных кардиологического профиля следует оценивать функцию печени. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) за 2016 г. отмечено, что скрининговые исследования сердечно-сосудистой системы обязательны у всех пациентов с НАЖБП, потому что кардиоваскулярные осложнения обуславливают прогноз для больного (уровень рекомендации 1А).

Часто врачи и научные эксперты характеризуют НАЖБП как «сателлитное» проявление МС. Наличие у пациента МС повышает частоту развития ССЗ в 3 раза (B. Isomaa et al., 2001) и НАЖБП в 4–11 раз (M. Hamaduchi et al., 2005). Частота НАЖБП у пациентов с МС составляет 43–64% (A.J. McCulloough, 2006).

Важная роль в механизме развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с НАЖБП принадлежит висцеральному жиру, который часто ошибочно воспринимают как интактную ткань. Согласно результатам недавнего исследования, наличие большого количества висцеральной жировой ткани и воспаления в ней инициируют патологический процесс, первой и ключевой мишенью которого становится печень как источник проатерогенных факторов. При неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) отмечается системное выделение воспалительных и гемостатических компонентов, медиаторов оксидативного стресса, он также способствует возникновению инсулинорезистентности

и атерогенной дислипидемии. В этом же исследовании было установлено, что у больных с НАЖБП увеличивается толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Следует отметить, что уровень воспалительных и прокоагулянтных маркеров (высокочувствительного С-реактивного протеина, активатора ингибитора плазминогена, адипонектина, фибриногена) и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии коррелируют со степенью фиброза печени (G. Targher et al., 2010).

Коморбидное течение НАЖБП и ССЗ находится в центре внимания ученых со всего мира. Так, установлено, что у пациентов с НАЖБП и ишемической болезнью сердца уровни фактора некроза опухоли, высокочувствительного С-реактивного протеина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, а также ИМТ выше, чем у лиц только с ишемической болезнью сердца (B. Wang et al., 2019).

Ввиду недостаточности знаний о механизмах клеточного повреждения при НАЖБП специфическая терапия при этом заболевании пока не разработана. Для лечения пациентов с НАЖБП используют гепатотропные препараты, которые позволяют улучшить клинико-лабораторную картину. Сегодня доказано, что применение адеметионина (Гептрал®) при НАЖБП с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) способствует статистически достоверному снижению уровня общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, АЛТ и аспартатаминотрансферазы, а также улучшению клинической картины, купированию внутрипеченочного холестаза у взрослых (M. Virucalpattigopalratnam et al., 2013; M. Ouwens et al., 2015; M. Noureddin et al., 2015; А.Ю. Барановский и соавт., 2010).

Хронические заболевания печени сопровождаются снижением уровня глутатиона в печени. Применение адеметионина (Гептрал®) существенно повышает концентрацию глутатиона, за счет чего приостанавливается один из механизмов повреждения печени – оксидативный стресс. В рамках 50-го Международного конгресса EASL (22–26 апреля 2015 г.) J.M. Mato и соавт. представили результаты экспериментального исследования по оценке эффективности терапии адеметионином. Установлено, что применение адеметионина (Гептрал®) при НАСГ с ВПХ способствует улучшению гистологической картины печени, β-окисления жирных кислот и снижения липогенеза, что приводит к снижению содержания триглицеридов в печени, нормализации уровня АЛТ, восстановлению метаболизма желчных кислот.

Таким образом, к основным эффектам адеметионина (Гептрал®) относятся: активация синтеза эндогенного антиоксиданта (глутатиона) и липопротеинов очень низкой плотности, которые участвуют в выведении триглицеридов из печени, что способствует снижению степени стеатоза, положительно влияет на гистологическую картину печени.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (г. Киев) Игорь Анатольевич Зайцев рассказал об усталости при хронических заболеваниях печени.

— В большинстве случаев хронические заболевания печени характеризуются бессимптомным или малосимптомным течением. По нашим данным, у 38% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) нет никаких жалоб, у 18% больных выявляют гепатомегалию без субъективных жалоб и у 44% – наличие жалоб в комбинации с гепатомегалией. Хронические заболевания печени существенно влияют на качество жизни пациентов, что проявляется ухудшением как физического, так и психического компонентов здоровья. Особое внимание следует уделить такому симптому, как усталость, которая возникает более чем у половины больных с патологией печени.

Выраженность усталости не всегда коррелирует с тяжестью заболевания печени. Так, функциональные нарушения у пациентов с алкогольной болезнью печени и НАЖБП выражены в большей степени, чем у больных с первичным билиарным циррозом. Установлено также, что у значительной части пациентов функциональные нарушения не имеют отношения к развитию цирроза, а улучшение функции печени не всегда ведет к улучшению самочувствия (J.L. Newton et al., 2012).

Таким образом, усталость может быть единственным симптомом поражения печени, выраженность которого не коррелирует с тяжестью болезни. Важно различать бытовую и патологическую усталость. Для последней характерна связь с соматической патологией, отсутствие зависимости от физической и/или интеллектуальной нагрузки. Она не проходит после отдыха, а ее выраженность нарастает со временем, препятствуя выполнению рутинной работы. Обычно патологическая усталость не разрешается в течение 6 мес и более. В патогенезе «печеночной» усталости выделяют два звена: центральное и периферическое. Центральным компонентом связан с угнетением выработки нейромедиаторов (кортиколиберина, серотонина и норадреналина). Периферический компонент является следствием развития воспаления в печени и включает оксидативный стресс, ингибирование синтеза глутатиона, активацию перекисного окисления липидов, синтез провоспалительных цитокинов и стимулирование блуждающего нерва. В совокупности эти механизмы ведут к изменению нейротрансмиссии.

С целью объективной оценки симптома усталости используют разные опросники: шкалы оценки усталости (Fatigue Severity Score, Fatigue Assessment Scale – FAS, Multidimensional Fatigue Inventory), визуально-аналоговую шкалу усталости, опросник для оценки качества жизни. Наиболее часто используется FAS, адаптированный вариант которой доступен для обследований украинских пациентов. Показатель FAS ≥22 свидетельствует о синдроме патологической усталости.

Основным направлением терапии при синдроме патологической усталости является лечение основного заболевания. В случае ХВГС излечение не всегда сопровождается улучшением качества жизни. По нашим данным, у 11–31% излеченных от гепатита С пациентов показатели качества жизни, связанные со здоровьем, не улучшаются или даже ухудшаются. В случае тяжелой усталости при ХВГС на фоне лечения современными противовирусными препаратами 42% пациентов не отмечали уменьшения усталости, у 45% больных наблюдалось улучшение состояния до умеренной усталости, и только у 13% оставались минимальные проявления усталости (M. Zabaïr et al., 2011). В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что этиотропное лечение способствует уменьшению выраженности симптома, но у 40% больных оно не приводит к значимому уменьшению усталости. Поэтому возникает необходимость использования дополнительных мер для лечения этого состояния.

В резолюции Международного форума экспертов «Усталость. Проблема за кадром заболевания печени» (2018) акцентируется внимание на том, что препарат адеметионина (Гептрал®) улучшает функцию печени и способствует устранению усталости у больных с хроническими заболеваниями печени благодаря двойному механизму действия: опосредованному (дезинтоксикационное и антиоксидантное действие) и прямому нейропротекторному (активация процессов метилирования в головном мозге и стимуляция синтеза нейромедиаторов, активация нейросинаптической передачи). Результаты клинического исследования показывают, что частота астенического синдрома у пациентов с НАСГ во время приема препарата Гептрал® снижалась в 2 раза через 1 мес лечения препаратом и в 4 раза – после 4 мес лечения. Через 2 мес после окончания приема препарата стойкий терапевтический эффект сохранялся у 68,8% пациентов (А.Ю. Барановский и соавт., 2010). Снижение выраженности усталости на фоне приема адеметионина также отмечено у пациентов с алкогольной болезнью печени (в 2 раза) и внутрипеченочным холестазом (в 1,6 раза; G. Choudhuri et al., 2014).

Таким образом, препарат Гептрал® уменьшает выраженность усталости независимо от этиологии поражения печени, что подтверждено результатами исследований с высоким уровнем доказательности.

Подготовила Илона Цюпа

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

О диагностике мезентериального панникулита
А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.И. Корчевская20

Сучасні погляди на проблеми неправильного харчування та перспективи їх вирішення
Н.В. Молочек, Т.М. Фалалєєва, О.І. Цирюк32-33

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

XXI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України: знакова подія для вітчизняної медицини
Н.В. Харченко6-7

ЕССО 2019: що нового у вивченні запальних захворювань кишечника? 9-11

Пробіотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у практиці гастроентеролога
Ю.М. Степанов, І.М. Скрипник16-17

Минуле та сьогодні:
висновки експертів Міланського симпозиуму-2018 25

Ефективність декслансопразолу у лікуванні пацієнтів з ерозивним езофагітом
D. Gremse, B.D. Gold, B. Pilmer та ін.29-30

Лікування синдрому подразненого кишечника з позицій доказової медицини
Г.А. Анохіна, Ф. Гуарнер31

Дуоденогастральный рефлюкс: современный взгляд на старую проблему
С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко34-35

ГЕПАТОЛОГІЯ

Новые механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени и стратегия патогенетической терапии
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай3-5

Холестатичне пошкодження печінки: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення
М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун12-13

Возможности адеметионина в лечении хронических болезней печени
Ю.М. Степанов, И.А. Зайцев14

Алкогольные поражения органов пищеварительной системы: мнение экспертов UEG и практические возможности
Е.Ю. Губская19

Гендерні особливості перебігу й терапії неалкогольної жирової хвороби печінки
Г.А. Анохіна21

Сучасний погляд на курацію пацієнтів зі змішаними аутоімунними хворобами печінки
К.О. Просоленко, А.М. Черняк, К.А. Лапшина26-27

Клініко-біохімічне обґрунтування ентеросорбційної терапії при хронічних токсичних захворюваннях печінки
Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко36-37

Наслідки холецистектомії та принципи їх корекції й профілактики
І.Е. Кушнір40-42

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Доказательная панкреатология-2018: современный взгляд на терминологию, патогенез и ведение больных
Н.Б. Губергриц23

Порівняльний аналіз еластографічних показників підшлункової залози та печінки при хронічному біліарному панкреатиті у коморбідності з ожирінням
Л.С. Бабінець, К.Ю. Кицай24

АНОНС



ВГО «УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ»
за підтримки
Міністерства охорони здоров'я України
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.А. Шупика

Науково-практична конференція
з міжнародною участю
**«ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА
В РАКУРСІ СВІТОВИХ ПРАКТИК»**
(присвячена 20-річчю членства УАСМ
у Всесвітній асоціації сімейної медицини – WONCA)
6-7 червня, м. Київ

Місце проведення: вул. Хрещатик, 2, «Український дім», Червона зала (Європейська площа, ст. м. Майдан Незалежності).
Початок о 09.30.
У програмі заплановано проведення презентацій, майстер-класів, воркшопів за участю вітчизняних та зарубіжних експертів з Великої Британії, Мальти, Чехії, Чорногорії, Нігерії.
Під час роботи конференції працюватиме виставка медичних засобів і лікарських препаратів.



Організаційний комітет:
Матюха Лариса Федорівна –
голова організаційного
комітету з підготовки
конференції,
e-mail: mlarysa@gmail.com
Петренко Оксана Вікторівна –
реєстрація, формування
списку учасників,
тел.: (068)505-90-79,
e-mail: ok_18@ukr.net

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Українська медична стоматологічна академія

Науково-практична конференція,
присвячена 100-річчю від дня народження засновника кафедри
факультетської терапії Максима Андрійовича Дудченка

**Від наукових концепцій у терапії
до конкретного пацієнта**

29 серпня, м. Полтава

Наукова програма передбачає обговорення широкого кола питань з епідеміології, патогенезу, сучасних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів.

Форми участі в конференції

- 1. Усна доповідь і публікація наукової статті.
- 2. Публікація наукової статті.

Для участі в роботі конференції необхідно до **20 червня** подати заявку на доповідь і статтю для публікації.

Контактні особи

І.М. Скрипник, тел.: (050) 597-49-08; e-mail: inskrypnyk@gmail.com
О.М. Проніна, тел.: (0532) 60-96-12, 60-95-84, (050) 668-68-51;
e-mail: visnik.umsa@ukr.net (публікація статей)

Пробіотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у практиці гастроентеролога

4-5 квітня 2019 р. у м. Києві відбулася XXI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань». Традиційно велику зацікавленість українських лікарів викликали доповіді, у яких спікери презентували найновіші дані доказової медицини, результати рандомізованих клінічних досліджень, а також сучасні міжнародні рекомендації, якими керуються колеги в інших розвинутих країнах.



Про хелікобактерасоційовані коморбідні стани шлунково-кишкового тракту в практиці сімейного лікаря розповів директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.

— Перебіг інфекції, зумовленої *Helicobacter pylori* (HP), залежить від багатьох факторів, зокрема ступеня вірулентності самого збудника й індивідуальних особливостей організму-хазяїна. Існує низка патологічних станів, пов'язаних з інфікуванням людини HP: гострий/хронічний гастрит, атрофічний гастрит, рак шлунка, виразкова хвороба, MALT-лімфома. Проте сімейному лікарю також важливо враховувати інший аспект інфікування, а саме хелікобактерасоційовані коморбідні стани.

Згідно з положенням Маастрихтського консенсусу IV, діагноз функціональної диспепсії (ФД) встановлюється за умови виключення HP-асоційованого гастриту чи підтвердженості ефективності ерадикації HP. Експерти Канадської гастроентерологічної асоціації стверджують, що у пацієнтів з ФД рекомендовані й економічно обґрунтовані неінвазивна діагностика HP-інфікування та ерадикаційна терапія (сильна рекомендація, висока якість доказів). Виняток становлять діти з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яким діагностика HP-інфікування не рекомендована. Проте такі дослідження рекомендовані усім педіатричним пацієнтам з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки.

Сьогодні доступні відомості, що крім патологічних змін органів ШКТ на тлі HP-інфікування, HP-інфекція асоціюється з ураженням інших органів і систем. Уперше про зв'язок HP-інфекції з екстрагастральними захворюваннями (ішемічною хворобою серця) повідомили ще у 1994 р. М.А. Mendall та співавт., що поклало початок вивченню HP-асоційованих коморбідних станів.

Сьогодні багато науковців підтримують гіпотезу про індукцію аутоімунних механізмів на тлі HP-інфекції, що лежить в основі концепції молекулярної мімікрії

з HP. Під час протеомічних досліджень профілю ауто-антитіл у пацієнтів з HP-інфекцією було виявлено майже 40 аутоантигенних білків: нікотинаміддинуклеотидфосфатдегідрогеназу (NADP+), альфа-енолазу, гастрокін-1, тріацилгліцеролліпазу шлунка тощо (J.S. Park et al., 2013).

HP-інфекція пов'язана з патологією крові: залізодефіцитною анемією (за рахунок підвищеної секреції пепсидину, що інгібує абсорбцію заліза, фактора некрозу пухлини, а також підвищеного рН та хронічної крововтрати з мікроерозій слизової оболонки), В₁₂-дефіцитною анемією (при HP-асоційованому пан-гастриті) та ідіопатичною тромбоцитарною пурпурою (внаслідок молекулярної мімікрії глікопротеїнів мембрани тромбоцитів та амінокислотної послідовності факторів вірулентності HP, модуляції балансу Fcγ-рецептора). Тому у Маастрихтському консенсусі V визначено доцільність проведення ерадикаційної терапії при цих станах. Що стосується педіатричних пацієнтів, то діагностика HP-інфікування та ерадикація HP рекомендована дітям із рефрактерною залізодефіцитною анемією (після виключення інших причин захворювання) та хронічною ідіопатичною тромбоцитарною пурпурою.

Сьогодні доступні дані систематичних оглядів і метааналізів клінічних досліджень, які підтверджують зв'язок HP-інфекції та порушень метаболізму. HP-інфекція асоційована з наявністю метаболічного синдрому, підвищенням рівня тригліцеридів та індексу маси тіла, інсулінорезистентністю (S. Upala et al., 2016). У пацієнтів із цукровим діабетом, інфікованих CagA-позитивними штамами HP, гірше досягається контроль глікемії, ніж у неінфікованих хворих (Horikawa et al., 2014). Такі зміни зумовлені розвитком на тлі HP-інфекції хронічного системного запалення, що призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, які впливають на інсулін. Крім того, HP стимулює синтез білою жировою тканиною лептину, адипонектину й інтерлейкіну-6, які також здатні регулювати обмін глюкози.

HP-інфекція пов'язана і з алергічною патологією. Встановлено зв'язок між експозицією HP та зниженням ризику розвитку еозинофільного езофагіту (S.C. Shah et al., 2019). Інфікування HP, особливо

CagA-позитивними штамами, обернено пропорційно пов'язане з ризиком розвитку бронхіальної астми (C. Chen et al., 2017).

Становлять інтерес дані стосовно зв'язку HP-інфекції та хвороби Альцгеймера. У ході масштабного національного дослідження, проведеного у США, встановлено, що інфікування HP пов'язане зі зниженням когнітивної функції (Beydoun et al., 2013). Промонстровано також, що ерадикація HP чинить позитивний вплив на перебіг хвороби Альцгеймера (J. Kountouras et al., 2009).

Тяжким захворюванням, яке асоційоване з HP-інфекцією, є гепатоцелюлярна карцинома. Патогенні CagA-позитивні штами HP продукують канцерогенний білок CagA, який чинить цитотоксичну дію на печінку. Результати дослідження показують, що серед 118 пацієнтів із цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою антитіла до CagA-протеїну були виявлені у 87,5% жінок і 70,93% чоловіків (A. Ponzetto et al., 2017). Тому у Європі та Китаї усім пацієнтам з цирозом печінки рекомендовано проводити дослідження з метою виявлення HP.

Основним напрямом лікування пацієнтів з HP-інфекцією є ерадикаційна терапія із застосуванням антибактеріальних засобів, сучасних інгібіторів протонної помпи у поєднанні з препаратами вісмуту або без них.

Важливим компонентом схеми лікування у HP-інфікованих пацієнтів є пробіотики, що також відображено у положеннях Маастрихтського консенсусу V. Найвищу ефективність у складі ерадикаційної терапії демонструють штами *Saccharomyces boulardii*, що підтверджено результатами багаторічного метааналізу досліджень. Доведено, що таке лікування супроводжується зниженням частоти виникнення побічних ефектів, особливо діареї, та може сприяти підвищенню ерадикації HP (P. Malferttheiner et al., 2012).

Штам *Saccharomyces boulardii* містить препарат Ентерол® (фармацевтична компанія Biocodex). Йому притаманні всі властивості, якими має володіти сучасний пробіотик:

- трофічна дія (активація синтезу поліамінів — трофічного субстрату для ентероцитів, стимуляція виділення лактази, сазарази, мальтази);
- покращення метаболізму (зокрема, коротколанцюгових жирних кислот, що позитивно впливає на дозрівання й оновлення ентероцитів);
- протимікробна дія (зниження проникності слизової оболонки кишечника завдяки збереженню щільності міжклітинних контактів, адгезія та виведення патогенів із кишечника);



ВІТАЄМО переможця національного гранту BIOCODEX 2018!

Вивчення впливу мікробіому на здоров'я людини, виникнення та розвиток патологічних станів є одним із найактуальніших напрямів наукових досліджень XXI століття. Усі відкриття, які стосуються можливостей терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію та підтримку нормальної мікрофлори, а також ролі дисбіозу кишечника у розвитку й прогресуванні захворювань різних органів та систем, завжди викликають неабиякий

інтерес у лікарів і вчених усього світу.

Фонд дослідження мікробіоти BIOCODEX — це некомерційна організація, яка щороку виділяє гранти на проведення наукових досліджень мікробіоти. Основною метою фонду є поширення знань про мікробіоту шляхом організації наукових заходів і створення громадських проектів, покликаних покращити здоров'я людей.

Переможцем національного гранту Фонду дослідження мікробіоти BIOCODEX 2018 р. стала директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор Галина Дмитрівна Фадєєнко з дослідженням «Кишкова мікробіота як мішень лікування неалкогольної жирової хвороби печінки».

Тема нового гранту BIOCODEX 2019 року — «Кишкова мікробіота і метаболізм лікарських засобів». Сума гранту — 10 тис. євро.



- антитоксичний ефект (вироблення протеаз, які розщеплюють токсин і діють на рецептор ентероцита, з яким зв'язується токсин, зокрема цитотоксин А, *Clostridium difficile*);

- імуномодулювальний ефект (активація виділення IgA);

- протизапальна дія (пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів, регуляція сигнальних шляхів прозапальної відповіді).

За даними метааналізу 10 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1869 пацієнтів виявлено, що використання пробіотика *Saccharomyces boulardii* знижує ризик розвитку антибіотикасоційованої діареї на 53% (L. McFarland, 2010). Враховуючи усі механізми впливу пробіотика, препарат Ентерол® виконує два основних завдання: відновлює нормальну мікрофлору кишечника та зменшує симптоми захворювання.



Із доповіддю «Кислотозалежні захворювання: як підвищити ефективність лікування? (за матеріалами Digestive Disease Week, Вашингтон, 2018, та UEGW, Відень, 2018)» виступив президент Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник.

— Відповідно до результатів нових досліджень, у пацієнтів із ФД наявні функціональні/структурні зміни підслизового нервового сплетення дванадцятипалої кишки, що підтверджено висновками гістологічного дослідження біоптатів. Ці дані були оприлюднені N. Talley у рамках Тижня захворювань шлунково-кишкового тракту (Digestive Disease Week, DDW) у Вашингтоні у 2018 р. На DDW-2018 експерти також акцентували увагу на обговоренні ролі дуоденального мікрозапалення у виникненні ФД. У зв'язку з цим терапія при ФД має включати кислотосупресивні препарати (інгібітори протонної помпи — ІПП — залишаються препаратами першої лінії), за наявності даних про інфікування *HP* — ерадикаційну терапію, при синдромі епігастрального болю — трициклічні антидепресанти. Незважаючи на узагальнені положення щодо лікування ФД, експерти DDW наголошують на використанні персоналізованого медичного підходу з метою впливу на ключові ланки патогенезу захворювання.

У 2017 р. Американська гастроентерологічна асоціація опублікувала рекомендації щодо тривалого застосування ІПП у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, стравоходом Барретта та для профілактики кровотеч, пов'язаних

із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (D.F. Freedberg et al., 2017). Основні рекомендації, на які слід звернути увагу:

- пацієнти з ГЕРБ та ускладненнями, пов'язаними з надлишковою кислотопродукцією, мають отримувати ІПП для швидкого загоєння слизової оболонки та досягнення тривалого контролю симптомів;

- у разі тривалого застосування ІПП їх дозу необхідно періодично переглядати з метою призначення мінімально ефективної дози.

Наявність у пацієнта *HP*-інфекції є абсолютним показанням до проведення ерадикаційної терапії. Важливим елементом її ефективності є адекватна кислотосупресія за допомогою ІПП. Для досягнення цільового ефекту слід застосовувати лікарський засіб із доведеною ефективністю та безпечністю у правильній дозі та кратності, а також враховувати особливості метаболізму в окремих популяціях (європейці належать до «швидких метаболізаторів»). В осіб, які належать до категорії «повільних метаболізаторів» (наприклад, японці), краще досягається контроль кислотопродукції. Ця характеристика також впливає на ступінь ерадикації *HP* при застосуванні потрійної схеми з омепразолом ступінь ерадикації у «повільних метаболізаторів» становить 100%, а у «швидких метаболізаторів» — 29% (N. Talley, 2018). Тому при лікуванні пацієнтів європейської популяції слід віддавати перевагу іншим представникам ІПП: езомепразолу, рабепразолу. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження з вивчення ефективності терапевтичного та хірургічного лікування пацієнтів із печією, яка не усувалася шляхом прийому ІПП, при наявності об'єктивних даних про рефрактерність симптомів до терапії ІПП лапароскопічна фундоплікація є ефективнішою за терапевтичний підхід (I. Hirano, 2018).

Актуальним питанням лікування пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями є застосування пробіотиків. Відповідно до положень Маастрихтського консенсусу V, деякі пробіотики високоефективні стосовно зменшення побічних ефектів з боку органів ШКТ на тлі антихелікобактерної терапії. Вибір пробіотичного засобу має ґрунтуватися на даних доказової медицини, тому у складі комбінованої терапії при *HP*-інфекції перевагу віддають *Saccharomyces boulardii* та *Bacillus clausii*. Є дані, що пробіотики здатні інгібувати *HP* за рахунок вивільнення речовин з протимікробними властивостями та конкурентної колонізації ШКТ *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, *Lactobacillus strains*, *Bifidobacterium strains*. Наприклад, пробіотичний штам *Bacillus clausii* синтезує анти-*Clostridium difficile*-речовину бактеріцидної дії — клаузин, а також М-протеази, які зменшують цитотоксичний ефект токсинів *Clostridium difficile* і *Bacillus cereus* (Ripert et al., 2016).

Пробіотик *Saccharomyces boulardii* (в Україні представлений препаратом Ентерол®) внесено у рекомендації

багатьох авторитетних міжнародних організацій. Так, у рекомендаціях Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, 2016) зазначено, що використання *Saccharomyces boulardii* на тлі прийому антибіотиків дозволяє запобігти не лише виникненню антибіотикасоційованої діареї (AAD), а й *Clostridium difficile*-асоційованої діареї. Всесвітня гастроентерологічна асоціація (World Gastroenterology Organisation) рекомендує використання *Saccharomyces boulardii* для профілактики AAD та *C. difficile*-асоційованої діареї в амбулаторних і стаціонарних пацієнтів, для лікування гострої діареї, а також як коад'ювантну терапію при ерадикації *HP*.

У лікарів часто виникають сумніви щодо ефективності пробіотичних засобів у разі їх одночасного призначення з антибактеріальними препаратами. Застосування пробіотика бактеріального походження на тлі антибіотикотерапії може не запобігти виникненню AAD. Проте *Saccharomyces boulardii* (Ентерол®) можна призначати одночасно з пероральним введенням антибіотика, оскільки він не впливає на ефективність пробіотика (C. Neut et al., 2017). Слід зазначити, що *Saccharomyces boulardii* проявляє вибіркочувствителістю до порушення нормальної мікрофлори. Доведена протизапальна дія цього пробіотичного штаму, яка досягається завдяки його здатності пригнічувати синтез прозапальних медіаторів.

З метою додаткового захисту слизової оболонки ШКТ також можна використовувати прокінетики, сульфат, антисекреторні препарати, гастропротектори, біоадгезивні засоби на основі гіалуронової кислоти. Потрібно також пам'ятати про той факт, що патологія ШКТ часто супроводжується розвитком залізодефіцитної анемії (ЗДА). Це зумовлює потребу додаткового обстеження таких пацієнтів. За наявності у пацієнта ЗДА доцільною є корекція раціону (вживання продуктів, багатих на залізо, та виключення продуктів, які перешкоджають всмоктуванню цього мікроелемента), призначення препаратів заліза.

Таким чином, терапія при кислотозалежних захворюваннях має бути комплексною: із застосуванням інноваційних ІПП з доведеною клінічною ефективністю, засобів для додаткового захисту слизової оболонки шлунка, пробіотиків і препаратів заліза у випадку підтвердженої ЗДА. Що стосується пробіотиків, то включення препарату *Saccharomyces boulardii* (Ентерол®) дає змогу підвищити ефективність ерадикаційної терапії у пацієнтів з *HP*-інфекцією та запобігти виникненню побічних ефектів, зумовлених прийомом антибіотиків.

Підготувала Ілона Цюпа



Ентерол® – пробіотик, що лікує*



Ентерол® 250 капсули Р.П. МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. Ентерол® 250 порошок для орального застосування Р.П. МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. Діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNM 1-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг. Лікарська форма. Капсули/порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група. Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ A07F A02. БІОКОДЕКС. Юридична адреса: 7 avenue Gallieni, 94250, Жантильї – Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: 1 Avenue Blaise Pascal, 60000 Beaulvais, France. Показання для застосування: профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівників; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. Спосіб застосування й дози. Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетики 1-2 рази на добу. Гостра діарея: 3-5 днів. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 днів. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол® 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівників: за 5 днів до прибуття по 1 капсулу/пакетику на добу протягом усієї подорожі; звикнення застосування: в день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Макс. термін застосування – 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Висновок зроблено на підставі даних інструкції до медичного застосування препарату Ентерол®

1. Висновок зроблений на підставі аналітичних даних IQVIA (MIDAS) — продажі *Saccharomyces boulardii* CNM 1-745 у грошах, 2017 року, в сегменті лікарських препаратів АТС: А7F, виключаючи квартал 4, Венесуела.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»: Київ, Україна, 04073. Бізнес центр СІТ Хол, поверх 8, пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г). Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIODEX
переміщення та швидке зупинка при заборі

En 64 29.11.2018

Аргітек

Arginine glutamate

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ



Виявляє антитоксичні та витверезні ефекти

Знижує пригнічувальний вплив алкоголю на ЦНС

Стимулює утилізацію алкоголю

Чинить гепатопротекторну дію

АРГІТЕК (ARGITEC). Реєстраційне посвідчення: UA/16986/01/01.

Склад: діюча речовина: arginine glutamate; 1 мл розчину містить аргініну глутамату 8 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Аргініну глутамат. Код АТХ A05B A01. Показання. У комплексній терапії гострих і хронічних гепатитів різної етіології, отруєнь гепатотропними отрутами (блідою поганкою, хімічними речовинами та лікарськими засобами), цирозу печінки, лептоспірозу, печінкової енцефалопатії, прекоми та коми, що супроводжуються порушенням обміну азоту та гіперамоніємією. Стан гострого алкогольного отруєння середнього та важкого ступеня, у тому числі алкогольна енцефалопатія та кома, а також у складі комплексної терапії постінтоксикаційних розладів після гострого алкогольного отруєння. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, пропасниця, підвищена збудливість, тяжке порушення фільтраційної (азотовидільної) функції нирок. Побічні реакції. Рідко можливі: з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, біль в епігастральній ділянці. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, тремор, слабкість. З боку серцево-судинної системи: миготлива аритмія, зниження артеріального тиску, тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, гіперемію, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. Загальні розлади та реакції у місці введення: задишка, біль за грудниною, підвищення температури тіла, озноб, зміни у місці введення, флебіт. Діти. Ефективність і безпека застосування лікарського засобу дітям не досліджені. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 250 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики



*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року в Україні» 2016, 2017 і 2018 рр.
www.choice-of-the-year.com.ua

Алкогольные поражения органов пищеварительной системы: мнение экспертов UEG и практические возможности

4-5 апреля 2019 года в г. Киеве состоялось одно из самых масштабных медицинских событий в Украине – XXI Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Коморбидная патология в гастроэнтерологии. Состояние проблемы. Пути решения. Профилактическая гастроэнтерология и диетология. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний». В рамках научного мероприятия ведущие отечественные эксперты в области гастроэнтерологии представили самые новые рекомендации авторитетных международных организаций по лечению многих заболеваний органов пищеварительной системы.



С докладом «Алкогольные поражения органов пищеварительной системы: взгляд экспертов UEG и реальные практические возможности» выступила вице-президент ВОО «Украинское общество целиакии», заведующая кафедрой терапии, инфекционных заболеваний и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Елена Юрьевна Губская.

— Эксперты Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации (United European Gastroenterology, UEG) акцентируют внимание на том, что алкогольное поражение органов пищеварения — это актуальная проблема современного общества. В 2017 г. экспертами UEG было издано пособие «Алкоголь и рак пищеварительного канала в Европе: время изменений», которое стало еще одним месседжем современным врачам и обществу остановить чрезмерное употребление алкогольных напитков для сохранения здоровья человечества.

Следует отметить, что количество алкоголя, потребляемого в странах Европейского союза, выше, чем в остальном мире, как и уровень заболеваемости многими онкологическими заболеваниями органов пищеварения, который непрерывно растет (M. Manns, 2015-2017). Употребление одной дозы алкоголя в день повышает риск развития рака пищевода, до четырех доз алкоголя в день — колоректального рака, более четырех доз алкоголя — рака желудка, поджелудочной железы, печени. Даже одна доза алкоголя в день повышает риск развития колоректального рака на 21%, а злоупотребление алкогольными напитками является причиной 50% случаев рака печени в Европе. Злокачественные новообразования пищевода у мужчин на фоне употребления алкоголя характеризуются агрессивным течением, что приводит к смертельному исходу почти в трети случаев.

Сегодня алкогольные напитки представлены в широком ассортименте. Наибольшее неблагоприятное воздействие на организм человека, по данным экспертов UEG, оказывают дешевые вина, наименьший — пиво и крепкие напитки. Отметим, что в результате уменьшения потребления столовых вин в странах с соблюдением средиземноморской диеты наблюдалось критическое снижение частоты развития заболеваний печени и смертности от ассоциированных с приемом алкоголя поражений органов (F. Stickel et al., 2016).

История изучения типов алкогольного поражения печени и прогрессирования болезни берет начало в 50-х гг. XX века, когда возникла версия о самостоятельном, непосредственном токсическом действии алкоголя на печень. Далее было доказано, что дополнительным фактором прогрессирования поражения печени у людей, злоупотребляющих алкогольными напитками, является недостаточное питание. В ходе дальнейших исследований был подтвержден прямой повреждающий эффект алкоголя в плане формирования поражений печени (от стеатоза до цирроза; C.S. Lieber, 2004).

Выделяют две группы факторов, способствующих возникновению и прогрессированию алкогольной болезни печени: первичные (патологические влияния) и вторичные (модифицирующие первичные факторы). К первой группе факторов относятся метаболизм алкоголя, действие ацетальдегида, окислительный стресс/липопероксидация, эндотоксины/цитокины (фактор некроза опухоли — TNF), нарушение микроциркуляции, гипоксия, иммунные реакции. Вторичные факторы включают нутритивные расстройства (гипопротеинемия, дефицит витаминов и нутриентов), избыточную массу тела, ожирение, гендерные особенности, генетический полиморфизм ферментов — метаболизаторов алкоголя.

Злоупотребление алкогольными напитками ассоциировано с риском развития онкологических заболеваний. Во-первых, сегодня хорошо известны и доступны данные,

подтверждающие канцерогенное действие ацетальдегида. Так, доказано, что повреждение молекулы ДНК и канцерогенез при раке желудка, гортани связаны с действием ацетальдегида (V. Bagnardi et al., 2013). Имеются данные о синергичном неблагоприятном действии курения и употребления алкогольных напитков за счет изменения бактериальной флоры ротовой полости при курении и высокой концентрации ацетальдегида в слюне (H.K. Seitz et al., 2009). Во-вторых, в развитии рака пищевода и желудка большое значение имеет различная функциональная активность ферментов, метаболизирующих алкоголь (S.L. Haas et al., 2012). Опосредованными механизмами разрушающего действия алкоголя являются нарушения всасывания необходимых нутриентов: витаминов, фолатов, каротиноидов, микроэлементов (в частности, цинка).

Отдельно следует упомянуть алкогольную интоксикацию, неотступно сопутствующую алкогольной болезни печени. Для констатации алкогольной зависимости в международных руководствах и отечественном протоколе рекомендуется использовать скрининговый метод оценки хронической алкогольной интоксикации CAGE (включает анализ ответов на 4 вопроса), а также психометрический тест AUDIT для идентификации нарушений, вызванных алкогольной интоксикацией. При алкогольной интоксикации угнетаются ферментные системы утилизации этанола и ацетальдегида, который в 10-30 раз токсичнее, чем этанол. Кроме непосредственного поражения органов и систем, увеличение концентрации этанола и ацетальдегида приводит к повышению катаболизма белков, за счет чего увеличивается концентрация аммиака, этерификации жирных кислот, угнетению выработки аденозинтрифосфата в митохондриях, усилению перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов. Эти механизмы и лежат в основе возникновения и поддержания хронического воспаления в печени.

Лечение при алкогольной болезни печени включает как общие меры ведения пациентов с печеночной недостаточностью, так и специфические. Первым и главным подходом к лечению таких больных является прекращение приема алкогольных напитков. Далее по показаниям осуществляют коррекцию проявлений острой/хронической алкогольной интоксикации, назначают антицитокиновую терапию, нутритивную поддержку, применяют кортикостероиды (КС), гепатотропные препараты.

Для ускорения купирования симптомов у пациентов с алкогольной интоксикацией важная роль отводится применению лекарственных средств, снижающих в крови концентрацию алкоголя и ацетальдегида (уровень доказательств 2A; F. Caruno et al., 2018). В этом аспекте следует отметить препарат **Аргитек** (Фармацевтическая фирма «Дарница»), который представляет собой соль L-аргинина и глутаминовой кислоты. Лекарственное средство обеспечивает биохимические процессы нейтрализации и выведения из организма высокомолекулярного метаболита обмена веществ — аммиака. Гипоаммониемический эффект препарата реализуется за счет активации обезвреживания аммиака в орнитинном цикле синтеза мочевины, его связывания в нетоксичный глутамин, а также усиления выведения аммиака из центральной нервной системы и экскреции из организма. Препарат **Аргитек** обладает гепатотропным действием благодаря антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим свойствам.

Механизм положительного действия препарата **Аргитек** в случае алкогольной интоксикации заключается в том, что глутаминовая кислота связывает аммиак в органах и тканях, образуя при этом глутамин. Последующее обезвреживание аммиака в печени происходит в орнитинном цикле с образованием нетоксичной мочевины. Кроме того, препарат **Аргитек** предупреждает угнетение ключевого фермента утилизации этанола — алкогольдегидрогеназы, ускоряет инактивацию и выведение токсических метаболитов этанола в результате увеличения образования и окисления янтарной кислоты. **Аргитек** назначают взрослым внутривенно капельно 2 раза в сутки по 1 флакону (2 г) со скоростью введения 60-70 капель в минуту.

Максимальная суточная доза составляет 4 флакона, разделенных на 2 введения. Оптимальный курс лечения составляет 5-10 дней (зависит от тяжести состояния пациента).

Дискутабельным вопросом в ведении пациентов с алкогольными поражениями печени является назначение КС. В метаанализе 16 рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности введения КС и плацебо или без вмешательства получены следующие результаты: во всех случаях, которые закончились летальным исходом, эффект от применения КС отсутствовал; КС не оказывают существенного влияния на возникновение серьезных побочных эффектов в процессе лечения. Следует отметить, что нет достоверной разницы результатов у пациентов, которые принимали разные дозы КС, а также у больных алкогольным гепатитом и циррозом печени или без такового (C.S. Pavlov et al., 2017).

В патогенезе алкогольной болезни печени большое значение имеет TNF, поэтому обоснованным является применение антицитокиновых препаратов. В клинических исследованиях была показана эффективность пентоксифиллина — ингибитора фосфодиэстеразы, модулирующего транскрипцию гена TNF. Назначение этого препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени способствовало повышению выживаемости пациентов с острым алкогольным гепатитом (индекс Маддрея при поступлении в стационар составлял 32 и выше). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), терапия первой линии у больных с тяжелым алкогольным стеатогепатитом представлена КС, при наличии противопоказаний к гормональной терапии или продолжающегося сепсиса назначают пентоксифиллин (уровень рекомендации B1).

В Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Алкогольный гепатит», утвержденном приказом Министерства здравоохранения Украины от 06.11.2014 № 826, медикаментозная терапия при алкогольных поражениях печени включает назначение мембраностабилизирующих (гепатотропных) препаратов: S-аденозилметионина 400 мг (2 ампулы — 800 мг/сут) внутривенно струйно 10-14 дней, затем внутрь 800 мг/сут (2 таблетки) до 2 месяцев; урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в капсулах по 250-500 мг (расчет дозы — 13-15 мг/кг) на протяжении 3-6 месяцев (например, препарат **Урсохол**® Фармацевтической фирмы «Дарница»).

Лекарственное средство **Урсохол**® обладает широким спектром эффектов, которые обосновывают его применение у пациентов с алкогольным поражением печени. Иммуномодулирующий эффект достигается за счет уменьшения экспрессии антигенов гистосовместимости HLA на гепатоцитах и холангиоцитах, снижения продукции провоспалительных цитокинов. УДХК ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированных факторов роста тромбоцитов, что проявляется антифибротическим эффектом. Кроме того, препарат **Урсохол**® имеет антиапоптотическое и антиоксидантное действие.

В контексте профилактики онкологической патологии органов пищеварительной системы очень важно, что превентивное действие УДХК не ограничивается печенью. По данным популяционных исследований, использование УДХК было связано со снижением риска развития колоректального рака на 41% в когорте, в основном состоящей из пациентов с хроническими заболеваниями печени. Для подтверждения этих результатов и определения оптимального дозирования и продолжительности лечения необходимы дальнейшие исследования (Huang et al., 2016).

Негативное влияние алкоголя на организм человека, в частности на органы желудочно-кишечного тракта, ни у кого не вызывает сомнения. Около 3,3 млн случаев смерти ежегодно связаны со злоупотреблением алкоголем. Поэтому в соответствии с пособием UEG «Алкоголь и рак пищеварительного канала в Европе: время изменений», стратегической задачей здравоохранения является уменьшение употребления алкоголя во всем мире как минимум на 10% до 2025 г. Это может кардинально изменить мировую статистику по распространенности ассоциированных с приемом алкоголя заболеваний органов пищеварения.

Подготовила Илона Цюпа



А.Н. Беловол, д. мед. н., профессор, академик НАМН України, И.И. Князькова, д. мед. н., профессор, А.И. Корчевская, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины, Харьковский национальный медицинский университет

О диагностике мезентериального паникулита

Мезентериальный паникулит является относительно редкой патологией, характеризующейся идиопатическим локальным хроническим воспалением жировой ткани, преимущественно поражающим брыжейку тонкой кишки [1]. Впервые заболевание описано в 1924 г. V. Jura как убирающийся мезентерит, а в 1960-х годах W. Odgen охарактеризовал это состояние как мезентериальный паникулит. Впоследствии были предложены такие термины, как мезентерит, брыжеечная липодистрофия, брыжеечный склероз, брыжеечный паникулит Вебера – Крисчена, липосклеротический мезентерит, липогранулематоз брыжейки [2]. В дальнейшем было установлено, что в зависимости от патоморфологических воспалительных изменений в брыжейке выделяют два варианта одного заболевания: мезентериальный паникулит, при котором воспаление и некроз жировых клеток преобладают над фиброзом, и склерозирующий мезентерит, характеризующийся фиброзом [3].

Эпидемиология. Распространенность мезентериального паникулита составляет от 0,6 до 2,4% [4]. Причем данные о распространенности варьируются от меньших значений 0,16-0,18% [1] до более высоких – 2,4-7,8% [5]. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин (2-3:1), в возрастной группе старше 50 лет [1].

Этиология заболевания неизвестна.

Патоморфология. Согласно гистологическим изменениям при мезентериальном паникулите, выделяют 3 стадии заболевания [6]. I – мезентериальная липодистрофия, при которой слой пенных макрофагов заменяет жировую ткань брыжейки. Признаки острого воспаления минимальны или отсутствуют, клинических симптомов нет и прогноз благоприятный. II стадия – мезентериальный паникулит. На этом этапе выявляется инфильтрат, который состоит из плазматических клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов, а также большого количества нагруженных липидами макрофагов, находящихся среди жировых клеток. Наиболее распространенные симптомы: повышение температуры, абдоминальная боль и общая слабость. Последняя стадия – склерозирующий мезентерит. Для нее характерны отложение коллагена, фиброз и воспаление. Из-за отложения коллагена образуются рубцы, происходит ретракция брыжейки, что, в свою очередь, приводит к появлению симптомов обструкции. Диагноз выставляется при выявлении одной из трех основных патологических особенностей: фиброза, хронического воспаления или жировой инфильтрации брыжейки. В большинстве случаев в разной степени присутствуют все три компонента [1].

Общепринятая классификация паникулита не разработана.

Клинические проявления. В большинстве случаев мезентериальный паникулит протекает бессимптомно. Иногда присутствуют неспецифические симптомы патологии желудочно-кишечного тракта: абдоминальная боль, снижение аппетита, тошнота, метеоризм, потеря массы тела, запор или диарея, пальпируемое образование в брюшной полости, реже – кровотечения из прямой кишки, кишечная непроходимость, повышение температуры тела, общая слабость [1]. Кроме того, эти симптомы могут быть такими же, как симптомы сопутствующего заболевания. В клинических исследованиях зарегистрированы артериальная гипертензия, сахарный диабет, ревматические заболевания и злокачественные новообразования (грудной железы, лимфома, опухоли брюшной полости, таза и др.) с соответствующей симптоматикой [2, 4].

Анамнез заболевания. Симптоматика может манифестировать после травмы, операции, инфекции и т.п. Отмечено, что прогрессирование клинической симптоматики составляет от 2 недель до 16 лет [1].

Рассмотрим клинический случай пациента с мезентериальным паникулитом.

Клинический случай

Больной С., 60 лет, обратился к ревматологу амбулаторно с жалобами на повышение температуры тела до 37,1-37,3°С, боль ноющего характера в эпигастриальной области, усиливающуюся в ночное время суток, снижение массы тела на 15 кг за 4 месяца, отсутствие аппетита, быструю утомляемость, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в течение 4 месяцев впервые появилась боль в эпигастриальной области, пропал аппетит. Амбулаторно проходил лечение у гастроэнтеролога. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия: выявлены признаки эритематозной гастропатии, *Helicobacter pylori* (–). Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), колоноскопия. Патологических изменений не выявлено. Лечение эффекта не дало: боль в эпигастриальной области сохранялась, аппетит отсутствовал, появилась субфебрильная температура, отмечалась потеря массы тела. Больной самостоятельно начал принимать нимесулид, который купировал боль в эпигастриальной области. При компьютерной томографии (КТ) ОБП и малого таза выявлены признаки мезентериального паникулита, после чего пациент обратился к ревматологу.

Анамнез жизни. Из перенесенных ранее заболеваний – простудные, детские инфекционные. С 2006 г. отмечается повышение артериального давления, по поводу чего пациент наблюдается у кардиолога по месту жительства. Длительное время принимает рамиприл, небиволол. В 2018 г. выявлен сахарный диабет 2 типа, в связи с чем наблюдается у эндокринолога (максимальный уровень сахара в крови 6,5 ммоль/л). Соблюдает диету, гипогликемические препараты не принимает.

Туберкулез, болезнь Боткина, аллергические реакции отрицает.

Данные объективного исследования. Общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 37°С. Правильного телосложения. Индекс массы тела 24,9 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, без сыпи. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудные железы без уплотнений. Костно-суставная система без патологии. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18/мин. Границы относительной сердечной тупости расширены на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, ослаблен I тон на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 уд./мин. АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень – у края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Селезенка не увеличена. Дефекация и диурез в норме. Пульсация на периферических сосудах удовлетворительная. Периферических отеков нет.

Данные дополнительных методов исследования. В крови: эритроциты $5,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 168 г/л, гематокрит 47,7, тромбоциты $246 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,19 \times 10^9/л$, эозинофилы 3,5%, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 55%, базофилы 0,5%, лимфоциты 26%, моноциты 12%, СОЭ 7 мм/ч, глюкоза 6,45 ммоль/л, С-реактивный белок 1,55 мг/мл, мочевина 7,6 ммоль/л, креатинин 0,083 ммоль/л, мочевая кислота 206 ммоль/л, амилаза 48 ЕД/л, общий билирубин 12,7 ммоль/л, билирубин прямой 4,2 ммоль/л, общий белок 68 г/л, аспартатаминотрансфераза 40 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 31 ЕД/л, общий холестерин 5,2 ммоль/л. Антинуклеарные антитела: отрицательный результат (менее 1:100).

Моча: цвет светло-желтый, удельный вес 1010, мутность слабая, белок, глюкоза, ацетон не выявлены, лейкоциты 2-4 в поле зрения, эритроциты и соли не обнаружены, умеренное количество слизи.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 78 уд./мин, признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭхоКГ: признаки атеросклероза аорты, гипертрофия миокарда левого желудочка. Фракция выброса 56%.

Мультиспиральная КТ ОБП и малого таза: при КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, проведенной в спиральном режиме шагом 1 мм, определяется участок уплотнения жировой клетчатки, муфтообразно обхватывающий чревной ствол и частично верхнюю брыжеечную артерию, без признаков сужения просветов, ориентировочными размерами 36×16 мм, с нечеткими контурами. На этом уровне визуализируется единичный чревной лимфоузел размером 17×9 мм. Желудок достаточно растянут жидкостью, без признаков патологического утолщения стенок. Петли тонкой кишки визуализируются в спавшемся состоянии, окружающая жировая клетчатка не изменена. Толстая кишка раздута газом, стенки петель не утолщены, параколитическая жировая клетчатка не изменена. Печень обычных размеров, структура ее однородная. Внутривенные протоки не расширены. Очаговых образований в печени не выявлено. Желчный пузырь в размерах не увеличен, содержимое его однородно. Рентгеноположительные конкременты не определяются, стенки желчного пузыря не изменены. Холедох не расширен. Воротная вена не расширена. Лимфоузлы области ворот печени не увеличены. Поджелудочная железа не увеличена, головка 26 мм, тело 10 мм, хвост 8 мм. Структура железы однородная, паренхима на уровне тела и хвоста атрофична. Проток поджелудочной железы не расширен. Паранкратическая клетчатка не изменена. Область фатерова соска без особенностей. Селезенка не увеличена, структура ее однородна, плотность обычная. Надпочечники типично расположены, однородной структуры. Почки типично расположены, обычных размеров и формы. Паренхима почек не истончена. Кортико-медуллярная дифференциация паренхимы сохранена, контрастирование ее без особенностей. Полая система почек не расширена. Брюшная аорта и подвздошные артерии атеросклеротически изменены. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Предстательная железа размерами 36×44 мм, структура ее однородная, плотность обычная. Окружающая клетчатка не изменена. Семенные пузырьки без особенностей. Мочевой пузырь обычных размеров и формы, рентгеноположительные конкременты



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

в просвете не определяются. Стенки мочевого пузыря не утолщены, окружающая клетчатка не изменена. Лимфоузлы таза, паховые лимфоузлы не увеличены. Заключение: КТ-признаки мезентериального паникулита.

С учетом перечисленных данных был поставлен клинический диагноз: мезентериальный паникулит, активность I степени, подострое течение.

Назначено: метилпреднизолон 8 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут, продолжить прием антигипертензивных препаратов. Рекомендовано наблюдение у ревматолога, эндокринолога и кардиолога по месту жительства.

На фоне проводимой терапии через 2 месяца нормализовалась температура, улучшился аппетит, слабость стала менее выраженной. Боли в эпигастриальной области нет.

Диагностика мезентериального паникулита. Лабораторные показатели обычно находятся в пределах нормы. В клинических исследованиях сообщается об анемии, незначительном увеличении количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка [1, 4].

Методы визуализации играют важную роль в диагностике мезентериального паникулита. В то же время рентгенография органов брюшной полости не имеет диагностической ценности. Правильно диагностировать мезентериальный паникулит помогают УЗИ и КТ ОБП [8].

УЗИ ОБП позволяет отличить неизмененный брыжеечный жир от воспаленного; последний характеризуется гомогенной эхогенностью [9]. Возможно выявление дополнительных образований (без четких границ) различных размеров со структурой, напоминающей уплотненную жировую ткань. Брыжейка тонкой кишки гипертрофирована, в ее толще наблюдаются увеличенные лимфатические узлы и расширенные сосуды [9].

Часто мезентериальный паникулит выявляется во время компьютерной или магнитно-резонансной томографии при обследовании ОБП по другим причинам. Более того, для диагностики мезентериального паникулита достаточно наличие результатов КТ брюшной полости благодаря высокой специфичности этого метода [2].

КТ-картина отражает главные патологические компоненты: воспаление, жировой некроз или фиброз. Воспалительный компонент проявляется повышением плотности брыжейки, жировой пролиферацией и маленькими узлами [8]. Среди наиболее часто выявляемых КТ-признаков мезентериального паникулита следует отметить следующие [8]:

- повышение плотности жировой ткани брыжейки (симптом мутной брыжейки);
- мягкотканное образование в корне брыжейки;
- признак жирового кольца, основанный на сохранении нормальных денситометрических величин жира рядом с брыжеечными сосудами;
- увеличенные лимфатические узлы в брыжейке;
- псевдокапсула, представляющая собой слой мягкой ткани, который отделяет непораженную брыжейку от воспаленного жира.

В заключение необходимо подчеркнуть, что мезентериальный паникулит представляет собой мультидисциплинарную проблему и может встречаться в практике клиницистов разных специальностей (терапевтов, гастроэнтерологов, ревматологов, хирургов, гинекологов, инфекционистов и др.). Многообразие клинических проявлений означает, что для дифференциальной диагностики необходимо учитывать большое количество заболеваний. Это, в свою очередь, требует тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования пациента для верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

Список литературы находится в редакции.

Гендерні особливості перебігу й терапії неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) належить до так званих «захворювань цивілізації», які виникають внаслідок зміни способу життя сучасної людини: зниження фізичної активності, неправильного харчування, стресу, шкідливих звичок, несприятливої екології. І першим органом, на якому позначається негативний вплив усіх чинників навколишнього середовища, є печінка. Враховуючи весь спектр функцій, котрі виконує печінка (метаболічну, синтезуючу, детоксикаційну, депонуючу, енергетичну та ін.), функціонально-морфологічна перебудова органа неодмінно супроводжується патологічними змінами з боку інших систем (серцево-судинної, травної, нервової, ендокринної тощо). Тому пацієнти з патологією печінки потребують індивідуалізованого підходу, а також залучення фахівців суміжних спеціальностей для оптимізації терапевтичної стратегії.



Печінка як білково-синтезуючий орган тісно пов'язана з гормональним фоном людини. Цей зв'язок зумовлює певні відмінності у перебігу захворювань печінки в пацієнтів різної статі. У рамках ХХІ Національної школи гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань», яка відбулася 4-5 квітня цього року в м. Києві, із доповіддю «Статеві-гендерні особливості перебігу та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки» виступила **заслужений лікар України, професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна.**

— Печінка відіграє важливу роль у підтриманні гормонального фону організму. Одним із важливих механізмів реалізації порушень метаболізму в печінці є дія статевих гормонів, які зумовлюють гендерні особливості НАЖХП. Естрогени позитивно впливають на функції печінки за рахунок пригнічення ліпогенезу й глюконеогенезу та сприяння ліполізу. Дія андрогенів дещо відрізняється: вони зменшують ліпогенез і сприяють збільшенню вмісту холестерину в печінці, внаслідок чого прогресує НАЖХП, яка супроводжується накопиченням не лише тригліцеридів, але й холестерину.

У чоловіків НАЖХП зазвичай виникає у молодому віці (30–50 років), асоціюється з більшим об'ємом висцерального жиру, вищим рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) та нижчим рівнем адипонектину і лектину. Частота НАЖХП серед жінок зростає після настання менопаузи. Переважно захворювання виявляють у жінок із синдромом полікістозних яєчників через гормональний дисбаланс. Слід відзначити, що у пацієнток із НАЖХП рівень АЛТ зазвичай залишається у межах норми (E. Simpson, 2003, M. Durazzo et al., 2014).

Гендерні особливості зумовлюють різні патогенетичні механізми виникнення НАЖХП. Низькі рівні тестостерону та гормонів, які зв'язують глобуліни, є предикторами НАЖХП у чоловіків, тимчасом як у жінок розвитку хвороби сприяють низький рівень естрогенів і підвищений рівень тестостерону (E. Simpson, 2005, L. Carulli et al., 2006, C. Kelley et al., 2014).

У розвитку патології печінки важлива роль відводиться статевому гормон-зв'язуючому глобуліну (СГЗГ). Доведено, що низький рівень СГЗГ у сироватці крові асоційований із НАЖХП. Результати 9-місячного інтервенційного дослідження демонструють кореляційний зв'язок між вмістом жиру в печінці, визначеним методом магнітно-резонансної томографії, та рівнями СГЗГ у сироватці крові, який не залежить від маси тіла пацієнта. При гістологічному дослідженні печінки було виявлено зв'язок між печінковим накопиченням жиру та рівнем СГЗГ у чоловіків, а також жінок у періоді менопаузи (H. Volzke et al., 2010, S.A. Polyzos et al., 2013).

Говорячи про гендерні відмінності НАЖХП, неможливо не згадати про такий рушійний фактор, як харчова поведінка. Жінки всіх вікових груп зазвичай віддають перевагу більш корисній їжі, зокрема овочам і фруктам, тимчасом як до чоловічого раціону в більшій кількості входять м'ясні страви, жири, солодощі, продукти з вмістом штучних

барвників, консервантів, солодкі газовані й алкогольні напої. У ході спостережень виявлено, що пацієнти з НАЖХП частіше вживають їжу з високим вмістом вуглеводів, ніж здорові особи. Особливу небезпеку для печінки становлять сахароза, продукти харчової промисловості з високим вмістом кукурудзяної фруктози, солодкі безалкогольні напої.

Однією з нагальних проблем ведення пацієнтів із НАЖХП є рання діагностика захворювання, яка в багатьох лікарів викликає істотні труднощі. Ультразвукове дослідження (УЗД) і сироваткові біомаркери мають певні діагностичні обмеження. За допомогою УЗД можна виявити стеатоз печінки лише в разі перевищення вмісту жиру в органі понад 33%. Що стосується біохімічних маркерів, то у 70% пацієнтів із НАЖХП рівні АЛТ та аспартатамінотрансферази — у межах норми. Тому допоміжним методом у ранній верифікації діагнозу НАЖХП є визначення рівня СГЗГ. Цей білок відіграє супресивну роль у печінковому ліпогенезі. Між СГЗГ і НАЖХП існує зворотний зв'язок: накопичення жиру в печінці пригнічує синтез СГЗГ, а зниження рівня СГЗГ призводить до збільшення інфільтрації печінки жиром (H. Yki-Jarvinen, 2016, C.D. Williams et al., 2011).

При виборі тактики лікування важливо враховувати гендерні особливості пацієнтів із НАЖХП. Відмінності в лікуванні патології у пацієнтів різних статей стосуються харчування та фізичної активності. Медикаментозна терапія є однаковою як для жінок, так і для чоловіків.

Для чоловіків із НАЖХП рекомендовано зменшити кількість вуглеводів, особливо простих, та естрогенвмісних продуктів, збільшити в раціоні кількість білків, цинку, корисних жирів, збільшити фізичні навантаження (аеробні та силові), застосовувати L-карнітин і цинк. Жінкам із НАЖХП також необхідно відкоригувати свій раціон (зменшити вміст простих вуглеводів, помірно збільшити кількість білків, вживати продукти, багаті на фітоестрогени), підвищити рівень фізичної активності за рахунок аеробних навантажень. Повернення оптимальної маси тіла у пацієнтів з ожирінням є важливим компонентом терапії при НАЖХП, адже рівень СГЗГ збільшується пропорційно кількості втрачених кілограмів.

З метою зменшення навантаження на печінку в гастроентерологічній практиці пацієнтам часто призначаються ентеросорбенти, які забезпечують сорбцію токсичних речовин (наприклад, ендogenous етанолу), продуктів незавершеного метаболізму, циркулюючих імунних комплексів, екзогенного, ендogenous го та інших ліпідів холестерину та попереджають потрапляння цих компонентів у печінку. Таким чином, ентеросорбенти у складі комплексної терапії мають додатковий детоксикаційний потенціал.

Для покращення функції печінки, стабілізації мембран гепатоцитів, ліквідації окисливого стресу, перекисного окиснення ліпідів у печінці, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів і стимуляції регенерації печінки застосовуються різні гепатотропні засоби синтетичного та природного походження (наприклад, засоби з вмістом силібініну).

НАЖХП — це дуже підступна хвороба, яка часто вводить лікарів в оману. Слід пам'ятати, що стеатоз печінки часто зустрічається у пацієнтів з ураженнями печінки іншого походження, в осіб із нормальною та недостатньою масою тіла, у хворих після шунтуючих баріатричних операцій з приводу ожиріння, хворих на цукровий діабет 2-го типу. У пацієнтів із НАЖХП нерідко розвивається стеатоз підшлункової залози.

На функціональний стан печінки негативно впливає синдром мальабсорбції, через який до органу не потрапляє достатня кількість необхідних речовин, вітамінів і мікроелементів. Тому НАЖХП може бути наслідком дефіциту мальабсорбції різного генезу, особливо в осіб з нормальною чи зниженою масою тіла.

Незалежно від механізму виникнення НАЖХП для відновлення печінки потрібне засвоєння організмом необхідних нутрієнтів. Ураження печінки часто супроводжуються станами, які знижують ефективність медикаментозної терапії через порушення всмоктування та засвоєння поживних речовин. Це зумовлює включення до схеми терапії НАЖХП ферментних препаратів у таких клінічних випадках:

- поєднання НАЖХП і стеатозу підшлункової залози (зустрічається у понад 90% хворих);
- НАЖХП у пацієнтів із дефіцитом маси тіла;
- НАЖХП у пацієнтів з ознаками дефіциту жиророзчинних вітамінів (ураження шкіри, гормональні розлади, порушення репродуктивної функції, остеопороз, погіршення зору);
- НАЖХП із явищами мальабсорбції;
- НАЖХП у поєднанні з гіпотонією жовчного міхура;
- при застосуванні кетогенної або високопротеїнової дієти.

Фармацевтичний ринок представляє широкий асортимент поліферментних препаратів, серед яких виділяється лікарський засіб у формі вкритих кишковорозчинною оболонкою (стійкою до кислого середовища) мікротаблеток у желатинових капсулах. Капсули Ерміталь швидко розчиняються у шлунку, вивільняючи мікротаблетки за мультидозовим принципом, що забезпечує добре перемішування з вмістом шлунка, транспортування зі шлунка разом з його вмістом і після вивільнення достатній розподіл ферментів усередині вмісту кишечника. До складу препарату Ерміталь входить ліпаза (10 000 / 25 000 / 36 000 ОД), амілаза (9000 / 22 500 / 18 000 ОД) та протеаза (500/1250/1200 ОД).

В аспекті НАЖХП препарат Ерміталь підвищує нутритивний статус пацієнта за рахунок покращення засвоєння та забезпечення організму такими есенціальними нутрієнтами: амінокислотами, холіном та іншими ліпідами (необхідні для адекватної роботи наднирників і синтезу статевих гормонів), вітамінами D₃, E, K₂, каротиноїдами, кальцієм. Поліферментний засіб сприяє усуненню диспептичних явищ, позитивно впливає на мікрофлору кишечника та поліпшує якість життя пацієнтів із НАЖХП.

Отже, хронічні ураження печінки, зокрема НАЖХП, характеризуються гендерними особливостями перебігу, а також частими явищами коморбідного перебігу з іншими патологічними станами. У більшості хворих на НАЖХП (понад 90%) виявляють стеатоз підшлункової залози, який потребує коригування схеми лікування та включення поліферментних препаратів (Ерміталь).

Підготувала Ілона Цюпа



Ерміталь

Німецька якість у кожній капсулі

Сучасний ферментний препарат за чесною ціною

STADA

Ця інформація призначена виключно для лікарів та фахівців в сфері охорони здоров'я. Реклама лікарського засобу.
Назва: Ерміталь. Діючі речовини: панкреатин, лікарська форма: Капсули гастроентеростійкі тверді.
Фармакотерапевтична група: Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. Код АТС A09A A02.
Побічні реакції: Покращення проходимості травного тракту, переважно від легкого до помірного ступеня тяжкості. Алергічні реакції, у тому числі відкриті свербіж, висип на шкірі, кропив'янка, набіжання, свербіж, бронхоспазм, анафілактичні реакції. Вивчення впливу препаратів, які містять панкреатин, і в інших групах пацієнтів: хворих на ВП, гострий панкреатит, цукровий діабет. Додаткових небажаних реакцій порівняно з тривалістю вживання препаратів встановлено не було. Препарат має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Категорія відпуску: Без рецепта. РП. Ерміталь 10000 № UA/7948/01/01; Ерміталь 25000 № UA/7948/01/02. Виробник: Nordpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



*Только Креон® содержит
в своем составе
уникальные* минимикросферы™
с панкреатическими ферментами,
адекватные дозы которых позволяют
снизить риск рецидивов хронического
панкреатита²*

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны до 30.05.2019 г.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТХ: A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у взрослых и детей, вызванная различными заболеваниями, в том числе указанными ниже, но не ограниченными этим перечнем: муковисцидоз, хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Особенности применения. У больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. При необходимости беременные или кормящие грудью, могут принимать Креон® в дозах, достаточных для обеспечения адекватного статуса питания.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целой (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (pH<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (pH<5,5) Це може бути яблучне пюре или йогурт, или фруктовый сок с pH<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок. Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной её потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грамм потребленного жира.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25000 до 80000 ед. ЕФ липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*. *Расстройства желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. О диареи и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были сыпь, с неизвестной частотой — зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаимодействия не проводилось.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 28.08.2017 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2016. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. - 2008. - Т. 9, № 7. - С. 513-523. 3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol. 21. - R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000.

* Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.11.2018.

UACRE190021

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81

Abbott

Доказательная панкреатология-2018: современный взгляд на терминологию, патогенез и ведение больных

4-5 апреля в г. Киеве на базе Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика прошла XXI Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Коморбидная патология в гастроэнтерологии. Состояние проблемы. Пути решения. Профилактическая гастроэнтерология и диетология. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний». Познавательные доклады и лекции, интересные мастер-классы и клинические случаи, представленные на симпозиуме ведущими специалистами в области гастроэнтерологии и диетологии Украины и Европы, дали возможность очертить большой круг нерешенных вопросов в практике врача-гастроэнтеролога. Были обсуждены перспективные пути взаимодействия клиницистов разных специальностей при лечении болезней желудочно-кишечного тракта в условиях коморбидной патологии, внедрение стандартов качества эндоскопических методов исследования, вопросы здорового питания и нутритивной коррекции для профилактики онкологических заболеваний, дислипидемии, дегенеративных заболеваний сетчатки, сложности ведения пациентов с коморбидной патологией в гастроэнтерологии и пути предотвращения врачебных ошибок.



Интересный доклад о современном состоянии доказательной панкреатологии представила президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц (Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман).

— По данным 2016 г. стремительно возросло количество научных публикаций в сфере панкреатологии

за счет исследований в области диабетологии. В то же время с 1965 по 2015 г. доля опубликованных работ, касающихся панкреатита, уменьшилась с 18,1 до 5% (A. Szentesi, 2016). За последние годы обнародованы несколько важных международных консенсусов, в частности рекомендации Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (HaPanEU); рекомендации по диагностике и лечению панкреатита у детей; руководство по изучению и лечению боли при хроническом панкреатите; руководство по диагностической визуализации и оценке тяжести хронического панкреатита; европейские рекомендации по кистозным новообразованиям поджелудочной железы.

Абсолютно новыми в панкреатологии-2018 являются определение и диагностические критерии раннего хронического панкреатита, описанные в Международном консенсусе о раннем хроническом панкреатите.

Если говорить о новых данных относительно патогенеза многих гастроинтестинальных заболеваний, то отмечается увеличение количества исследований, касающихся кишечной микробиоты и синдрома избыточного бактериального роста. В 2017 г. обнародованы результаты систематического обзора, раскрывающие потенциальную роль микроорганизмов пищеварительного тракта в возникновении патологии поджелудочной железы. Авторы проанализировали 2833 статьи, опубликованные в 1940-2017 гг. Результаты показали, что у больных хроническим панкреатитом имелись количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: отмечено уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также увеличение численности *Enterobacteriaceae*. На составе микробиоты сказывалось наличие сопутствующих заболеваний: у пациентов без сахарного диабета количество *Bacteroidetes* уменьшалось, а численность *Bifidobacterium* возрастала при отсутствии панкреатической недостаточности. Только в одном исследовании, посвященном острому панкреатиту с негативным результатом лечения пробиотиками, зафиксировано увеличение числа *Enterococcus* и снижение популяции *Bifidobacterium* по сравнению с таковыми у здоровых участников. Была выявлена также общая связь между раком поджелудочной железы и уменьшением численности *Neisseria elongata*, *Streptococcus mitis*, увеличением числа *Porphyromonas gingivalis*, *Granulicatella adiacens* (R. Memba et al., 2017).

Все больше данных свидетельствуют о том, что микроорганизмы могут влиять на эффективность лечения рака поджелудочной железы. В 2017 г. медицинской обществу была представлена чрезвычайно важная публикация «Потенциальная роль внутриопухолевых бактерий в обеспечении устойчивости опухоли к химиотерапевтическому препарату гемцитабину» (L.T. Geller et al., 2017). И хотя работа не соответствует самому высокому уровню доказательности, однако крайне интересна: в ткани аденокарциномы из протоков поджелудочной железы ученые идентифицировали микроорганизмы, которые могут метаболизировать гемцитабин (2',2'-дифтордезоксиситидин) в его неактивную форму (2',2'-дифтордезоксисиридин), что препятствует эффективной химиотерапии.

Следовательно, возникает вопрос о целесообразности одновременного введения антибиотиков с противоопухолевыми препаратами для повышения эффективности химиотерапии.

Еще одно примечательное исследование было посвящено изучению микробиоты языка для ранней диагностики рака поджелудочной железы. Проанализирован состав микробиоты налета языка 30 пациентов с карциномой головки поджелудочной железы и 25 здоровых людей с использованием технологии секвенирования гена *16S rRNA*. Ученые обнаружили при раке поджелудочной железы избыточное количество следующих микроорганизмов: *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*, *Catonella*, *Oribacterium*, *Filifactor*, *Campylobacter*, *Moraxella* и *Tannerella* по сравнению с таковым у здоровых лиц. Такие микроорганизмы, как *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Leptotrichia* и *Fusobacterium*, были идентифицированы только у пациентов с онкологическим заболеванием. Выявление столь радикальных отличий микрофлоры позволило авторам даже предложить использование исследования микробиоты языка для ранней диагностики рака поджелудочной железы (H. Lu, 2019).

Огромное внимание в современной панкреатологии уделяется проблемам «стареющей» поджелудочной железы. В последнем систематическом обзоре, посвященном анализу последствий старения поджелудочной железы, подтверждено, что данный метаболически активный орган с возрастом меняет свою морфологию и функцию. В детском возрасте объем поджелудочной железы увеличивается, достигая плато между 20 и 60 годами, а затем уменьшается. Редукция объема паренхимы органа связана преимущественно со снижением перфузии, фиброзом и атрофией. В результате этих изменений экзокринная функция поджелудочной железы значительно нарушается. У 5% лиц в возрасте старше 70 лет и 10% — старше 80 лет выявляют панкреатическую недостаточность с уровнем фекальной эластазы-1 ниже 200 мкг/г кала, а у 5% — с концентрацией фекальной эластазы-1 менее 100 мкг/г. Это может привести к нарушениям пищеварения и трофологической недостаточности. У многих пациентов пожилого возраста при тщательном обследовании можно выявить признаки бессимптомного панкреатита, а по сути — «тихую» панкреатическую недостаточность. Уменьшение продукции поджелудочной железой ферментов также влечет за собой вторичные клинические последствия, такие как дефицит жирорастворимых витаминов, микронутриентов, снижение минеральной плотности костей (J.M. Lohr, 2018).

Что касается современной диагностики, то на сегодняшний день с позиций доказательной медицины самым информативным методом визуализации в панкреатологии является эндоскопическая ультрасонография (Y. Issa, 2017). Лабораторное определение сыровоточной амилазы и липазы по-прежнему широко используется для диагностики воспалительных состояний поджелудочной железы. Большинство клиницистов при хроническом панкреатите ожидает увидеть повышение уровня этих ферментов в крови и практически никогда этого не происходит. Это связано с фиброзом и атрофией паренхимы при хроническом воспалении, а следовательно — угасанием секреторной функции поджелудочной железы. Поэтому именно определение низкого содержания амилазы и липазы поджелудочной железы в сыровотке крови является простым и полезным исследованием для диагностики хронического панкреатита (H.-Ch. Oh, 2017). Для достоверной дифференциации экзокринной панкреатической недостаточности обязательно определяют уровень фекальной эластазы, а при возможности — коэффициент абсорбции жира, а также выполняют триглицеридный дыхательный тест.

В проспективном продленном (8,6±4,6 года) когортном исследовании с участием 430 больных хроническим панкреатитом достоверно доказано значительное повышение риска смерти при наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), сопутствующего цирроза печени или патологии органов дыхания, алкогольной этиологии панкреатита, позднего установления диагноза (D. de la Iglesia-Garcia, 2018). Поэтому сегодня при ВНПЖ особое внимание уделяется подбору оптимальной медикаментозной терапии для снижения смертности в этой группе пациентов. Согласно последним рекомендациям HaPanEU, при хроническом панкреатите с ВНПЖ и наличием клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия (уровень доказательств 1A). Поскольку на эффективность панкреатических ферментных препаратов напрямую влияет ряд факторов (смешивание с содержимым желудка и двенадцатиперстной кишки; эвакуация содержимого из желудка с пищей; скорость высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке), препаратами выбора при ВНПЖ являются покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросферы или минимикросферы размером 2,2-2,5 мм (уровень доказательств 1B). Для достижения максимально эффективного результата терапии пероральные ферментные препараты следует назначать в начале еды и распределять их дозу между основными приемами пищи и перекусами.

На отечественном фармацевтическом рынке представлено большое количество ферментных средств, но наиболее хорошо изученным лекарственным препаратом, соответствующим всем критериям HaPanEU, считается Креон® производства Abbott Laboratories GmbH. Действующим веществом препарата Креон® является панкреатин, полученный из ткани поджелудочной железы свиней и включающий ферменты липазу, амилазу и протеазы. Быстрое достижение терапевтического эффекта обеспечивается за счет высокой степени активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для производства препарата, а также оригинальной формы выпуска, которая является оптимальной для доставки пищеварительных ферментов в тонкую кишку.

Препарат Креон® представляет собой высокоочищенный свиной панкреатин в форме минимикросфер (гранул) размером 1-1,2 мм, покрытых кишечнорастворимой кислотоустойчивой (гастрорезистентной) оболочкой, в твердых желатиновых капсулах. Желатиновые капсулы быстро растворяются в желудке, высвобождая большое количество минимикросфер, что обеспечивает равномерное перемешивание гранул с содержимым желудка и синхронное перемещение с желудочным химусом в двенадцатиперстную кишку. Когда минимикросферы попадают в тонкую кишку со слабощелочной средой, гастрорезистентная оболочка начинает растворяться, высвобождая панкреатические ферменты с липолитической, амилотической и протеолитической активностью. Это обеспечивает адекватное течение пищеварительных процессов.

Капсулы Креон® рекомендуется глотать целиком, не раскрывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время приема пищи, в том числе легкого перекуса. Если пациент не может проглотить капсулу целиком (например, дети и пациенты пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить минимикросферы в мягкую пищу с кислой средой (pH<5,5), которая не требует разжевывания, или в жидкость с кислой средой (pH<5,5).

Дозирование препарата Креон® следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, жирового состава пищи, поддержки надлежащего нутритивного статуса, причины нарушения пищеварения. Минимальная доза липазы при ВНПЖ вследствие хронического панкреатита составляет от 40 000 до 50 000 Ph.U. на основной прием пищи и половинная доза — на перекус (HaPanEU, уровень доказательств 1A).

Несмотря на стремительное развитие доказательной медицины, сохраняются значительные сложности в ведении пациентов с коморбидной патологией в гастроэнтерологии. Медицинское сообщество ждет еще много интересных открытий, но уже сегодня при назначении рациональной фармакологической терапии клиницисты должны опираться на имеющуюся доказательную базу.

Подготовила Виктория Бандалетова



Порівняльний аналіз еластографічних показників підшлункової залози та печінки при хронічному біліарному панкреатиті у коморбідності з ожирінням

Захворювання підшлункової залози (ПЗ), зокрема хронічний панкреатит (ХП), є важливою проблемою не лише гастроентерології, а й системи охорони здоров'я в цілому, оскільки існує тенденція до зростання їх поширеності [1, 3-5]. Рання діагностика ХП утруднена, особливо при легких і стертих формах захворювання, при яких метаболічні та патоморфологічні порушення в тканині залози є компенсованими, а клінічні симптоми нечіткі або практично не проявляються [2, 6].

Наявність хронічного запального процесу у тканині ПЗ призводить до погіршення її структурного стану, а коморбідне ожиріння додатково сприяє цьому. Тому інформативна діагностика та відповідне раціональне лікування мають важливе клінічне значення через велику імовірність подальшого розвитку різноманітних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчити структурний стан печінки та ПЗ залежно від глибини гепатобіліарних порушень і наявності супутнього ожиріння та оцінити взаємозв'язок між ними.

Матеріали та методи. Було обстежено 137 хворих на хронічний біліарний панкреатит (ХБП). До основної групи включили 115 пацієнтів із ХБП і супутнім ожирінням, до групи порівняння – 22 хворих на ХБП. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових людей, вік і стать яких були зіставні з такими у групах дослідження.

Для визначення впливу етіологічного біліарного чинника пацієнтів розділили на 4 групи. До 1-ї групи (26 осіб) включили хворих на ХП в поєднанні з функціональними розладами (ФР) біліарної системи й ожирінням. До 2-ї групи (30 осіб) увійшли пацієнти з ХП в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ) та ожирінням. До 3-ї групи (34 осіб) розподілили хворих на ХП після перенесеної лапаротомічної холецистектомії (ЛТХЕ). У 4-ту групу (25 осіб) включили хворих на ХП після перенесеної малоінвазивної холецистектомії (МІХЕ). Вік пацієнтів становив від 28 до 71 року (середній вік – $52,57 \pm 10,89$ року). Жінок було 66 (57%), а чоловіків – 49 (43%). Групи дослідження були зіставними за віком, статтю та тривалістю захворювання, що становила $9,07 \pm 5,19$ року. Наявність і ступінь ожиріння визначали за індексом маси тіла. Надлишкова маса тіла діагностована у 35 хворих, ожиріння I ступеня – у 56 пацієнтів, II ступеня – у 21, III ступеня – у 3 пацієнтів.

Стан та структуру ПЗ і печінки у хворих на ХП біліарного генезу у поєднанні з ожирінням оцінювали методом еластографії хвилі зсуву. Визначення щільності печінки та ПЗ проводили скануючим ультразвуковим апаратом Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна), контактним, датчиком конвексного формату

на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм. При дослідженні печінки цим методом виконували по 5 вимірювань у різних ділянках правої та лівої часток, при обстеженні ПЗ – по 5 вимірювань у ділянках головки, тіла та хвоста.

Результати та їх обговорення. Щільність печінки та ПЗ у хворих були практично зіставними з такими у здорових осіб. Тканина обох досліджуваних паренхіматозних органів картувалася синім кольором, що свідчило про їх незмінену структуру та відсутність циротичних змін у печінці і значного фіброзу у ПЗ. У таблиці 1 наведено показники щільності печінки та ПЗ хворих на ХБП залежно від наявності в них супутнього ожиріння.

Встановлено, що у хворих на ХБП показники щільності печінки та ПЗ були вищими порівняно з такими у контрольній групі, а у хворих із коморбідним ожирінням – достовірно вищими. У пацієнтів із ХБП щільність печінки була на 30,2% вищою, ніж у контрольній групі, а ПЗ – на 27,9% ($p < 0,05$). У хворих на ХБП з ожирінням щільність печінки на 10,6% перевищувала таку у пацієнтів з ХБП, а ПЗ – на 8,6% ($p < 0,05$).

У таблиці 2 відображено показники щільності печінки та ПЗ у різних групах хворих на ХБП за етіологічним чинником.

Найвищу щільність печінки і ПЗ констатували у групі ХП+ЛТХЕ, вона була достовірно вищою відносно такої у групах ХП+ХБХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Достовірної різниці між вказаними параметрами у групах ХП+ХБХ і ХП+ФР не було, проте вони були достовірно вищими порівняно з такими у групі ХП+МІХЕ ($p < 0,05$), в якій були виявлені найнижчі показники щільності.

Ці дані підтверджують, що найбільш порушеною структурою обох досліджуваних органів була у пацієнтів з ХП+ЛТХЕ, а найнижча щільність печінки та ПЗ спостерігалась у групі ХП+МІХЕ. Це свідчить

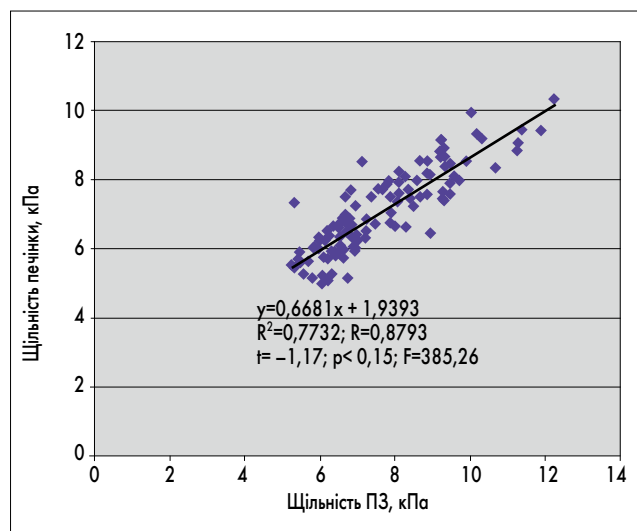


Рис. Взаємозалежність щільності печінки та ПЗ у хворих на ХБП із супутнім ожирінням

Досліджувані органи	Група		
	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХБП (n=22)	Хворі з ХБП та ожирінням (n=115)
Печінка, кПа	4,80±0,24	6,88±0,24*	7,70±0,15**
ПЗ, кПа	4,67±0,32	6,47±0,29*	7,08±0,11**

* Достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); ** достовірна різниця порівняно з показниками у хворих на ХБП ($p < 0,05$).

Досліджувані органи	Контрольна група (n=20)	Група за етіологічним чинником			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+ХБХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Печінка, кПа	4,80±0,24	7,22±0,29*	7,57±0,27*	9,01±0,22***§‡	6,77±0,22*†
ПЗ, кПа	4,67±0,32	6,92±0,25*	7,36±0,21*	7,99±0,13***§‡	6,24±0,17*†

* Достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ФР та ХП+ХБХ ($p < 0,05$); *** достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ФР та ХП+ЛТХЕ ($p < 0,05$); достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$); § достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ХБХ та ХП+ЛТХЕ ($p < 0,05$); ‡ достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ХБХ та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).



Л.С. Бабінець

про достовірно меншу глибину пошкодження структури печінки та ПЗ у пацієнтів після малоінвазивної холецистектомії.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на стан структури печінки та ПЗ був таким: ЛТХЕ>ХБХ=ФР>МІХЕ.

На рисунку подано графічне зображення результату проведеного кореляційно-регресійного аналізу параметрів щільності печінки та ПЗ при ХБП у поєднанні з ожирінням. Було встановлено достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,879$; $p < 0,05$) між щільністю печінки та ПЗ. Це засвідчило достовірну взаємозалежність структурних змін у печінці та ПЗ у хворих на ХП біліарного генезу, поєданого з ожирінням.

Висновки. За допомогою еластографії хвилі зсуву у хворих на ХБП встановлено наявність достовірного підвищення щільності як печінки, так і ПЗ до рівня стеатозу. Слід відзначити, що щільність печінки та ПЗ із приєднанням ожиріння зростала. Було встановлено рейтинг впливу етіологічного чинника на стан структури печінки та ПЗ у бік зменшення щільності: лапаротомічна холецистектомія > некалькульозний холецистит = функціональні розлади гепатобіліарної системи > малоінвазивна холецистектомія.

Наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між показниками щільності печінки та ПЗ ($r = 0,879$; $p < 0,05$) довела той факт, що погіршення структурного стану паренхіми печінки викликає аналогічні зміни паренхіми ПЗ, а також констатувала їх взаємопов'язаність. Це також довело системність стеатозу паренхіматозних органів – печінки і ПЗ – при біліарному ХП у поєднанні з ожирінням, що необхідно враховувати при формуванні програм комплексного лікування.

У подальших дослідженнях плануємо розробити та науково обґрунтувати комплексні програми лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом біліарного генезу у коморбідності з ожирінням.

Література

- Babinets L.S. Improvement of the Complex Medical Treatment for the Patients with Chronic Biliary Pancreatitis / L.S. Babinets, K. Kytsai, Yu. Kotsaba, I. Halabitska, N. Melnyk, I. Semenova, O. Zemlyak // Wiedomosti Lekarskie. – 2017. – № 2 (1). – P. 213-216.
- Babinets L.S. Patogenetic substantiation of trofologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis / L.S. Babinets, I.M. Halabitska, K.Yu. Kytsai // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (16). – P. 272-275.
- DiManno E.P. Chronic pancreatitis: landmark papers, management decisions, and future / E.P. DiManno, M.J. DiManno // Pancreas. – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 641-650.
- Iglesias-Garcia J. New steps of elastography for the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-Garcia // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 2016. – Vol. 108, № 6. – P. 136-142.
- Kawada N. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective / N. Kawada, S. Tanaka // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 14. – P. 3712-3724.
- Lohr J.M. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J.M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl // United European Gastroenterol J. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 153-199.

Минуле та сьогодення: висновки експертів Міланського симпозиуму-2018

Ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Щорічний симпозиум із вивчення й удосконалення методів лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту (НВК) «Нові методи терапії запальних захворювань кишечника: погляд у майбутнє» відбувся в м. Мілані 5-6 жовтня 2018 р. У фокусі конгресу були актуальні методи діагностики та лікування пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, оптимальні підходи до ведення таких пацієнтів, перегляд дозувань і результати застосування нових комбінацій препаратів. Пропонуємо до уваги читачів огляд найбільш цікавих доповідей, які були представлені на симпозиумі.

Препарати 5-АСК: застарілі чи все ще досить актуальні для лікування?

Axel Dignass (м. Франкфурт-на-Майні, Німеччина)

Похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) з успіхом використовуються для лікування пацієнтів з НВК протягом декількох десятиліть і залишаються стратегією вибору основної та підтримувальної терапії при виразковому коліті легкого та помірного ступенів. Ректальне застосування месалазину у вигляді супозиторіїв, клізм або піни є найбільш ефективним методом терапії дистального виразкового коліту. Доведено, що пероральні препарати месалазину є високоефективними і як основна терапія, і як засіб для підтримання ремісії поширеного, лівобічного НВК легкого та помірного ступеня. Цікавим є те, що комбіноване лікування із застосуванням 5-АСК перорально і ректально покращує лікувальний ефект як при дистальному, так і при поширеному НВК. Результати нещодавніх досліджень продемонстрували, що загоєння слизової оболонки, поліпшення якості життя і продуктивності роботи, які є важливими критеріями оцінки ефективності терапії у ході клінічних випробувань, спостерігалися в групі осіб, які отримували терапію, порівняно з групою плацебо.

На цей час дослідження зосереджуються на оптимізації використання 5-АСК для лікування пацієнтів з НВК: вчені розробляють нові схеми дозування 5-АСК, нові формули з різним часом кінетичного вивільнення, а також комбінації оральних і ректальних препаратів 5-АСК. Новітні схеми дозування 5-АСК, які передбачають прийом препарату пацієнтом один раз на добу, демонструють високу ефективність і як основна, і як підтримувальна терапія пацієнтів з НВК. Крім того, нові підходи щодо дозування препаратів 5-АСК асоційовані з підвищенням ефективності терапії та покращенням якості життя пацієнтів, які дотримуються оновлених рекомендацій. Також препарати 5-АСК продемонстрували хіміопрофілактичні властивості у пацієнтів із довготривалим виразковим колітом.

Сьогодні залишилася ще низка питань, які стосуються оптимізації використання 5-АСК у пацієнтів із неспецифічними захворюваннями кишечника, що являють собою перспективний напрям для майбутніх досліджень.

Стероїди: старі та нові трактування

Simon P.L. Travis (м. Оксфорд, Велика Британія)

У 1950 р. було зареєстровано 129 випадків НВК, смертність становила 22% протягом першого року від

моменту встановлення діагнозу (J.M. Rice-Oxley et al., 1950). У 1955 р. було проведено дослідження з вивчення ефективності стероїдів для лікування пацієнтів із колітом. Виявлено, що у групі, яка отримувала стероїди, смертність становила 7%, у групі плацебо — 24% (S.C. Truelove et al., 1955). У 1962 р. преднізолон, який необхідно було приймати перорально по 20 мг щодня протягом 2 тижнів у комплексі зі стероїдними клізмами, викликав ремісію у 78% пацієнтів з колітом легкого чи помірного ступенів тяжкості (S.C. Truelove et al., 1962). У ході досліджень було встановлено оптимальну дозу преднізолону — 40 мг/добу. Менша доза була визначена як неефективна для лікування захворювання в активній фазі.

Звичайні пероральні кортикостероїди є ефективними, але наявність системних побічних ефектів обмежує їх використання. Будесонід досить ефективний у лікуванні хвороби Крона, яка уражає висхідну клубову кишку, але на 13% менш ефективний, ніж преднізолон (J.N. Baron et al., 1962). Будесонід має меншу кількість побічних ефектів порівняно з іншими стероїдами (33 і 55% відповідно). У дослідженні A. Tromm і співавт. (2011) повідомлялося, що будесонід у дозі 9 мг є не менш ефективним, ніж месалазин у дозі 4,5 г при прийомі щодня для лікування хвороби Крона легкого та середнього ступеня тяжкості. Розробляються також інші препарати: у найбільшому дослідженні беклометазону дипропіонату для лікування активного лівостороннього або поширеного коліту у 177 хворих ефект від прийому препарату в дозі 5 мг/добу був подібний до ефекту від месалазину (W.J. Sandborn et al., 2015).

Азатіоприн: застарілий чи все ще дієвий варіант лікування неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона?

Filip Baert (м. Руселаре, Бельгія)

Тривалий час лікування імунomodуляторами, такими як азатіоприн і 6-меркаптопурин, вважалося основною лінією підтримувальної терапії при НВК помірного та важкого ступеня та хвороби Крона. Вони успішно використовувалися і, як правило, не потребували додаткового застосування стероїдів. У зв'язку з тим, що це давно відомий препарат, його використання не завжди було підтверджено вагомими доказами. Більше того, його потенціал у загоєнні слизової оболонки при хворобі Крона є досить низьким. Водночас широке використання у потрібній дозі

та повільне подальше вивільнення значно зменшило необхідність використання стероїдів, які мають низку побічних ефектів, але не потребу в хірургічному втручанні при хворобі Крона. Вивчення метаболітів і особливостей основного метаболізуючого ферменту (тіопурину метилтрансферази) дозволило частково спрогнозувати його токсичність та оптимізувати ефективність. Наявність низки побічних ефектів, хоч вони добре відомі та контролювані, є несприятливим фактором використання азатіоприну в порівнянні з біологічними агентами. Після багаторічних дебатів Sesame (французький реєстр безпеки ліків) визначив довготривалий ризик, який проявляється у вигляді розвитку лімфоми та раку.

Останніми роками з'являється все більше засобів, у тому числі кілька нових класів біопрепаратів, які стають доступнішими, потужнішими і часто вважаються більш безпечними і простішими в застосуванні при запальних захворюваннях кишечника. У кількох дослідженнях підтверджено додаткову користь комбінованої терапії імунomodуляторами, зокрема інгібіторами фактора некрозу пухлини (ФНП). Комбінована терапія не тільки є більш ефективною, але й призводить до підвищення концентрації анти-ФНП-агентів, запобігаючи таким чином втраті терапевтичної дії. Така стратегія також є економічно вигідною для пацієнта, оскільки нові біопрепарати є дуже дорогими.

На тлі застосування більшості біологічних препаратів досягається швидке загоєння слизової оболонки, проте висока ціна засобів істотно обмежує їх широке використання.

Застосування імунomodуляторів залишається одним із дієвих напрямів лікування як перша лінія підтримувальної терапії у пацієнтів з НВК чи хворобою Крона середнього ступеня тяжкості без несприятливих прогностичних маркерів, яким не допомагає терапія препаратами 5-АСК (за винятком пацієнтів старшого віку та осіб із наявними супутніми захворюваннями). Абсолютними показаннями до призначення імунomodуючої терапії є запобігання (або подолання) імунodefіциту на початку прийому інфліксимабу або в ситуаціях підвищеного ризику імуногенності, таких як відновлення прийому інфліксимабу після тривалої перерви.

Тим часом обмежений бюджет у багатьох країнах і для багатьох страхових компаній все ще буде передбачати використання імунomodуючої терапії перед початком лікування біопрепаратами. З метою раціоналізації стратегії ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника необхідно продовжувати вивчення не лише оптимальних схем та дозування лікарських засобів, але й економічного боку питання.

Переклала з англ. **Ольга Мигалатюк**

3

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Тетяна Георгіївна Кравченко, кандидат медичних наук, доцент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Поширеність запальних захворювань кишечника (ЗЗК) становить приблизно 0,5-1%. У практиці сімейного лікаря та абдоминального хірурга частота їх мала, а гастроентеролога та колопроктолога – досить висока. Непередбачуваний прогноз ЗЗК вимагає гнучкого індивідуального мультидисциплінарного підходу до їх діагностики та лікування. XXI століття ознаменувалося досягненнями у вивченні патогенезу ЗЗК, новими методами їх діагностики і терапії, що докорінно змінили ведення пацієнтів з ЗЗК. Завдання лікарів – використовувати ці зміни для поліпшення результатів лікування, уникаючи багатьох потенційних пасток.

Найтипівшими помилками у веденні пацієнтів із ЗЗК є вибір тактики лікування без урахування прогностичних факторів, покрокова ескалаційна терапія, субоптимальне лікування та його невинуватна ескалація.

Основними складовими сучасної стратегії ведення пацієнтів із ЗЗК є вибір тактики з урахуванням активності хвороби (клінічних симптомів) та її тяжкості (факторів ризику); лікування до досягнення глибокої ремісії (клінічної, ендоскопічної) та нормалізації основних біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, С-реактивний білок); ретельний моніторинг в ремісії та своєчасна корекція терапії за її неефективності або виникнення побічних ефектів.

5-АСК вже майже 40 років успішно використовується в лікуванні загострень і з метою підтримки ремісії НВК легкого

та середнього ступеня тяжкості, а це відзначається у близько 60% пацієнтів. 5-АСК має високий профіль безпеки і може застосовуватися у дітей, вагітних і під час грудного вигодовування. Недостатня ефективність 5-АСК, як правило, пов'язана з використанням субоптимальних доз, відмовою від застосування ректальних форм, недостатньою тривалістю прийому під час загострення (тільки до поліпшення симптомів, але не до ендоскопічної ремісії) та нерегулярним прийомом.

Основні положення щодо оптимізації лікування пацієнтів із легким і середньотяжким НВК дуже чітко викладені в рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (2019). Так, необхідно використовувати оптимальні пероральні дози (високі дози 5-АСК більш ефективні, ніж низькі); при дистальних колітах ректальні форми ефективніші за пероральні; при поширених колітах ефективність лікування вища при поєднанні ректальних і пероральних форм (ректальні форми необхідно застосовувати і в період ремісії); за неефективності або непереносимості 5-АСК призначають будесонід.

Недотримання цих загальних правил може призводити до невинуватної ескалації лікування. Тому перед ескалацією лікування важливо переконаватися в тому, що проведена терапія була оптимальною (доза, тривалість, шлях введення), а поточні симптоми є симптомами активного ЗЗК, і розглянути всі альтернативні діагнози як маску ЗЗК (функціональні симптоми, інфекції, в тому числі *Clostridium difficile* і цитомегаловірусна, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, синдром надмірного бактеріального росту, мальабсорбція жовчних солей тощо).

Буденофальк®
Ректальна піна

Потужна протизапальна дія**
Швидке купірування симптомів**

Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважній більшості пацієнтів**
- Гарантована протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки**
- Висока ефективність при протектосигмоїдитис: ремісія у 86% пацієнтів**

Виробник:
Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
www.dr.falkpharma.de

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)
www.alpenpharma.com

К.О. Просолєнко, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету;
А.М. Черняк, к. мед. н., завідувач відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ»;
К.А. Лапшина, Харківський національний медичний університет

Сучасний погляд на курацію пацієнтів зі змішаними аутоімунними хворобами печінки



К.О. Просолєнко

Аутоімунний печінковий перехресний синдром (ПС), або оверлап-синдром характеризується проявом в одного і того ж хворого ознак двох різних аутоімунних захворювань печінки, які, найімовірніше, мають спільний генез [5, 17]. Аутоімунний гепатит (АІГ), як найчастіша складова змішаних аутоімунних хвороб печінки, має два основних варіанти фенотипу, у яких прояви класичного захворювання змішуються з симптомами первинного біліарного холангіту (ПБХ) або первинного склерозуючого холангіту (ПСХ). Значно рідшим є варіант поєднання ПБХ і ПСХ [3, 16].

Етіологія хронічних захворювань печінки, перебіг яких характеризується наявністю ПС, до теперішнього часу не вивчена. Розглядається фактор спадкової схильності, а також ціла низка тригерних механізмів, здатних запустити кожне з двох захворювань, які включені в ПС. Патогенні механізми, що відповідають за поєднаний перебіг аутоімунних захворювань печінки, до кінця не зрозумілі. На жаль, на сучасному етапі ми не маємо стратегій лікування, ефективність яких є доведеною. Останній факт, передусім, пов'язаний із невеликою поширеністю цих захворювань і ще більш рідкісним їх поєднанням [6, 12]. Частота перехресту АІГ із ПБХ становить 1-14,2%, а частота перехресту з АІГ з ПСХ — 1,4-17% [4, 8, 10]. Згідно з даними останніх досліджень вважається, що поширеність істинного оверлап-синдрому з наявністю ПБХ, який чітко відповідає сучасним критеріям, становить не більше 2% [8]. Визначення ПС необхідне переважно для ідентифікації пацієнтів, які погано реагують на стандартне лікування.

Найчастішим варіантом ПС є поєднання АІГ і ПБХ, що може спостерігатися у двох варіантах: одночасному та послідовному [16, 17]. При одночасному ознаки обох захворювань виникають майже в один той самий час. При другому варіанті є 2 різновиди. Один із них характеризується початком захворювання з ознаками АІГ, після чого з'являються ознаки ПБХ із серологічними маркерами (антимітохондріальні антитіла до піруватдегідрогеназного комплексу — АМА-M2) і біохімічними змінами у вигляді зростання рівня ферментів холестази. За іншого варіанту послідовного ПС спочатку у пацієнтів виникає клінічна картина ПБХ, після чого з'являються ознаки АІГ (високий цитоліз, позитивні антинуклеарні антитіла, антигладеньком'язові антитіла тощо) [5, 16]. У двох дослідженнях показано, що близько у 2,5% хворих на ПБХ розвивається гострий АІГ, але за даними найбільшого дослідження встановлено, що тільки у 8 з 1476 пацієнтів з ПБХ пізніше розвинувся АІГ [6, 8].

Враховуючи специфічні особливості ведення таких хворих, важливість правильного та своєчасного визначення наявності оверлап-синдрому складно переоцінити. Тому треба знати та використовувати стандартні міжнародні критерії. Найбільш часто застосовуваною та рекомендованою всіма останніми міжнародними настановами є система під назвою «Паризькі критерії» [5, 7, 16]. Відповідно до цієї системи діагноз ПС ПБХ/АІГ при початковому розвитку ПБХ вимагає наявності двох із таких трьох діагностичних критеріїв:

1) рівень аланінамінотрансферази мінімум у 5 разів перевищує верхню межу норми (ВМН);

2) показник IgG щонайменше в 2 рази вищий за ВМН та/або позитивний тест на антитіла до гладеньком'язових клітин;

3) наявність ознак помірного або тяжкого інтерфейсного гепатиту* за даними гістологічного дослідження біоптату печінки.

Діагноз ПС ПБХ/АІГ при початковому розвитку АІГ вимагає наявності двох із таких трьох діагностичних критеріїв:

1) активність лужної фосфатази $\geq 2 \times \text{ВМН}$ або гамма-глутамілтрансферази $\geq 5 \times \text{ВМН}$;

2) наявність АМА;

3) виражені ураження жовчних проток у біопсії препарату печінки.

Встановлено, що ці критерії з високою чутливістю (92%) і специфічністю (97%) дозволяють виявити пацієнтів із клінічним діагнозом варіанта АІГ-ПБХ [6, 12].

Важливо, що термін «перехресний синдром» не повинен стосуватися пацієнтів з ПБХ, у яких виявляються позитивні лабораторні маркери АІГ, і легким ступенем інтерфейсного гепатиту (рис. 1), оскільки такі ознаки можуть зустрічатися при ПБХ [6, 12].

За наявності ознак ПС перебіг захворювання є більш тяжким, ніж при наявності однієї хвороби, і характеризується вищою частотою поширеного фіброзу на момент встановлення діагнозу (навіть у пацієнтів молодого віку). Клінічний перебіг ПС (АІГ/ПБХ), як правило, більшою мірою визначається АІГ. Темпи прогресування в цьому випадку вищі, ніж при ізолюваному ПБХ, та зумовлені вираженістю запально-некротичних змін у паренхімі печінки [5, 17].

На етапі сформованого цирозу печінки встановити діагноз ПС за гістологічною картиною тканини

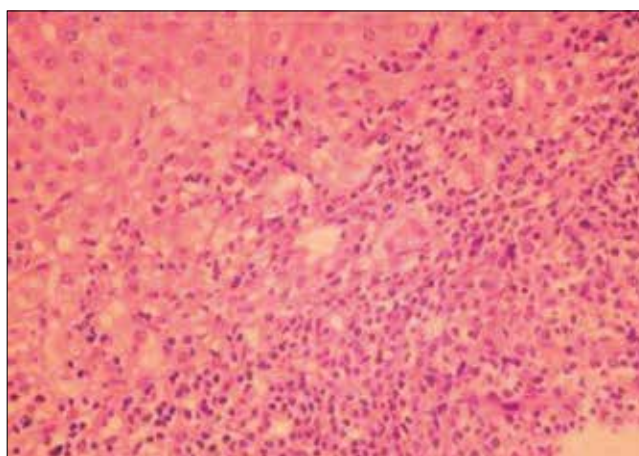


Рис. 1. Препарат печінки пацієнтки з перехресним синдромом ПБХ/АІГ 1 типу. Ознаки пошкодження жовчних шляхів навколо портальної ділянки, облітерація фокального протоку в поєднанні з інтерфейсним гепатитом з ознаками лімфоплазмочитарної інфільтрації, переважно навколо перілобулярних ділянок (гематоксилін-еозин, $\times 400$) [16]

печінки майже неможливо. У цьому випадку клінічне значення має своєчасна й адекватна корекція ускладнень цирозу печінки [5]. У більшості публікацій відзначається також несприятливий прогноз щодо біохімічної відповіді на прийом урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), прогресування фіброзу і смерті, пов'язаної з печінковою недостатністю [6].

Незважаючи на відсутність контрольованих досліджень, у рекомендаціях Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) на підставі результатів невеликих досліджень зазначено про необхідність додавання кортикостероїдів (преднізолону або будесоніду) або на момент встановлення діагнозу ПС, або d разі недостатньої біохімічної відповіді після 3 міс застосування УДХК [6, 7, 16]. Цікавими є результати великого багатоцентрового дослідження Е. Ozaslan (2014) за участю 88 пацієнтів, у ході якого 30 хворих як терапію першої лінії отримували УДХК, 58 — комбінацію УДХК та імунодепресантів (преднізон±азатиоприн). У пацієнтів із помірним перипортальним гепатитом ефективність монотерапії УДХК і комбінованої терапії, судячи з біохімічної відповіді, була подібною (80%), тоді як у хворих на гепатит тяжкого ступеня ефективність монотерапії УДХК була значно нижчою (14 vs 71%). Наявність поширеного фіброзу була пов'язана з відсутністю відповіді на комбіновану терапію, але не на монотерапію УДХК. У результаті терапії другої лінії імуносупресивними препаратами (циклоспорином, такролімусом і мікофенолату мофетиллом) досягнуто біохімічної ремісії у половини пацієнтів з відсутністю відповіді на початкову імуносупресію [14]. Ці дані свідчать на користь доцільності застосування комбінації УДХК та імунодепресантів як терапії першої лінії у пацієнтів із ПБХ і тяжким перисептальним гепатитом.

Існує думка, що при тривалому лікуванні за наявності відповіді дозу імуносупресивних препаратів можна зменшити, а частота успішного припинення лікування є вищою, ніж при класичному АІГ [6]. У пацієнтів із ПБХ, у яких розвивається АІГ (послідовний варіант) та які отримували УДХК, необхідно застосовувати імунодепресанти [6, 8, 18].

В останніх рекомендаціях щодо терапії ПСХ пропонується розглядати обетіхолову кислоту як препарат, що використовується при недостатній ефективності УДХК. Слід зазначити, що стосовно ПС ПБХ/АІГ такої рекомендації немає [6, 18].

ПС ПСХ/АІГ переважно зустрічається у дітей, підлітків і дорослих молодого віку [1, 9]. Синонімом є термін «аутоімунний склерозуючий холангіт». Його характеристики включають клінічні, біохімічні та гістологічні особливості АІГ і холангіографічні ознаки, характерні для ПСХ (рис. 2) [8, 9]. Ретроспективна діагностика ПС ПСХ/АІГ, згідно з сучасними критеріями, дозволила встановити його наявність у 1,4-17% пацієнтів [13]. У дітей і підлітків з ПС ПСХ/АІГ частіше виявляли хронічні запальні захворювання кишечника, вони частіше були позитивними за показником р-ANCA у сироватці, ніж ті, хто має тільки АІГ. Трансамінази сироватки зазвичай є вищими при АІГ, але лабораторні показники холестази можуть бути нормальними при оверлап-синдромі ПСХ/АІГ [1].

*Інтерфейсний гепатит (ступінчасті некрози, або перипортальний гепатит) характеризується проникненням запальних лімфоплазмочитарних інфільтратів у паренхіму печінки з відділенням («відшнуровуванням») і руйнуванням ізолюваних гепатоцитів або їх невеликих груп.

Таким чином, у пацієнтів з АІГ, які мають ознаки холестази та/або є стійкими до імуносупресії, слід виключати ПС ПСХ/АІГ.

При оверлап-синдромі ПСХ/АІГ також використовувалася УДХК в поєднанні з імуносупресивними схемами [9]. Таких пацієнтів лікували з УДХК (15-20 мг/кг/добу), преднізолон (0,5-1 мг/кг/добу) і 50-75 мг азатіоприну з хорошою біохімічною реакцією.

При проведенні початкового лікування пацієнт із ПС ПСХ/АІГ часто відповідає на імуносупресивну терапію [1, 13]. Лабораторні показники в більшості випадків нормалізуються протягом кількох місяців лікування, хоча довгостроковий прогноз є гіршим, ніж при ізолюваному АІГ, оскільки ураження жовчних протоків продовжує прогресувати приблизно у 50% пацієнтів.

Оптимальна тривалість імуносупресивної терапії не визначена, але її припинення можливе лише при значному зменшенні запального процесу за даними гістологічного дослідження. Відповідь на лікування можна контролювати, оцінюючи концентрацію IgG і титри аутоантитіл, коливання яких корелюють з активністю захворювання [5, 6, 16]. Важливо відмітити, що відсутність сироваткових аутоантитіл не виключає ризик розвитку рецидиву. Встановлено, що повна відміна лікування в перші 2 роки зазвичай супроводжується рецидивами [6, 17]. Таким чином, про повне припинення лікування може йтися тільки після фіксації стабільно нормальних функціональних проб печінки протягом 1-2 років, нормальних рівнів IgG і негативних титрів аутоантитіл при відсутності запальної активності за даними біопсії печінки.

Відносно нещодавно почали виділяти окреме захворювання, яке потребує дуже ретельної диференційної діагностики з ПСХ. Це імуніглобулін G4-асоційований холангіт (IgG4-AH). На цей час IgG4-AH розглядається як прояв IgG4-асоційованого склерозуючого захворювання та діагностується на підставі сукупної оцінки характерних клінічних, рентгенографічних, серологічних, гістологічних та імуногістохімічних ознак [2]. При цьому гістопатологічним дослідженням надається першочергове значення. Виявлення трьох основних гістологічних ознак (щільного лімфо-плазматичного інфільтрату, багаторушного фіброзу і облітеруючого фібріту) дозволяє вчасно діагностувати захворювання. А при збільшенні співвідношення IgG4-позитивних плазматичних клітин (ППК) / IgG-ППК >40% діагноз IgG4-асоційованого склерозуючого захворювання не підлягає сумніву [2, 9].

IgG4-AH являє собою біліарне захворювання невідомої етіології, що має біохімічні та холангіографічні особливості, які не відрізняються

від ПСХ, найчастіше супроводжується позабіліарними проявами, реагує на терапію кортикостероїдами, часто асоціюється з аутоімунним панкреатитом і характеризується підвищенням сироваткового IgG4 та інфільтрацією IgG4-ППК у жовчних протоках і тканині печінки [2]. На відміну від ПСХ, IgG4-AH не пов'язаний із запальними захворюваннями кишечника. Попередні дані свідчать про те, що імунопатогенез IgG4-AH відрізняється від інших аутоімунних холестатичних захворювань печінки, таких як ПСХ і ПБХ. Переважно зустрічається у чоловіків, середній вік при встановленні діагнозу – 60 років.

Були запропоновані критерії IgG4-AH [11]. Для встановлення такого діагнозу пацієнт із біліарною стриктурою, що локалізована у внутрішньопечінкових, проксимально позапечінкових і/або інтрапанкреатичних жовчних протоках, повинен мати:

- нещодавнє панкреатичне/біліарне хірургічне втручання в анамнезі,
- або гістологічні ознаки аутоімунного панкреатиту (АІП) / IgG4-AH,
- або класичні ознаки АІП і підвищений IgG4,
- або два з наведених критеріїв (підвищення IgG4 у сироватці крові; типові рентгенологічні дані ураження підшлункової залози; інші ознаки ураження органів, включаючи склерозуючий сіалоаденіт, ретроперитонеальний фіброз, абдомінальну лімфаденопатію з інфільтрацією IgG4-ППК; >10 IgG4-ППК у біоптатах жовчних проток), а також адекватну відповідь на 4-тижневий курс лікування кортикостероїдами, що дозволяє видалення стента без рецидиву обструктивного холестази, щоб досягти зниження печінкових показників <2 ВМН і зменшення IgG4 і СА 19-9 [9].

На противагу молодим пацієнтам із ПС ПСХ/АІГ у більшості хворих на IgG4-AH захворювання дебютує у старшому віці (60 років) жовтяницею (77%) та клінічними проявами АІП (92%). Стриктри виявляються при магнітно-резонансній холангіопанкреатографії або ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії ізолювано в інтрапанкреатичній ділянці Вірсунгової протоки у 51% хворих. В інших випадках вони розташовані у жовчовивідних протоках. Рівень сироваткового IgG4 значно вищий, ніж при ПСХ. У разі наявності ПСХ холангіографічні особливості проявляються у вузлуватих стриктурах жовчних проток, що мають вигляд дерева з обрізаними гілками, тоді як пацієнти з IgG4-AH мають сегментарні стриктури і звуження дистальної третини загальної жовчної протоки. При гістологічному вивченні печінки виявляється облітеруючий фіброзний холангіт тільки у хворих на ПСХ; при IgG4-AH він спостерігається рідко. На відміну від ПСХ для IgG4-AH типовою є виражена інфільтрація IgG4-ППК портальних трактів печінки [2, 9].

Холангіографічні дослідження у більшості випадків не виявляють поліпшення при ПСХ після стероїдної терапії, на відміну від IgG4-AH. Крім того, холангіокарцинома розвивається у 10-30% хворих на ПСХ і не характерна для IgG4-AH [2, 9].

Показано, що імуносупресивне лікування помітно впливає на запальну активність IgG4-AH, при цьому тривалої ремісії можна досягти вже через 3 міс лікування. Проте тяжкість захворювання може впливати на довгостроковий ефект. Ретроспективний аналіз показав, що пацієнти зі змінами проксимальних позапечінкових і внутрішньопечінкових жовчних проток мають вищий ризик рецидиву після припинення лікування, ніж пацієнти зі стриктурами дистальної жовчної протоки [159]. Кортикостероїди розглядаються як препарати вибору при цьому захворюванні. Використання азатіоприну в дозі до 2 мг/кг/добу має розглядатися у хворих із проксимальними і внутрішньопечінковими стриктурами в разі недостатнього ефекту після терапії кортикостероїдами та при рецидиві. Лікування тривалістю 3 міс може бути достатнім для деяких пацієнтів, але тривала підтримувальна терапія низькими дозами може знадобитися при наявності високого ризику рецидиву [9, 11].

Трансплантація печінки показана пацієнтам із будь-яким типом ПС, якщо хвороба маніфестує

за типом фульмінантної печінкової недостатності, і тим, у кого, незважаючи на лікування, розвивається термінальна стадія захворювання печінки. Після трансплантації рецидив АІГ описується в 12-46% випадків, а рецидив ПС ПСХ/АІГ – близько в 70% і частіше при наявності активного запального захворювання кишечника. Діагностика рецидиву ґрунтується на зміні біохімічних показників, серопозитивності аутоантитіл, розвитку інтерфейсного гепатиту за даними гістології та наявності холангіопатії при ПС ПСХ/АІГ. Рецидив може виникнути навіть через кілька років після трансплантації, а успіх лікування значною мірою залежить від ранньої діагностики [2, 6, 9, 16].

За наявності показань при ПСХ проводиться стентування жовчовивідних шляхів.

Таким чином, аутоімунні оверлап-синдроми є дуже складною проблемою сучасної гепатології. Багато в чому ці стани є недостатньо дослідженими, але вони являють собою клінічну реальність, яку необхідно приймати. Існує декілька напрямів подальшого розвитку терапії змішаних аутоімунних захворювань. По-перше, це продовження досліджень щодо виявлення й уточнення етіопатогенетичних чинників, що дозволить призначати відповідне лікування. По-друге, це розроблення і використання нових імуносупресивних агентів. По-третє, дуже важливим аспектом для будь-яких хронічних захворювань печінки, у тому числі ПС, є уповільнення прогресування фіброзу печінки, тому перспективною є розробка нових схем із використанням антифібротичних агентів. Діагностика та лікування таких станів мають проводитися відповідно до чинних міжнародних рекомендацій у спеціалізованих гепатологічних центрах.

Література

1. Костырко Е.В., Шумилов П.В. Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (6). – С. 679-685.
2. Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А. Иммуноглобулин G4-асоциированный склерозующий захворывания органов травления // Журнал НАМН Украины. – 2015, т. 21. – № 1. – С. 54-60.
3. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011; 54: 374-385.
4. Bonder A., Retana A., Winston D.M. et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 609-612.
5. Czaja A.J. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013; 58(2): 326-343.
6. Chazouilleres O., Dalekos G., Drenth J. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis J of Hepatol, 2015: 63.
7. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol, 2006; 44: 400-406.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51: 237-267.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology 2017; 67: 145-172.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51: 237-257.
11. Chapman R., Fevery J., Kallou A. et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis // Hepatology 2010; 51(2): 660-678.
12. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L. et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706-715.
13. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J. et al. Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases: Primary Biliary Cholangitis Hepatology, 2018.
14. Marchioni Beery R.M., Forouhar F., Vaziri H. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. J. Clin. Transl. Hepatol. 2014; 2, 14: 266-284.
15. Ozaslan E., Efe C., Heurgue-Berlot A. et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 863-869.
16. Pamfil C., Candrea E., Berki E. et al. Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with dermatomyositis, autoimmune thyroiditis and antiphospholipid syndrome J Gastrointest Liver Dis 2015; 24(1): 101-104.
17. Silveira M.G. Overlap syndromes of autoimmune liver disease. J Clin Cell Immunol. 2013; 4: 4.
18. Yokokawa J., Saito H., Kanno Y. et al. Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: characteristics, therapy, and long term outcomes. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 376-82.
19. Zhang H., Li S., Yang J. et al. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations. Prz Gastroenterol 2015; 10: 148-55.



Рис. 2. Магнітно-резонансна холангіограма у пацієнта з ПСХ, що демонструє характерні ознаки мультифокальних біліарних стриктур із проміжною дилатацією [13]

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 A02B C06. **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 гастроєзофагеальною 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 бензimidazole, що пригнічують секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-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.



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

David Gremse, Benjamin D. Gold, Betsy Pilmer, Barbara Hunt, Bartosz Korczowski, Maria Claudia Perez

Ефективність декслансопразолу у лікуванні пацієнтів з ерозивним езофагітом

Гастроезофагеальний рефлюкс – це патологічний процес, який може виникати у здорових немовлят, дітей та дорослих без відчутних наслідків [1]. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) характеризується закиданням у стравохід шлункового вмісту, що зумовлює стійкі симптоми, такі як печія, кашель, біль в епігастрії, блювання і регургітація. Прояви ГЕРХ прийнято розділяти на п'ять варіантів: функціональна печія, гіперчутливість стравоходу, неерозивна ГЕРХ, ерозивний езофагіт (ЕЕ) та стравохід Барретта. Ці фенотипи радше клінічно відрізняються, ніж пов'язані між собою, незважаючи на наявність подібних симптомів [3]. Більше того, симптоми ГЕРХ не можуть достовірно свідчити про наявність ЕЕ, а тяжкість симптомів не корелює зі ступенем ураження слизової оболонки. Оскільки симптоми ГЕРХ не завжди супроводжуються ендоскопічними змінами, діагноз ЕЕ потребує візуальних доказів пошкодження слизової оболонки над гастроезофагеальним з'єднанням [4, 5].

Сьогодні спостерігається тенденція до підвищення частоти печії у дітей і підлітків з ГЕРХ, що деякою мірою пояснює значну поширеність ЕЕ з віком. Незважаючи на те що кількість доказів невелика, в одному дослідженні було виявлено, що частота наявності ендоскопічно підтверджених ознак ЕЕ становила 10,5% у дітей 12 років з ГЕРХ і 19,5% у дітей 17-річного віку. Поширеність печії у загальній педіатричній популяції дорівнює 1,8% дітей від 3 до 9 років, 3,5% дітей від 10 до 17 років і 22% дітей старше 18 років [6], тимчасом як серед 615 опитаних дітей віком від 10 до 17 років печія була відмічена щонайменше у 5-8% [7, 8].

Поширеність ЕЕ вища у пацієнтів педіатричного профілю з наявними в анамнезі неврологічними розладами чи оперативними втручаннями з приводу атрезії стравоходу. Таким чином, діти зі стійкими симптомами ГЕРХ, а також зі станами, які провокують ГЕРХ, є претендентами на емпіричне лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП) [1, 2].

Отримано вагомі докази того, що короткі курси (наприклад, 8 тижнів) лікування ІПП, такими як омепразол, езомепразол, лансопразол, рабепразол і пантопразол, є ефективними для загоєння дефектів при ЕЕ та зменшення симптомів у дітей віком від 1 до 17 років [9-15]. У міжнародних клінічних настановах рекомендують у дітей застосовувати ІПП як терапію першої лінії протягом 3 міс для повного загоєння виразок при ЕЕ (на основі експертної оцінки) [1]. Однак рекомендації щодо підтримувальної терапії ІПП у педіатричних пацієнтів з лікуванням ЕЕ змінилися, оскільки частота рецидивів після загоєння варіює від 2,2 до 25% [1, 16, 17]. Вища частота рецидивування спостерігалася у значній частині пацієнтів з тяжкими проявами езофагіту або тих, що мають супутні захворювання, які провокують ГЕРХ [1, 17]. Отже, підтримувальна терапія ІПП може бути більш необхідною для пацієнтів з тяжкими проявами ЕЕ та/або наявністю супутніх захворювань [1, 17].

У 2009 р. було схвалено застосування у дорослих ІПП декслансопразолу (Дексілант®, Takeda) у капсулах у добовій дозі 30 мг для підтримання загоєння дефектів слизової оболонки стравоходу, усунення печії (до 6 міс), в тому числі пов'язаної з симптоматичною неерозивною ГЕРХ (4 тижні). Декслансопразол

у добовій дозі 60 мг протягом 8 тижнів був схвалений для лікування хворих на ЕЕ [18]. У 2016 р. декслансопразол було схвалено для застосування у пацієнтів віком 12-17 років з ГЕРХ.

Деклансопразол є енантіомером лансопразолу з унікальною подвійною формулою, яка забезпечує сповільнене вивільнення діючої речовини, що подовжує тривалість дії лікарського засобу, внаслідок чого зменшується виділення шлункового соку [18, 19]. Після прийому всередину частина гранул вивільняє 25% дози препарату при рН $\geq 5,5$, що відбувається у проксимальній частині дванадцятипалої кишки. Наступна частина гранул вивільняє 75% дози декслансопразолу далі вздовж шлунково-кишкового тракту при рН $\geq 6,75$ [19, 20].

В одному дослідженні у дорослих пацієнтів швидкість загоєння ерозій при ЕЕ у разі застосування добової дози декслансопразолу 60 мг була вищою порівняно з такою при введенні лансопразолу у добовій дозі 30 мг (85,3 проти 79,0%; $P=0,05$).

Проте в іншому дослідженні не виявлено різниці у загоєнні дефектів слизової оболонки (на тлі прийому декслансопразолу у дозі 60 мг його частота становила 86,9%, на фоні застосування лансопразолу 30 мг – 84,6%) [21]. Після загоєння дефектів слизової оболонки стравоходу декслансопразол у дозах 30 і 60 мг також показав ефективність у підтриманні загоєння ерозій аж до 6 міс, а також у контролі печії протягом більше ніж 90% днів терапії [22]. Порівняльний фармакокінетичний профіль спостерігався у підлітків, які приймали декслансопразол 1 раз на день [23].

У цьому дослідженні ми вивчали безпечність застосування, переносимість та ефективність декслансопразолу у лікуванні та підтримувальній терапії при ЕЕ у підлітків з підтвердженим діагнозом ЕЕ. Висновки мають практичне застосування для лікування ГЕРХ у дітей і підлітків.

Зважаючи на те що симптоми ГЕРХ, а також пов'язані з ГЕРХ пошкодження слизової оболонки стравоходу можуть проявлятися і в майбутньому [24], зусилля з контролю чи запобігання подальшому пошкодженню стравоходу, а також поліпшення якості життя є особливо важливими для цих молодих пацієнтів.

Методи

У статті представлені результати багатопроцентного (включено пацієнтів з 18 міст) 36-тижневого дослідження, метою якого була оцінка безпечності та ефективності декслансопразолу у лікуванні підлітків (віком 12-17 років) з ЕЕ.

Учасники дослідження

З 237 учасників із симптомами ГЕРХ у дослідження включено 62 пацієнти з ендоскопічно підтвердженим ЕЕ з різним перебігом захворювання (за Лос-Анджелеською класифікацією рефлюкс-езофагіту).

Дизайн дослідження

Дослідження складалося з трьох етапів: скринінг (до 21 дня), лікування (8 тижнів + 16 тижнів підтримувальної терапії) та спостереження. Підлітки з підтвердженим діагнозом ЕЕ приймали декслансопразол у дозі 60 мг ($n=62$) протягом 8 тижнів. Далі у групі, де було відмічено загоєння дефектів слизової оболонки, прийом лікарського засобу припинено. У групі, в якій не було відмічено загоєння дефектів слизової оболонки, прийняте рішення про перехід на таку схему лікування: 30 мг декслансопразолу ($n=25$) та плацебо ($n=26$) тривалістю 16 тижнів. З 24-го тижня лікування було відмінено та почалась фаза спостереження пацієнтів.

Результати

Характеристика пацієнтів

На початку дослідження у більшості пацієнтів діагностовано ЕЕ ступеня А або В, у 2 пацієнтів – ступеня С або D.

Найчастіше в анамнезі пацієнтів відзначали закрепи (4,8%) та пневмонію (4,8%), крім того, у 4,8% хворих раніше виконували езофагогастроуденоскопію.

При біопсії шлунка не виявлено патологічних змін у 64,5% хворих, найбільш частою патологічною знахідкою був хронічний гастрит за відсутності *H. pylori* (33,9% усіх пацієнтів).

Печія і біль в епігастрії були найчастішими симптомами, що спостерігались у 76 і 73% пацієнтів відповідно.

Фазу спостереження завершили 24 пацієнти. Середні показники дотримання прихильності до лікування становили 95 і 96%, вони були зафіксовані під час відкритої фази загоєння та подвійної сліпої фази спостереження відповідно.

Безпечність

Під час відкритої фази загоєння 38 (61,3%) пацієнтів повідомили загалом про 79 побічних ефектів, жоден з них не вважався пов'язаним із лікуванням. Про головний біль у фазі загоєння повідомляли найчастіше – 12,9% пацієнтів, про орофарингеальний біль – 8,1%, діарею – 6,5% і назофарингіт – 6,5% пацієнтів.

Під час фази підтримувального лікування 18 (72,0%) пацієнтів, які отримували декслансопразол, і 16 (61,5%) пацієнтів, які отримували плацебо, повідомили відповідно про 45 і 46 побічних ефектів.

Як і у фазі загоєння, у фазі підтримувальної терапії головний біль був найбільш частим симптомом в обох групах: у 6 (24,0%) пацієнтів, які приймали декслансопразол, і в 4 (15,4%) пацієнтів, які приймали плацебо.

Дванадцять (67%) і 5 (36%) пацієнтів, які відповідно отримували декслансопразол або плацебо у підтримувальній фазі, відмітили побічні ефекти після курсу лікування.

Не було відзначено клінічно значущих наслідків за результатами клінічних аналізів, вітальними показниками, даними електрокардіографії або фізичального обстеження.

Середнє підвищення рівня гастрину в сироватці крові становило 64,1 пг/мл після 4 тижнів відкритої фази загоєння, ці результати залишалися стабільними протягом наступних 4 тижнів цієї фази.

Ефективність

Фаза загоєння дефектів слизової оболонки стравоходу. Після 8 тижнів лікування декслансопразолом у дозі 60 мг у 88% пацієнтів з ЕЕ під час відкритої фази було відмічено загоєння дефектів слизової оболонки (95% довірчий інтервал – ДІ – 76,7; 95,0). У 82% осіб, які протягом 8-тижневої відкритої фази приймали декслансопразол, було виявлено загоєння ерозій (95% ДІ 70,5; 90,8). У 3 із 7 пацієнтів, у яких дефекти слизової оболонки залишилися, ступінь ЕЕ не змінився, в інших 3 пацієнтів була зафіксована позитивна динаміка (зі ступеня В до А у 2 хворих і зі ступеня D до В в 1 хворого), в 1 пацієнта динаміка була негативна (ЕЕ ступеня В трансформувалася у ступінь С). Загальне дотримання прихильності до лікування серед цих пацієнтів становило 85-100%. Загоєння було досягнуто у 94% пацієнтів з ЕЕ ступеня А та у 83% пацієнтів з ЕЕ ступеня В (рис. 1).

Під час відкритої фази загоєння печія частіше виникала удень, ніж уночі; печія була відсутня в середньому протягом 73,9% днів і 85,4% ночей. Протягом 8 тижнів відкритої фази загоєння в середньому упродовж 65,8% днів печію у денний чи нічний час не фіксували. У середньому пацієнти не використовували препарат для усунення печії протягом 96,6% днів.

Продовження на стор. 30.

Ефективність декслансопразолу у лікуванні пацієнтів з ерозивним езофагітом

Продовження. Початок на стор. 29.

Фаза підтримувальної терапії загосних дефектів слизової оболонки стравоходу. Після загоснення дефектів слизової оболонки стравоходу в кінці 16-тижневої подвійної сліпої фази оцінювали дані 22 і 24 пацієнтів, що приймали декслансопразол у дозі 30 мг і плацебо відповідно. Утримання загоснення слизової оболонки в кінці 16-тижневої подвійної сліпої фази було досягнуто у 82% (18 з 22) пацієнтів (95% ДІ 59,7; 94,8; р порівняно з плацебо 0,114) і 58% (14 з 24) хворих (95% ДІ 36,6; 77,9), які приймали декслансопразол у дозі 30 мг 1 раз на день (n=22) і плацебо (n=24) відповідно (рис. 2). При аналізі всіх від самого початку включених у дослідження пацієнтів утримання загоснення дефектів слизової оболонки спостерігалось у 72% (95% ДІ 50,6; 87,9; р порівняно з плацебо 0,249) і 54% (95% ДІ 33,4; 73,4) пацієнтів, рандомізованих для застосування декслансопразолу 30 мг 1 раз на день і плацебо відповідно. У 4 хворих констатовано рецидив на тлі прийому декслансопразолу у дозі 30 мг 1 раз на день: у 3 пацієнтів ступінь EE

став початковим, а в 1 пацієнта змінився зі ступеня В до ступеня А.

У 10 пацієнтів, які приймали плацебо, виявили рецидив EE: у 4 із них ступінь тяжкості EE повернувся до ступеня В, а у 2 — до ступеня А. У 4 пацієнтів EE рецидивував до менш тяжкого ступеня ніж той, яким був на початку: у 3 пацієнтів з EE ступеня В на початковому етапі виник рецидив EE ступеня А, в 1 пацієнта з EE ступеня С на початковому етапі — ступеня В.

Серед пацієнтів з EE ступеня А на початковому етапі спостерігалися аналогічні показники збереження стадії загоснення як у разі прийому декслансопразолу (82%), так і плацебо (87%; рис. 2). Більша різниця показників збереження загоснення слизової оболонки спостерігалась у пацієнтів з EE ступеня В: у 82% осіб, що приймали декслансопразол, і 13% — плацебо. В 1 пацієнта з EE ступеня С на початку дослідження, який отримував плацебо, загоснення не утрималося.

Частота виникнення печії вдень переважала під час відкритої фази

лікування, тимчасом як уночі — у фазі підтримувальної терапії. У середньому частка днів без печії удень у пацієнтів, які приймали декслансопразол, склала 89,7%, плацебо — 82,7%. Частка днів без печії уночі становила 95,6% у хворих, які приймали декслансопразол, і 90,3% — плацебо. Печія (удень або уночі) була відсутня в середньому протягом 86,6 і 68,1 діб у групі декслансопразолу і плацебо відповідно. Відмінності між групами декслансопразолу та плацебо були статистично незначущими.

Фаза спостереження (без лікування). Пацієнти з загосними дефектами слизової оболонки стравоходу в кінці підтримувальної фази припинили прийом препарату перед початком фази спостереження. Протягом 3 міс спостереження пацієнти, які раніше отримували декслансопразол або плацебо, не відзначали печію удень або вночі в середньому протягом 86,3 і 83,6 діб. У жодного з пацієнтів під час періоду спостереження не виник рецидив симптомів, які потребували лікування ІПП або блокаторами H₂-каналів. Однак в 1 пацієнта було повідомлено про повторне виникнення ГЕРХ як побічну дію, пов'язану з застосуванням лікарського засобу, що досліджувався під час фази підтримувальної терапії. Цьому пацієнту у подальшому був призначений омепразол.

Пацієнти груп декслансопразолу та плацебо під час подвійної сліпої фази не використовували препарати для усунення печії в середньому протягом 99,1 і 97,7 днів відповідно. Під час фази спостереження необхідність у застосуванні препаратів для купірування печії залишилася незначною. У середньому частка днів, у які не було потреби приймати препарат, становила 96,9 і 100,0% у групах декслансопразолу і плацебо відповідно.

Обговорення

Поширеність EE з віком збільшується. В осіб молодого віку з тривалим анамнезом рефлюксної хвороби розвиваються ураження слизової оболонки стравоходу, подібні до таких у дорослих [8, 13, 29]. У педіатричних хворих симптомами рефлюксу є регургітація, кашель, біль в епігастрії та печія [2]. У підлітків печія та регургітація — первинні симптоми, що вказують на наявність ГЕРХ, у дорослих ці симптоми переважають [1, 30]. Наразі ІПП є препаратами вибору для усунення симптомів ГЕРХ і загоснення ерозій слизової оболонки стравоходу у дорослих [30], а також рекомендуються як терапія першої лінії у дітей з EE [1]. Наше дослідження продемонструвало, що профілі безпечності та переносимості декслансопразолу у підлітків відповідали таким у дорослих [31]. Більшість зафіксованих побічних ефектів, пов'язаних із прийомом декслансопразолу, були легкими. Протягом дослідження лише 1 пацієнт

повинен був припинити лікування у зв'язку з побічними ефектами, які, із великою ймовірністю, були пов'язані з неадекватною реакцією організму на прийом декслансопразолу.

У нашому дослідженні застосування декслансопразолу сприяло загосненню дефектів слизової оболонки стравоходу у 88% підлітків, що можна порівняти із загосненням у дослідженнях дорослих (85 і 87%) [21].

Спостерігалась відчутна різниця результатів у підлітків і дорослих у підтриманні загоснення дефектів слизової оболонки: у значної частини підлітків (82%) загоснення ерозій відбувалося протягом 16 тижнів підтримувальної терапії декслансопразолом, тимчасом як у дорослих (66%) утримали заживлення на 24 тижні лікування. Важливо відзначити, що у дорослих пацієнтів перебіг EE був тяжчим (приблизно 30% хворих мали EE ступенів С і D), ніж у підлітків у нашому дослідженні. Хоча тривалість досліджень була різною, Воссіа та співавт. показали, що підліткам з неускладненим ГЕРХ не обов'язково проводити підтримувальну терапію після загоснення дефектів слизової оболонки [16]. Виходячи з цього, а також наміру мінімізувати період прийому плацебо, в дослідженні була застосована коротша, ніж у дорослих, фаза підтримувальної терапії. Різниця частоти загоснення дефектів слизової оболонки у разі застосування декслансопразолу та плацебо була відмічена, але не досягла статистичної значущості.

У нашому дослідженні у 58% підлітків підтримувалося загоснення дефектів слизової оболонки на фоні прийому плацебо, а в дорослих цей показник становив лише 14% [22]. Підтримання загоснення дефектів слизової оболонки стравоходу після застосування плацебо у педіатричних пацієнтів, на відміну від дорослих, можна пояснити віковими відмінностями. У літературі пропонується думка про те, що EE у підліткової віці може бути початковою стадією захворювання дорослих [6-8, 32]. Отже, у підлітків, що одужали, ризик розвитку рецидиву нижчий, ніж у дорослих, у яких спостерігався тяжкий перебіг EE (за Лос-Анджелеською шкалою).

Підгруповий аналіз у підлітків підтверджує гіпотезу про те, що ефективність плацебо у підтриманні загоснення дефектів слизової оболонки зумовлена менш тяжким перебігом захворювання.

Таким чином, це дослідження показує доцільність застосування декслансопразолу як одного з варіантів лікування пацієнтів з EE. Прийом декслансопразолу загалом є безпечним і забезпечує більшу частку підтримання загоснення дефектів слизової оболонки порівняно з плацебо. В цілому, у підлітків з легкою формою EE (ступінь А) ймовірність підтримання загоснення дефектів слизової оболонки стравоходу більша, ніж у тих, що мають EE інших ступенів тяжкості (В, С, D). Декслансопразол також продемонстрував вищу ефективність у підтриманні загоснення дефектів слизової оболонки, ніж плацебо, у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання.

Переклала з англ. **Ольга Мигалатюк**

UA/ (PPIF)/0519/0026

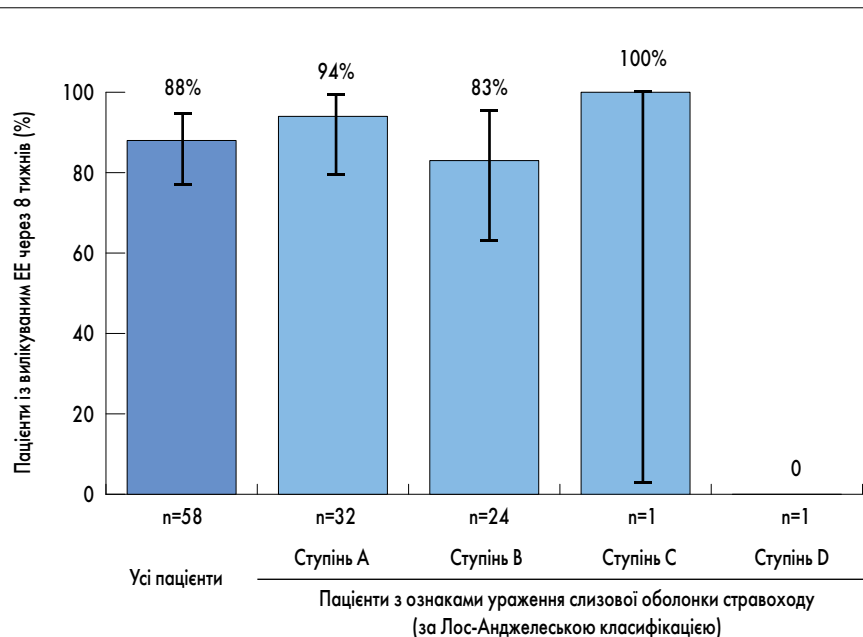


Рис. 1. Порівняння динаміки загоснення дефектів слизової оболонки при EE у пацієнтів групи декслансопразолу та плацебо

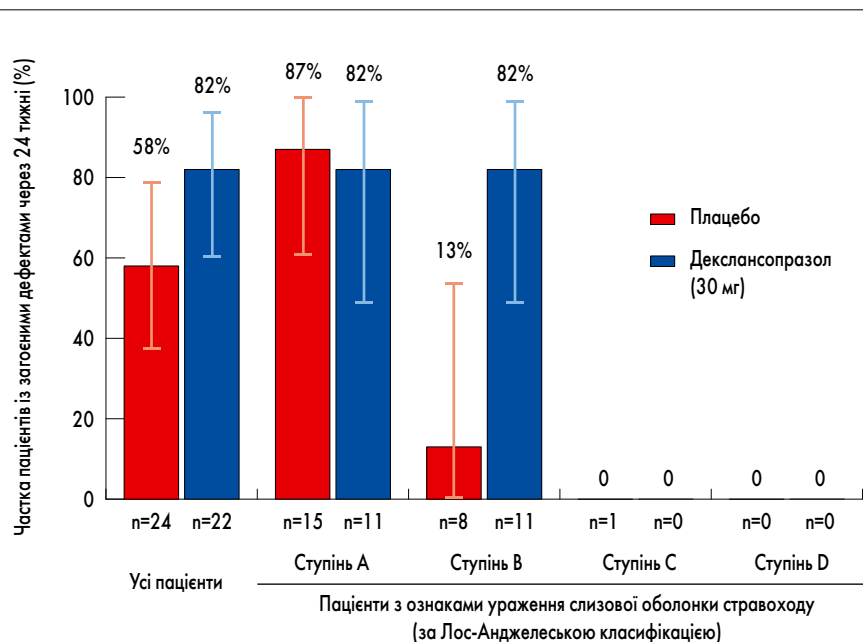


Рис. 2. Порівняння динаміки підтримки загоснення дефектів при EE у пацієнтів групи декслансопразолу та плацебо

Лікування синдрому подразненого кишечника з позицій доказової медицини

У рамках XXI Національної школи гастроентерологів, гепатологів України (4-5 квітня, м. Київ) відбувся окремий сателітний науковий симпозиум компанії «МАЙОЛІ УКРАЇНА», присвячений новим підходам до терапії синдрому подразненого кишечника (СПК) – діагнозу, який часто залишається поза увагою медиків. Інколи українські лікарі помилково сприймають СПК як транзиторний стан, який не супроводжується серйозними патологічними змінами, а тому не потребує медикаментозної корекції. Проте сьогодні доступні результати низки досліджень, які підтверджують протилежне. Зважаючи на те, що одним із завдань кожного сучасного лікаря є покращення якості життя пацієнта, вивчення нових методів терапії функціональних захворювань стає все актуальнішим.



Тему патогенетичного обґрунтування застосування міотропних спазмолітиків у лікуванні пацієнтів з СПК розкрила заслужений лікар України, професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені

П.Л. Шупика, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна.

– СПК є найчастішим захворюванням шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Для нього характерні вісцеральний біль або дискомфорт у животі, здуття, газоутворення, метеоризм, порушення дефекації, зміна консистенції та частоти випорожнень на фоні порушень психоемоційного стану. Серед зазначених симптомів головною причиною зниження якості життя хворих з СПК є біль, в основі якого лежить вісцеральна гіперчутливість. Вона може виникнути на тлі порушення харчування, дисбіозу кишечника, психоемоційних розладів, запального процесу чи порушення моторики ШКТ. Виникненню вісцеральної гіперчутливості сприяють зниження порога больової чутливості та підвищення чутливості нервових волокон до розтягнення кишечника у відповідь на вісцеральні стимули (аодінія; M. Delvaux, 2002).

Оскільки вісцеральна гіперчутливість є ключовим механізмом розвитку больового синдрому у пацієнтів з СПК, виявлення її ознак є важливою складовою діагностики функціонального захворювання кишечника. У таких хворих виявляють надмірну чутливість при пальпації живота та поліпшення стану на тлі зниження вісцеральної гіперчутливості. Сьогодні також використовують тест на розтягнення із використанням баростата (luminal distension test), за допомогою якого оцінюють рівень болю та інтенсивність симптомів при розтягуванні.

Патогенетично обґрунтованим підходом до лікування хворих з СПК є застосування спазмолітиків, які за механізмом дії поділяють на нейротропні, що пригнічують передачу нервових імпульсів до вегетативних гангліїв, та міотропні, які впливають на гладенькі м'язи кишечника.

Особливої уваги лікарів заслуговують комбіновані препарати, наприклад лікарський засіб Метеоспазміл (Laboratoires Mayoly Spindler), до складу якого входять 60 мг альверину цитрату та 300 мг симетикону. Альверину цитрат – міотропний спазмолітик, який забезпечує зниження підвищеного тону гладеньких м'язів кишечника та не чинить атропіноподібного ефекту. Основну роль у скороченні гладеньких м'язів відіграє Ca^{2+} , що є мішенню для терапевтичного впливу у пацієнтів з СПК. Альверину цитрат діє на м'язи ШКТ на клітинному рівні, блокуючи кальцієві канали в гладеньком'язових клітинах, зменшує скорочення м'язів і інтенсивність болю. Ця лікарська речовина також блокує нейрорецептори рецепторзалежних каналів і таким чином усуває спазм м'язів. Важливо виділити здатність альверину цитрату блокувати серотоніновий больовий сигнальний шлях – один із механізмів формування вісцеральної гіперчутливості.

Больовий синдром у пацієнтів з СПК найчастіше провокує метеоризм, на тлі якого надмірно розтягується стінка кишечника. Усунення надлишкового газоутворення у кишечнику є додатковою опцією зниження вираженості абдомінального болю. До складу препарату Метеоспазміл входить також симетикон, який покращує бар'єрну функцію слизової оболонки кишечника, сприяє евакуації газів із шлунка та кишечника та зменшує метеоризм, дискомфорт у животі. Потрапивши у кишечник, симетикон утворює

над слизовою оболонкою тонкий захисний шар, захищаючи її від агресивної дії екзогенних субстанцій, а також знижує поверхневий натяг пухирців газу на стінці кишки, результатом чого є утворення великих пухирів газу, які легко виводяться з кишечника.

Ефективність застосування комбінації альверину та симетикону (Метеоспазміл) підтверджена результатами дослідження Master (2013). У ньому виявлено значне поліпшення стану пацієнтів (за шкалою тяжкості симптомів СПК) уже після першого місяця досліджуваної терапії, така тенденція зберігалася на 3-й і 6-й місяць. Застосування комбінації альверину та симетикону (Метеоспазміл) як терапії «на вимогу» сприяло зменшенню вираженості симптомів і поліпшенню якості життя пацієнтів з СПК порівняно зі стандартним лікуванням (P. Ducrotte et al., 2014).



Із доповіддю «Синдром подразненого кишечника в епоху пробіотиків» виступив голова координаційного комітету Міжнародного консорціуму мікробіому людини, член рекомендаційного та видавничого комітету Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO), доктор

медицини Гуарнер Франсіско (м. Барселона, Іспанія).

– Функціональні розлади кишечника (ФРК) характеризуються наявністю у пацієнта скарг на дискомфорт/біль у грудях, животі, відчуття переповнення кишечника, здуття живота, зміну спорожнювання кишечника, нудоту/блювання без виявлення об'єктивних причин (Azpiroz et al., 2007). Тому під ФРК слід розуміти стани, при яких рецидивуючий біль виникає за відсутності морфологічних ознак ураження органа. Виникнення симптомів зазвичай пов'язане зі споживанням їжі або порушенням роботи кишечника. Слід зазначити, що подібний симптомокомплекс може спостерігатися навіть у здорових осіб, тому Римські діагностичні критерії ФРК враховують частоту появи симптомів протягом конкретного часу.

ФРК можуть виникнути на тлі ненормального вмісту у просвіті кишечника, що може спровокувати «запуск» патологічного процесу, рефлекторного порушення моторики травного каналу та вісцеральної гіперчутливості. Важливу роль у забезпеченні належного функціонування ШКТ відіграє кишковий мікробіом. Результати низки експериментальних і клінічних досліджень підтверджують цей зв'язок. Зокрема, доступні дані, які вказують на вплив мікрофлори на моторну функцію кишечника, вісцеральну чутливість, імунітет і навіть на соціальну активність людини. Кожен з відділів ШКТ виконує певну функцію, тому навіть у різних частинах товстої кишки переважають різні процеси. Для проксимального відділу кишечника характерна висока концентрація субстратів, кислий рН (5,0-6,0) і швидкий ріст бактерій. Тут переважають процеси сахаролізу – бактеріального метаболізму неперетравлених вуглеводів, що супроводжується виділенням енергії, засвоєнням кальцію та заліза, модуляцією обміну глюкози, тригліцеридів. У дистальній частині товстої кишки, де відзначається нейтральний рівень рН і повільний бактеріальний ріст, відбувається протеоліз (гниття), який пов'язаний із виділенням канцерогенних речовин. Тому хронічний запор асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку товстої кишки.

Одним із симптомів, який значно знижує якість життя пацієнтів із ФРК, є метеоризм і надмірна евакуація кишкового газу. Слід зазначити, що навіть у разі дотримання однакової дієти частота виникнення цього симптому

варіює у широких межах і залежить від особливостей організму людини. Вважається, що об'єм і характеристики евакуйованого кишкового газу залежать від дієти (зокрема, ферментованих харчових залишків у товстій кишці) та метаболічної активності кишкового мікробіому. З метою порівняння впливу дієти та мікробіому кишечнику на евакуацію кишкового газу було проведено дослідження за участю 30 пацієнтів з ФРК (у 15 осіб констатовано постпрандальний дистрес-синдром, в 11 – СПК, у 4 – функціональний абдомінальний біль) і 20 здорових осіб. Виявлено, що за дотримання базової дієти у пацієнтів з СПК фіксували більше симптомів порушення функціонування кишечнику, ніж у здорових осіб. У разі переходу на запропоновану дієту, до складу якої входили продукти, що провокують газоутворення, частота виникнення симптомів, зокрема й у здорових осіб, помітно зростала. При вивченні динаміки мікробіоти кишечнику до та після призначеної пробної дієти були виявлені значні відхилення (в основному – зниження видового різноманіття). Було також встановлено, що штами *Bacteroides fragilis* та *Bilophila wadsworthia* позитивно впливають на всмоктування та евакуацію кишкового газу у пацієнтів з ФРК (Ch. Manichanh et al., 2014). Подібні дані наводили й інші дослідники, які порівнювали мікробіом кишечнику у пацієнтів з СПК і здорових осіб. Так, у хворих з СПК видове бактеріальне різноманіття кишечнику менше, в основному за рахунок зменшення чисельності бактерій, які синтезують бутират.

Крім того, у пацієнтів з СПК, котрим не проводили жодного лікування, спостерігалася менша кількість бактерій, що синтезують метанові сполуки. Отже, надлишкове газоутворення у пацієнтів з СПК зумовлене зменшенням кількості бактерій, які продукують бутират (покращують функцію кишкового бар'єра) та метан (утілізують водень у товстій кишці; M. Pozuelo et al., 2015).

Таким чином, у пацієнтів з СПК є обґрунтованим застосування пробіотиків, тому що:

- при СПК виявляють дисбіоз кишечнику, який можна усунути;
- деякі пробіотичні штами проявляють протизапальну активність, завдяки якій вдається зменшити вираженість/усунути абдомінальний біль;
- бактерії, які продукують лактат і бутират, покращують бар'єрну та транзиторну функцію кишечнику;
- продуценти ферментованих коротколанцюгових жирних кислот сприяють зниженню газоутворення.

Серед пробіотичних штамів, ефективність яких в усуненні симптомів СПК підтверджена, слід звернути увагу на *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 і CECT7485) та *Pediococcus acidilactici* (CECT7483). Застосування комбінації цих штамів при СПК порівняно з плацебо сприяло значному покращенню якості життя пацієнтів, що було продемонстровано в багатоцентровому рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 84 пацієнтів з СПК і діареєю (V. Lorenzo-Zuniga et al., 2015). Ця комбінація представлена у пробіотику Пробіолог СПК, який варто розглянути як засіб для корекції одного із механізмів виникнення симптомів СПК – дисбіозу кишечнику.

Підготувала Ілона Цюпа



Пробіолог

NEW

Індивідуальний підхід до кожного при синдромі подразненого кишечника

1 капсула містить:
3 · 10⁹ КУО

1 упаковка = 15 діб терапії

Lactobacillus plantarum CECT 7484
Lactobacillus plantarum CECT 7485
Pediococcus acidilactici CECT 7483

Нова комбінація трьох різних пробіотичних штамів:
Lactobacillus plantarum CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 і *Pediococcus acidilactici* CECT 7483

Має доведену ефективність у покращенні якості життя у пацієнтів з СПК та діареєю

3 · 10⁹ КУО в 1 капсулі – гарантовано до дня закінчення терміну придатності

Комбінація трьох штамів рекомендована при СПК Всесвітньою організацією гастроентерологів WGO 2017*

- Без набутої стійкості до антибіотиків
- Неможливість передачі антибіотикостійких генів патогенних бактерій

Вживати 1 капсулу на день

* Guarner F et al. WGO Global guidelines Probiotics and Prebiotics 2017. "Vicente Lorenzo-Zuniga, Elba Llop, Cristina Suarez, Beatriz Alvarez, Luis Aubrey, Jordi Espadaler, Jordi Serra. L31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life, 2016. ПРОБІОЛОГ СПК. Склад (на 1 капсулу): активні інгредієнти: *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, *Pediococcus acidilactici* CECT 7483 – 3 · 10⁹ КУО, допоміжні інгредієнти: мальтодекстрин, стеварат магнію (E470b), діоксид кремнію (E551), гіпромелоза (E464), діоксид титану (E171). Поживна цінність на 100 г продукту: енергетична цінність – 1502/359 кДж/ккал; білки – 8,28 г; жири – 1,06 г; вуглеводи – 73,27 г. Форма випуску: 15 капсул в упаковці. Маса нетто: 6,53 г. Протипоказання та застереження при споживанні: індивідуальна чутливість до компонентів. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Умови зберігання: в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці, подальше від прямих променів світла, при температурі нижче 25°C. Термін придатності: 24 місяці з дати виробництва. При відповідному зберіганні, БЕЗ ГМО. Виробник: «АЛІОФАРМ, С.А.», Іспанія на замовлення: «Лаботорі Майолі Спіндлер», Франція. Виробляється за ліцензією «АБ-Біотис С.А.», Іспанія. Зай ЧИПТХБ ім. акад. П.Л. Мадаро: №3/0-A-1384-65934E від 26.04.2018. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. БЕЗ ГМО. Не може бути повністюю заміною харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем. Повна інформація міститься у листку-вкладці. Інформація призначена для медичних працівників і фармацевтів. Затверджено до друку: квітень, 2019. PRO4-04/19. ТОВ «Майолі Україна»: вул. Б. Хмельницького, 52, офіс 109, м. Київ. Тел.: 044 237 70 75.

Н.В. Молочек, к. мед. н., доцент, Т.М. Фалалєєва, д. біол. н., професор, завідувач кафедри, О.І. Цирюк, д. біол. н., кафедра біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Сучасні погляди на проблеми неправильного харчування та перспективи їх вирішення

Обмін речовин є одним із найважливіших процесів для підтримання життєдіяльності й гомеостазу організму. Захворювання, пов'язані з порушеннями обміну речовин, такі як гіперліпідемія, діабет та ожиріння, стали надзвичайно поширеними. Метаболічні порушення при ожирінні призводять до розвитку низки хвороб, а саме: захворювань серцево-судинної системи (артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту), інсулінозалежного цукрового діабету, захворювань опорно-рухового апарату (остеохондрозу хребта й обмінно-дистрофічного поліартриту), хвороб гепатобіліарної системи (дискінезії жовчного міхура, хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби), пухлин різних локалізацій, зокрема раку легень, раку грудної залози, раку тіла матки й яєчників, у жінок також спостерігається порушення оваріально-менструального циклу, дисліпідемія (W. Van Dorp et al., 2013; M. Eichholzer et al., 2013; M. Janghorbani et al., 2012; J. Jiang et al., 2013; D.H. Jung et al., 2014; E. Ntikoudi et al., 2013; H. Takahashi et al., 2013; K.K. Ward et al., 2013). Ожиріння зменшує тривалість життя на 3-5, а інколи, при тяжких формах, на 15 років (W. Yang et al., 2007).

На сьогодні ожиріння набуває характеру епідемії: близько 1,7 млрд осіб на планеті мають надмірну масу тіла. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала ожиріння глобальною епідемією та взяла його під свій контроль (T.L. Visscher et al., 2001; J.S. Flier, 2004). В етіології ожиріння має значення не лише збільшення споживання енергії з їжею, але й безконтрольне використання харчових добавок, а саме підсилювача смаку глутамату натрію (E621). Важко знайти консерви, напівфабрикати або готові продукти, вироблені промисловим шляхом, які не містили б глутамат натрію. При цьому допустимі норми можуть бути значно перевищені, що викликає розвиток багатьох захворювань стравоходу. Дослідження довели, що ця добавка може стати причиною істотного збільшення маси тіла (Т.М. Фалалєєва et al., 2010).

За останніми даними ВООЗ, здоров'я людини на 15% залежить від організації медичної служби, на 25% — від генетичних особливостей і на 60% — від збалансованого харчування. Німецькі вчені склали рейтинг країн із найвищим рівнем смертності через серцево-судинні захворювання, пов'язані з неправильним харчуванням. Україна, на жаль, посіла в ньому перше місце. В 2016 році смертність в Україні від серцево-судинних захворювань, викликаних неправильним харчуванням, склала 349 осіб на 100 тис. населення, йдеться у результатах дослідження Єнського університету імені Фрідріха Шиллера, що опубліковані в журналі *European Journal of Epidemiology* (T. Meier et al., 2019).

Вчені проводили дослідження на замовлення ВООЗ, де проаналізували дані 51 країни європейського регіону (разом з Туреччиною, Ізраїлем, а також пострадянськими державами, які географічно розташовані в Азії) за період з 1990 по 2016 рік та встановили, що рівень смертності в Україні через неправильне харчування склав 38,2% від усіх смертей. Це найвищий показник серед країн Східної Європи та четвертий — серед усіх досліджених країн. Гірша картина тільки в Узбекистані, Туркменістані та Киргизістані. А слідом за Україною йдуть Молдова, Азербайджан, Білорусь, Таджикистан, Казахстан, Росія та Грузія. З п'ятнадцяти колишніх радянських республік у першу двадятку потрапили чотирнадцять. Автори дослідження пояснили, що українці вживають в їжу недостатню кількість цільнозернових продуктів, горіхів, насіння, овочів, фруктів, бобових, омега-3 жирних кислот, але багато солі. Найкраще, за даними вчених, харчуються мешканці Іспанії, Ізраїлю та Франції: у цих країнах від серцево-судинних хвороб, що розвинулися внаслідок нездорового харчування, помирає 43-46 осіб на 100 тис. (T. Meier et al., 2019).

Характер харчування населення в наші дні викликає серйозну стурбованість: збільшення споживання продуктів фаст-фуду, що супроводжується зниженням у раціоні частки овочів, фруктів, молочних

і кисломолочних продуктів, негативно позначається на стані здоров'я. Дійсно, за останні 10 років випадки діагностування захворювань стравоходу серед дітей та дорослих почастилися. В 2011 р. в Україні було зареєстровано 7089010 людей з гастроентерологічною патологією; показник на 100 тис. дорослого населення — 18956,3. Станом на кінець 2011 р. на диспансерному обліку перебувало 5028034 пацієнтів з захворюваннями органів травлення, тобто 70,9% від загальної кількості зареєстрованих. З 2006 р. показник поширеності гастроентерологічних захворювань збільшився на 11,2% (Ю.М. Степанов, І.Ю. Скірда, 2013). Значна частина лікарів пов'язують це, передусім, зі зміною характеру харчування — режиму та якості дієти, у зв'язку з чим не лише розвиваються гастроентерологічні та метаболічні порушення, зокрема ожиріння, але й виникають дисбіотичні розлади.

Протягом останнього десятиліття було проведено декілька наукових досліджень з метою вивчення ролі мікрофлори у процесах метаболізму макроорганізму. F. Backhed і співавт. були піонерами у вивченні ролі мікрофлори товстої кишки в регуляції обміну речовин (F. Backhed et al., 2004). Ця публікація стала поштовхом для подальших досліджень у цій сфері. У 2010 р. було проведено дослідження, в якому порівнювали мікрофлору кишечника дітей, що проживають у Буркіна-Фасо та харчуються переважно продуктами, багатими на харчові волокна, з мікрофлорою кишечника дітей, що мешкають в Італії. Використання методу секвентування генів 16S рибосомальної РНК і біохімічного аналізу дозволило виявити суттєві відмінності у складі інтестинальної мікрофлори та рівні коротколанцюгових жирних кислот між цими двома групами дітей. У дітей з Буркіна-Фасо переважали мікроорганізми роду *Bacteroides* spp., у дітей з Італії — *Firmicutes* (C. De Filippo et al., 2010). Це свідчить про перебудову мікробіоценозу організму залежно від географічного розташування та характеру харчування.

Подальші дослідження показали, що мікрофлора кишечника змінюється у людей з надмірною масою тіла, а мікробіоценоз кишки можна вважати екологічним чинником, який модулює розвиток ожиріння (R. Burcelin et al., 2009). Вчені виявили, що тривала дієта з високим вмістом жирів спричиняє істотну зміну складу мікрофлори товстої кишки у мишей. Частка *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які поліпшують бар'єрну функцію слизової оболонки кишки, знижується, а *Firmicutes* і *Proteobacteria*, продуктами метаболізму яких є багато токсичних речовин, — збільшується (H. Takahashi et al., 2013). В іншому дослідженні порівнювали мікробіоценоз мишей із недостатньою масою тіла і мишей із генетично детермінованим ожирінням. Обидві групи тварин утримувались на однаковій вуглеводній дієті. Згідно з даними дослідження, у мишей з ожирінням відзначали зменшення кількості

бактерій роду *Bacteroides* spp. на 50% та пропорційне збільшення кількості бактерій роду *Firmicutes* spp. Також у мишей з ожирінням виявляли мікроорганізми домену *Archaea* spp. (вид *Methanobrevibacter smithii*), що мають здатність прискорювати процес ферментації полісахаридів і продукують метан (B.S. Samuel et al., 2006). Калорійність фекалій мишей з ожирінням була вищою, ніж у мишей з недостатньою масою тіла, що свідчить про підвищену утилізацію калорій з їжі. Такі результати досліджень дають підстави припустити, що зміни мікрофлори можуть бути етіопатогенетичним чинником за умов ожиріння.

Враховуючи розвиток дисбіозу при ожирінні, в сучасній науковій літературі активно дискутується питання щодо впливу пробіотиків на жировий обмін та ожиріння (E. Angelakis et al., 2012; S.P. Jung et al., 2013; R. Luoto et al., 2012). Було встановлено, що додавання пребіотика олігофруктози до дієти з високим вмістом жирів сприяло відновленню рівня біфідобактерій, усуненню ендотоксемії та зменшенню частоти розвитку ожиріння. Ці результати дозволяють припустити, що підвищення рівня біфідобактерій може зменшити проникність кишечника та знизити рівень циркулюючого ендотоксину. Крім того, при зростанні кількості біфідобактерій збільшується чутливість до глюкози, посилюється секреція інсуліну, знижується приріст маси тіла й продукція прозапальних медіаторів (Y. Kadooka et al., 2010; P.D. Cani et al., 2007; F. Fak et al., 2012). Також у роботах останніх років були встановлені позитивні ефекти пробіотичних бактерій на розвиток ожиріння. Так, застосування *Lactobacillus gasseri* SBT2055 та *Lactobacillus paracasei* SS paracasei F19 попереджувало розвиток дієт-індукованого ожиріння (R. Luoto et al., 2010; F. Fak et al., 2012).

Беручи до уваги наведений огляд літератури, пошук перспективних пробіотичних штамів та їх композицій для профілактики та лікування ожиріння й надмірної маси тіла є актуальним завданням для наукової спільноти. Разом з цим зростає потреба у фахівцях, які могли б займатися проблемами, що пов'язані з неправильним харчуванням. У Навчально-науковому центрі (ННЦ) «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка за безпосередньої ініціативи директора інституту та підтримки ректора вже четвертий рік поспіль здійснюється підготовка студентів за освітніми програмами «Лабораторна діагностика» та «Дієтологія» в рамках спеціальності 224 «Технологія медичної діагностики та лікування».

Стрімкий розвиток спеціальності, попит на фахівців, які не лише мають диплом одного з найпрестижніших закладів вищої освіти України, фундаментальну підготовку та навички практичної діяльності, але й самі є зразком здорового способу життя (оскільки майбутня професія зобов'язує), стимулювали нас шукати нові форми роботи зі студентами.



Н.В. Молочек



Т.М. Фалалєєва



О.І. Цирюк

За ініціативи кафедри біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Тараса Шевченка та за активної участі студентства 1 лютого 2019 року стартував медико-соціальний проект «Здоровим бути модно!». Фундатором і керівником проекту виступила доцент кафедри фундаментальної медицини, кандидат медичних наук Наталія Володимирівна Молочек.

Актуальність цього проекту не викликає жодних сумнівів, адже ВООЗ назвала ожиріння неінфекційною епідемією, а за даними досліджень Єнського університету імені Фрідріха Шиллера, як було зазначено вище, Україна очолила список країн із високою смертністю внаслідок неправильного харчування.

Проект спрямований на розв’язання двох важливих завдань. Перше — це здобуття студентами-дієтологами навичок практичної роботи під безпосереднім керівництвом практикуючих лікарів-клініцистів. Друге — оздоровлення самих учасників проекту, якими стали 60 відібраних організаторами студентів (50% з них мають зайву вагу). На учасників проекту чекають повна лабораторна діагностика та обстеження; консультація лікарів (гастроентеролога-дієтолога, ендокринолога, психолога); призначення коригуючого лікування та безкоштовне надання лікарських препаратів європейської якості; модифікація фізичної активності та оздоровлення. Студенти пройдуть 3-місячний курс за індивідуально підбраною програмою харчування, розробленою лікарем гастроентерологом-дієтологом та (під його керівництвом) студентами-дієтологами. Основним коригуючим препаратом з метою оздоровлення мікробіому обрано синбіотики. Вони представлені препаратами комбінованого складу — пробіотиків і пребіотиків. Результатом їх взаємодії є нормалізація складу мікрофлори, підвищення її захисних властивостей, у тому числі імунітету, пригнічення дії патогенних мікроорганізмів (K.R. Pandey et al., 2015).

Головною медико-соціальною метою проекту «Здоровим бути модно!» є популяризація здорового способу життя та раціонального харчування серед студентської молоді. Ми переконані, що проект,

реалізація якого робить перші кроки, буде еволюціонувати, розвиватися, доповнюватися новими формами діяльності, а співробітники інституту та наша талановита й небайдужа студентська молодь докладуть максимум зусиль для його розбудови. Про результати ми обов’язково повідомимо.

Література

1. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров’я та ресурсне забезпечення у 2011 р. // Гастроентерологія. — 2013. — Т. 46, № 1. — С. 8-11.

2. Angelakis E., Bastelica D., Amara A.B. et al. An evaluation of the effects of lactobacillus ingluviei on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice // Microbial pathogenesis. — 2012. — Vol. 52, N. 1. — P. 61-8.

3. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2004. — Vol. 101, N. 44. — P. 15718-23.

4. Burcelin R., Luche E., Serino M., Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? // Frontiers in bioscience (Landmark edition). — 2009. — Vol. 14. — P. 5107-17.

5. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, N. 7. — P. 1761-72.

6. De Filippo C., Cavalieri D., Paola M.Di et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2010. — Vol. 107, N. 33. — P. 14691-6.

7. Dorp W. Van, Blijdorp K., Laven J.S.E. et al. Decreased ovarian function is associated with obesity in very longterm female survivors of childhood cancer // European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. — 2013. — Vol. 168, N. 6. — P. 905-12.

8. Eichholzer M., Huang D.J., Modlasiak A. et al. Impact of body mass index on prognostically relevant breast cancer tumor characteristics // Breast care (Basel, Switzerland). — 2013. — Vol. 8, N. 3. — P. 192-8.

9. Fak F., Backhed F. Lactobacillus reuteri prevents diet-induced obesity, but not atherosclerosis, in a strain dependent fashion in apoe-/-mice // PloS one. — 2012. — Vol. 7, N. 10. — P. e46837.

10. Falalieieva T.M., Kukhars'ky V.M., Berehova T.V. Effect of long-term monosodium glutamate administration on structure and functional state of the stomach and body weight in rats // Fiziologichnyi zhurnal (Kyiv, Ukraine: 1994). — 2010. — Vol. 56, N. 4. — P. 102-110.

11. Flier J.S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic // Cell. — 2004. — Vol. 116, N. 2. — P. 337-50.

12. Janghorbani M., Momeni F., Dehghani M. Hip circumference, height and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2012. — Vol. 13, N. 12. — P. 1172-81.

13. Jiang J., Ahn J., Huang W.-Y., Hayes R.B. Association of obesity with cardiovascular disease mortality in the pictorial // Preventive medicine. — 2013. — Vol. 57, N. 1. — P. 60-4.

14. Jung D.-H., Kim J.-Y., Kim J.-K. et al. Relative contribution of obesity and serum adiponectin to the development of hypertension // Diabetes research and clinical practice. — 2014. — Vol. 103, N. 1. — P. 51-6.

15. Jung S.-P., Lee K.-M. Effect of lactobacillus gasseri bnr17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial // J Korean Med Sci. — 2010. — Vol. 25(12). — P. 1784-91.

16. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (lactobacillus gasseri sbt2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // European journal of clinical nutrition. — 2010. — Vol. 64, N. 6. — P. 636-43.

17. Kang J.-H., Lee K.-M., Kang J.-H. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial // Korean journal of family medicine. — 2013. — Vol. 34, N. 2. — P. 80-9.

18. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // International journal of obesity (2005). — 2010. — Vol. 34, N. 10. — P. 1531-7.

19. Luoto R., Laitinen K., Nermes M., Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling during pregnancy on colostrum adiponectin concentration: a prospective, randomized, placebo-controlled study // R. Luoto // Early human development. — 2012. — Vol. 88, N. 6. — P. 339-44.

20. Meier T., Grafe K., Senn F. et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study European Journal of Epidemiology January 2019. — Vol. 34, Issue 1. — P. 37-55.

21. Ntikoudi E., Kiagia M., Boura P., Syrigos K.N. Hormones of adipose tissue and their biologic role in lung cancer // Cancer treatment reviews. — 2013. — Vol. 40, N. 1. — P. 22-30.

22. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review // J Food Sci Technol. — 2015. — Vol. 52 (12). — P. 7577-87.

23. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2006. — Vol. 103, N. 26. — P. 10011-6.

24. Takahashi H., Hosono K., Endo H., Nakajima A. Colon epithelial proliferation and carcinogenesis in diet-induced obesity // Journal of gastroenterology and hepatology. — 2013. — Vol. 28, Supp 14. — P. 41-7.

25. Visscher T.L., Seidell J.C. The public health impact of obesity // Annual review of public health. — 2001. — Vol. 22. — P. 355-75.

26. Ward K.K., Roncancio A.M., Shah N.R. et al. The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of us women // American journal of obstetrics and gynecology. — 2013. — Vol. 209, N. 6. — P. 579.e1-5.

27. Yang W., Kelly T., He J. Genetic epidemiology of obesity // Epidemiologic reviews. — 2007. — Vol. 29. — P. 49-61.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2019 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 340,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;

♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;

♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28

e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення

Квитанція

Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5	МФО банку:		
Призначення та період платежу:	Платник:	Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5	МФО банку:
Призначення та період платежу:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Призначення та період платежу:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Призначення та період платежу:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Призначення та період платежу:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:	Сума:	Платник:	Контролер:

Здоров'я України

33

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., профессор,
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

Дуоденогастральний рефлюкс: сучасний погляд на стару проблему

Дуоденогастральний рефлюкс (синоніми – біліарний рефлюкс, рефлюкс-гастрит, біліарний гастрит, щелочний гастрит) представляє собою ретроградне поступлення желчі в шлунок, яке нерідко супроводжується клінічними симптомами, ендоскопічними змінами і гістологічними ознаками хімічного (реактивного) гастрита. Вперше дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) був описаний ще в 1833 році У. Бьюмонтом у пацієнта з шлунковою фистулою. На протязі більш ніж 100 років ДГР розглядався в рамках хірургічних захворювань як наслідок операцій на шлунку, супроводжуваних резекцією або пошкодженням привратника. Належало встановити, що значно частіше ДГР розвивається у пацієнтів без передшляху хірургічного втручання. В таких випадках він розцінюється як первинний біліарний рефлюкс. Пацієнтам як з первинним, так і з вторинним ДГР в певних ситуаціях (в першу чергу при наявності клінічної симптоматики) потрібно різне лікування.

ДГР зазвичай виникає внаслідок надмірного надходження желчі з дванадцятипалої кишки, недостатності привратника як бар'єра для ретроградного потоку желчі, а також/або внаслідок зниження антероградної перистальтики шлунка і дванадцятипалої кишки. Факторами ризику розвитку первинного ДГР є дисфункція жовчного міхура і дуоденальна дисмоторика. Вторинний ДГР нерідко розвивається після операцій на шлунку (резекція привратника, пилоропластика) або жовчному міхурі/жовчовивідних шляхах (холецистектомія, біліарна сфинктеротомія; рис. 1). Важливе значення як у запобіганні розвитку ДГР, так і в очищенні антрального відділу шлунка від жовчного рефлюкату грає 3-я фаза гастродуоденальної моторики – мігруючий моторний комплекс, що представляє собою циклічну, стереотипно повторювану скоротильну активність

шлунка і тонкої кишки в міжпищеварительний період. У пацієнтів з ДГР частота мігруючих моторних комплексів знижена, що сприяє пролонгації впливу желчі на слизову оболонку шлунка і супроводжується ендоскопічними і гістологічними змінами з наявністю симптомів або без них.

Симптоматика при ДГР, як правило, «розпливчата» і дуже варіабельна. Вона може включати абдомінальну біль, диспепсію, горіч у рота, тошноту і блювоту жовчю, зниження маси тіла, изжогу. Хоча істинна поширеність ДГР невідома, вона має тенденцію до збільшення, що пов'язано з підвищенням поширеності станів, що сприяють гастродуоденальній дисмоториці, таких як цукровий діабет 2 типу, баріатричні операції, прийом опіоїдних анальгетиків або інших препаратів, уповільнюють опорожнення шлунка

(антихолінергічні засоби, антидепресанти, леводопа і др.).

Діагностика ДГР і біліарного рефлюкс-гастрита є достатньо проблематичною, особливо в тих випадках, коли хірургічні фактори ризику відсутні. Ендоскопічні і гістологічні дані можуть бути неспецифічними або не завжди ідентифікуються клініцистами. Хоча загальноприйнятих критеріїв діагностики немає, вважається, що ендоскопічно підтверджене наявність ДГР в поєднанні з гістологічними ознаками гастрита достатньо для встановлення діагнозу. Методи виявлення ДГР включають його візуалізацію при ендоскопії, виявлення жовчних солей в шлунковому соку, вимірювання концентрації білірубіну в шлунковому соку за допомогою волоконно-оптичного спектрофотометра або радіосцинтиграфії (останні три дослідження в клінічній практиці зазвичай не виконуються, а застосовуються в наукових цілях). Ендоскопічна картина частіше всього включає еритему слизової оболонки шлунка і наявність желчі в шлунку; також можуть визначатися утолщення складок шлунка, ерозії і атрофія слизової оболонки. При гістологічному дослідженні виявляють ознаки хімічного гастрита, включаючи фолеялярну гіперплазію, набуття, наявність гладком'язових волокон в власній пластинці і скудність клітин острого або хронічного запалення. Ці гістологічні особливості схожі з тими, які спостерігаються при гастропатіях, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів або іншими хімічними пошкодженнями, в зв'язі з чим важливо виключати конкуруючі етіологічні фактори.

Лікування хворих з ДГР і біліарним рефлюкс-гастритом включає як медикаментозне, так і хірургічне лікування. Хоча теоретично при ДГР підвищується

ризик розвитку аденокарциноми шлунка, що було показано на моделях у тварин, у людей подібні ефекти не зафіксовані. Тому основною метою терапії є зменшення вираженості симптомів за допомогою лікарських засобів. Однозначного висновку щодо необхідності проведення фармакотерапії при відсутності симптомів в даний час немає.

Ефективність прийому деяких лікарських препаратів оцінювали в неконтрольованих або невеликих контрольованих дослідженнях з перемінними результатами. Найчастіше при ДГР застосовують інгібітори протонної помпи (ІПП), хоча механізм їх дії при цій патології не зовсім зрозумілий. Вважається, що жовчні кислоти викликають пошкодження за рахунок своїх детергентних властивостей, однак при більш низьких значеннях рН останні преципітуються, а при більш високих значеннях рН вони можуть викликати більший пошкоджувальний ефект на слизову оболонку шлунка. Застосування ІПП супроводжується вираженим зниженням рН і зменшенням пошкоджувального впливу жовчних кислот на слизову оболонку шлунка.

В рандомізованому дослідженні з участю 60 пацієнтів з ДГР після холецистектомії вивчали ефективність рабепразолу в дозі 20 мг на день. Біль в епігастральній області у пацієнтів в групі рабепразолу зменшилася на 30%, в контрольній групі (не отримували лікування) – на 10%. Відповідно, вираженість изжоги зменшилася на 35 і 15%. Ендоскопічні показники в групі рабепразолу покращилися, хоча неясно, чи було ендоскопічне дослідження контрольованим і сліпим.

В Україні зареєстровано декілька препаратів рабепразолу. Одним з найбільш широко застосовуваних препаратів є Барол (компанія «Мега Лайфсайенсиз»),



С.М. Ткач



Ю.Г. Кузенко

УРСОЛІВ

Урсодезоксихолева кислота

капсули
250 мг
№50

ЯКІСТЬ ЄВРОПЕЙСЬКА, ЦІНА УКРАЇНСЬКА!

МЕГА We care

Інформація для лікарів та працівників охорони здоров'я

РП UA/12805/01/01 від 05.06.2018

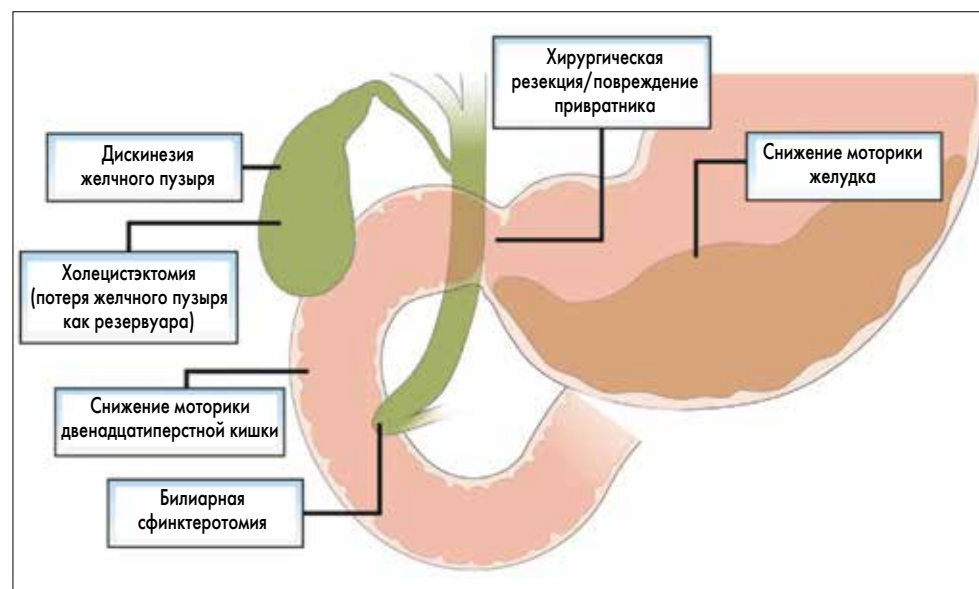


Рис. 1. Фактори ризику розвитку дуоденогастрального рефлюкса

который при данной патологии рекоменду-
ется принимать в дозе 20 мг на протяжении
4 недель.

В нескольких неконтролируемых и одном
контролируемом исследовании изучали эф-
фективность сукральфата, который обеспе-
чивал гистологическое, но не симптома-
тическое улучшение. Исследовали также эф-
фективность урсодезоксихолевой кислоты
(УДХК) в дозе 1000 мг/сут у 12 пациентов
с ДГР после предшествующей операции
на желудке. При изучении содержания
желчных кислот в желудочном содержи-
мом во время лечения имело место измене-
ние уровня УДХК. Пять пациентов в те-
чение 4 недель принимали плацебо, а затем
на протяжении 4 недель – УДХК; на фоне
приема плацебо у этих пациентов эффекта
не было, но после назначения УДХК сим-
птоматика существенно уменьшилась.
Дополнительно 7 пациентов лечились
УДХК с последующим назначением плаце-
бо; у всех было отмечено клиническое улуч-
шение, однако у 3 из них отмечался рецидив
симптомов после приема плацебо. Каких-
либо изменений эндоскопической и гисто-
логической картины отмечено не было.

В Украине зарегистрированы несколько
препаратов УДХК, среди которых наиболее
доступным в экономическом плане является
Урсолив (компания «Мега Лайфсайдсиз»).
Рекомендуемая схема приема препарата –
1 г/сут на протяжении не менее 4 недель.

В небольших контролируемых испыта-
ниях исследовали также эффективность
применения холестирамина в сочетании
с альгинатами и простагландином Е₂ в ле-
чении пациентов с ДГР, однако эти препа-
раты оказались неэффективными. Роль
прокинетики в лечении ДГР и рефлюкс-
гастрита в контролируемых исследованиях

до настоящего времени детально не изу-
чена, хотя в клинической практике при
этом состоянии они применяются очень
широко.

Возможность хирургического лечения
может рассматриваться только у пациентов
с тяжелыми симптомами, как правило,
в случаях развития ДГР вследствие пред-
шествующей операции. Обычно используе-
мые вмешательства включают изопери-
стальтическую петлю тощей кишки
(Хенли), энтероэнтеростомию Брауна и хо-
лехоэюностомию по Roux-en-Y, которая
может быть применена для отвода желчи
непосредственно от желчевыводящих пу-
тей после холецистэктомии. Эти процеду-
ры могут быть эффективны в уменьшении
выраженности симптомов, однако несут
в себе риск таких осложнений, как изъязв-
ления, стаз, формирование безоаров.

При ведении больных первым этапом яв-
ляется пересмотр принимаемых больным
лекарственных средств и прекращение не-
обязательного приема любых препаратов,
которые могут снижать гастродуоденальную
моторику (рис. 2). Кроме того, рекоменду-
ются общие диетические мероприятия, спо-
собствующие нормализации моторики га-
стродуоденальной зоны: частое дробное
питание, прием пищи в одно и то же время,
отказ от жирных блюд и продуктов, сни-
жающих скорость опорожнения желудка.
При необходимости медикаментозного ле-
чения в качестве препаратов первой линии
назначают ИПП, в частности рабепразол
(Барол) в течение 4 недель. При отсутствии
достаточного эффекта в качестве терапии
второй линии назначают препараты УДХК
(Урсолив) в дозе 1 г/сут в 2-3 приема в те-
чение 4 недель. Если симптомы сохраняются,
применяют сукральфат (1-2 г два раза

в день) или назначают комбинацию лекар-
ственных средств. У пациентов с выражен-
ной симптоматикой и отсутствием эффекта
от медикаментозной терапии, особенно
в случаях предшествующего оперативного
вмешательства, может рассматриваться воз-
можность хирургической коррекции.

Таким образом, ДГР является частым со-
стоянием, первично возникающим на фоне
билиарной дисфункции и гастродуоде-
нальной дисмоторики либо вследствие
предшествующей операции на желудке
или желчевыводящих путях. ДГР прояв-
ляется разными клиническими симптома-
ми и снижает качество жизни больных.
Классическим методом диагностики ДГР
является эндоскопия. При наличии симп-
томов ДГР необходима нормализация



Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с дуоденогастральным рефлюксом

режима питания, определенные диетиче-
ские ограничения и назначение лекарствен-
ных средств. В качестве препаратов пер-
вой линии применяют ИПП (Барол), а при
их недостаточной эффективности – пре-
параты УДХК (Урсолив), сукральфат, про-
кинетики или комбинацию лекарственных
средств. В отдельных случаях при нали-
чии выраженных симптомов после пред-
шествующего оперативного вмеша-
тельства и неэффективности медикаментоз-
ного лечения может осуществляться хирур-
гическая коррекция.

Литература

1. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice, and the physiology of digestion. Plattsburgh: Printed by F.P. Allen, 1833. Nutr Rev. 1977 Jun; 35(6): 144-145.
2. Testoni P.A., Fanti L., Passaretti S. et al. Interdigestive motility pattern in subjects with duodenogastric bile reflux. Scand J Gastroenterol. 1987; 22: 757-762.
3. Atak I., Ozdil K., Yucel M. et al. The effect of laparo-
scopic cholecystectomy on the development of alkaline
reflux gastritis and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012; 59: 59-61.
4. Vere C.C., Cazacu S., Comanescu V. et al. Endoscopic
and histological features in bile reflux gastritis. Rom J
Morphol Embryol. 2005; 46: 269-274.
5. Ritchie W.P. Alkaline reflux gastritis: a critical reap-
praisal. Gut. 1984; 25: 975-987.
6. Madura J.A. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and
surgical treatment. Am J Surg. 2003; 186: 269-273.
7. Niemela S. Duodenogastric reflux in patients with upper
abdominal complaints or gastric ulcer with particular
reference to reflux-associated gastritis. Scand J
Gastroenterol Suppl. 1985; 115: 1-56.
8. Beaumont W., Osler W. Experiments and observations
on the gastric juice and the physiology of digestion /
William Beaumont. Together with a biographical essay,
William Beaumont: a pioneer American physiologist /
by Sir William Osler. Mineola, N.Y: Dover, 1996.
9. Dixon MFOCH, Axon ATR, King RFJG, et al. Reflux
gastritis: distinct histopathological entity? J Clin Pathol
1986; 39: 524-530.
10. Santarelli L., Gabrielli M., Candelli M. et al. Post-
cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized
trial comparing sucralfate versus ranitidine or no treat-
ment. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 975-979.
11. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al.
Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis.
Gastroenterology. 1985; 89: 1000-1004.



Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....
місто.....
село.....
район..... область.....
вулиця..... будинок.....
корпус..... квартира.....
Телефон: дом.....
роб.....
моб.....
E-mail:.....

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

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.....
2.....
3.....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?.....

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

На яку тему?.....

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

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, Г.А. Анохіна, д. мед. н., професор, В.В. Харченко, д. мед. н.,
кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Клініко-біохімічне обґрунтування ентеросорбційної терапії при хронічних токсичних захворюваннях печінки

Медичне і соціальне значення захворювань печінки визначається їх поширеністю серед населення й розвитком таких тяжких наслідків, як цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Тривогу викликає істотне збільшення серед хворих на гепатит і цироз печінки осіб молодого і середнього, найбільш працездатного, віку. Не можна заперечувати той факт, що зростання показника печінкових захворювань збігається з періодом невідомого забруднення навколишнього середовища, збільшенням кількості медикаментів, поширенням звички вживати алкоголь. Постійне токсичне навантаження на печінку призводить до зниження кліренсу чужорідних токсичних речовин, неповному знешкодженню ендогенних продуктів і накопиченню в тканинах та органах сполук, які викликають вторинні токсичні й алергічні пошкодження. Відомо, що незавершений метаболізм білкових структур, фармакологічних препаратів та інших низькомолекулярних хімічних сполук викликає не тільки інтоксикацію, але й реакцію з боку імунної системи. Імунопатологічні реакції призводять до цілого каскаду змін і розвитку імунного пошкодження не тільки печінки, але й інших органів та систем [15, 20].

Серед токсинів, які викликають ураження печінки, лідером є алкоголь. Печінка є основним органом метаболізму алкоголю. Встановлено, що етиловий спирт на 90-96% метаболізується в печінці. На першому етапі алкоголь окислюється в ацетальдегід під впливом трьох ферментних систем: 1) алкогольдегідрогенази, яка відповідає за метаболізм майже 90% алкоголю; 2) специфічного ферменту системи цитохрому P450 (CYP-2E1); 3) каталази пероксидом гепатоцитів. За участі всіх трьох ферментних систем алкоголь перетворюється на надзвичайно токсичний метаболіт — ацетальдегід. Гідроліз ацетальдегіду повільний і вимагає значних затрат коферментів та інших компонентів. Накопичення ацетальдегіду в мітохондріях і цитозолі гепатоциту викликає функціональні та структурні порушення в клітині аж до загибелі. При цьому утворюються сполуки, які сприймаються імунною системою як чужорідні антигени з подальшим запуском аутоімунної реакції [19-23].

До групи ендогенних нейротоксинів відносять також меркаптани, коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти, похідні фенолу, індолу. Меркаптани являють собою продукти бактеріального гідролізу амінокислот, що містять сірку (метіонін, цистеїн, цистин) у товстій кишці. У нормі їх знешкодження відбувається у печінці. При печінково-клітинній недостатності зростає концентрація меркаптанів у крові. Через підвищене надходження ароматичних амінокислот у головний мозок утворюються несправжні медіатори октопамін, бета-фенілетаноламін, які є значно менш активними, ніж справжні медіатори допамін і норадреналін. Унаслідок цих порушень погіршуються процеси біологічного окислення у мозку, зменшується продукція енергії у мозковій тканині, пригнічується діяльність центральної нервової системи, що проявляється низкою неспецифічних психічних і неврологічних розладів [2, 15, 17, 20, 23].

У відповідь на пошкодження гепатоцитів імунна система запускає запалення й фіброгенез під впливом активації нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і спеціалізованих макрофагів, що забезпечують секрецію медіаторів запалення з утворенням сполук, які в подальшому стимулюють синтез клітинами Іто проколагену І типу і фібронектину та провокують розвиток фіброзу і цирозу печінки [3, 19, 20, 23].

У лікуванні захворювань, зумовлених токсичними факторами або таких, перебіг яких характеризується наявністю синдрому інтоксикації, доцільним є застосування ентросорбентів. Терапевтичний ефект дії ентросорбенту зумовлений його здатністю зв'язувати і виводити з організму токсичні продукти — мікроорганізми і їх токсини, отрути, надлишок продуктів обміну й інші шкідливі для організму субстанції шляхом ад- і абсорбції, іонообміну або комплексоутворення [1, 4-6]. Патогенетично найбільш істотний детоксикаційний ефект ентросорбції пов'язаний із поглинанням токсичних продуктів, які не тільки утворюються, але й секретуються в порожнину кишечника. Доведено, що такий ентросорбент, як Ентеросгель, ефективно адсорбує з кишечника і крізь мембрану капілярів ворсинки слизової оболонки середньомолекулярні токсичні метаболіти. Препарат обволікає слизову оболонку шлунка і кишечника, не всмоктується в кров, швидко виводиться з організму. Ентеросгель вивчався при різноманітних патологічних станах, включаючи ішемічну хворобу серця, і всі автори вказують на більш високий терапевтичний ефект основного лікування при застосуванні цього сорбенту [4-10, 12, 13].

Мета дослідження: вивчення ефективності комплексної терапії з застосуванням Ентеросгель Екстракапс у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 хворих на ХАГ віком від 32 до 65 років. Етіологічний чинник печінкового ураження виявлявся на підставі анамнезу, а саме постійного вживання алкоголю у надмірних дозах тривалий час, лікування в умовах спеціалізованого відділення, результатів опитування за критеріями CAGE, що дозволяло встановлювати і додатково підтверджувати факт зловживання алкоголем. Крім загальноклінічних, лабораторних, інструментальних досліджень, проводилося визначення біохімічних показників функціонального стану печінки: вміст у крові білірубину, альбуміну, глобулінових фракцій, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), показники тимолової проби. Для визначення морфологічного стану печінки здійснювали сонографічне дослідження органів черевної порожнини з використанням апарату Aloka SSD-630 (Японія) та абдомінальних датчиків. При цьому враховували розміри, ехоцистичність та рівномірність



ехоструктури печінкової паренхіми, розміри, положення, товщину стінок жовчного міхура, його об'єм і характер вмісту його порожнини.

Результати дослідження та їх обговорення

Залежно від лікування було виділено 2 групи хворих: основну (30 пацієнтів) і контрольну (30 пацієнтів).

Основна група хворих на ХАГ отримувала дієтичне харчування, полівітамінні комплекси, препарат есенціальних фосфоліпідів по 1 капсулі 3 рази на день після їди і Ентеросгель Екстракапс по 0,32 г 3 рази на день перед вживанням їжі. Пацієнти з ХАГ контрольної групи отримували дієтичне харчування, полівітамінні комплекси та есенціальні фосфоліпіди по 1 капсулі 3 рази на день після їди. Курс лікування становив 14 днів.

Дані щодо динаміки клінічних ознак ХАГ у обстежених хворих подано в таблиці 1.

Як видно, серед клінічних проявів захворювання в обстежених нами пацієнтів до лікування домінували скарги, характерні для астенічного синдрому: загальна слабкість, порушення сну, підвищена дратівливість, головний біль. Частота проявів астенічного синдрому до лікування у хворих основної та контрольної груп особливо не відрізнялась. Відомо, що для



Н.В. Харченко



Г.А. Анохіна



В.В. Харченко

хронічних захворювань печінки, за винятком раку печінки, больовий синдром не характерний і серед клінічної симптоматики на перший план виходять ознаки астенії. У хворих на ХАГ причиною астенії є як ураження печінки, так і тривала алкогольна інтоксикація з її негативним впливом на центральну нервову систему.

Вивчення частоти клінічних проявів астенії після лікування виявило більш виражену позитивну динаміку у хворих на ХАГ основної групи порівняно з контрольною групою. Так, після лікування виражена загальна слабкість у хворих основної групи зменшилась із 96,7 до 46,7%, у хворих контрольної групи — з 93,3 до 63,3%; порушення сну, а саме безсоння уночі та підвищена сонливість удень — із 90 до 30% у хворих основної та з 86,7 до 63,3% — контрольної групи; підвищена дратівливість — із 66,6 до 23,3% у хворих основної групи та з 63,3 до 46,7% у хворих контрольної групи; головний біль з 36,7 до 10,0% у хворих основної та з 40,0 до 26,6% — контрольної групи.

Серед гастроентерологічних симптомів захворювання домінували кишкові прояви, такі як метеоризм і порушення випорожнень зі схильністю до діареї. Наслідком інтоксикаційного синдрому і порушень травлення в обстежених нами хворих була нудота та знижений апетит. Частота вказаних симптомів до лікування у пацієнтів основної та контрольної груп значно не відрізнялась. Після лікування більш виражена позитивна динаміка гастроентерологічної симптоматики відзначалася у пацієнтів основної групи. Як видно із даних, наведених у таблиці 1, у більшості хворих основної групи відновився апетит: частота зниженого апетиту зменшилась із 56,7 до 6,7% після лікування. У контрольній групі після лікування апетит відновився у меншій кількості хворих (частота симптому зменшилась з 53,3 до 33,3%). Такий симптом, як нудота, характерний як для інтоксикації, так і порушень травлення, в основній групі не відмічався у жодного хворого, а у контрольній групі 20% пацієнтів продовжували скаржитись на нудоту. Після лікування у хворих основної групи виявлена більш значна позитивна динаміка інших гастроентерологічних симптомів: частота порушення випорожнень зменшилась із 70 до 10%, метеоризму — із 76,7 до 13,3%, відчуття тяжкості в правому підребер'ї — з 46,7 до 6,7%. У пацієнтів контрольної групи позитивна динаміка вказаних клінічних проявів була менш значною: частота метеоризму зменшилась із 73,3 до 50,0%, тяжкості в правому підребер'ї — з 50,0 до 16,7%, а порушення випорожнень — із 66,5 до 36,7%.

Більш виражена регресія проявів астенічного синдрому та гастроентерологічних проявів захворювання за відносно короткий період лікування у хворих на ХАГ в основній групі зумовлена високим детоксикаційним потенціалом і вищим позитивним впливом на стан кишечника терапії із застосуванням Ентеросгель Екстракапс, що дозволяє в короткі строки зменшити токсичне навантаження на печінку та нормалізувати функціональний стан кишечника, порівняно з традиційною терапією, яка передбачає використання гепатопротекторів.

Вивчення лабораторних показників загального аналізу крові та сечі особливих відхилень від норми не виявило. Скринінговим методом у діагностиці захворювань печінки, у тому числі хронічного алкогольного гепатиту, є ультразвукове дослідження (УЗД). За даними УЗД органів черевної порожнини в обстежених нами хворих виявлено збільшення розмірів печінки, зміни паренхіми органа, ознаки стеатозу в усіх хворих основної та контрольної груп. Розміри портальної вени та селезінки були в межах норми, що свідчило

Таблиця 1. Частота клінічних проявів ХАГ у обстежених груп хворих до та після лікування				
Симптоми	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Знижений апетит	17 (56,7%)	2 (6,7%)	16 (53,3%)	10 (33,3%)
Нудота	13 (43,3%)	–	12 (40,0%)	6 (20,0%)
Метеоризм	23 (76,7%)	4 (13,3%)	22 (73,3%)	15 (50,0%)
Тяжкість у правому підребер'ї	14 (46,7%)	2 (6,7%)	15 (50,0%)	5 (16,7%)
Порушення випорожнень	21 (70,0%)	3 (10,0%)	20 (66,6%)	11 (36,7%)
Порушення сну	27 (90,0%)	9 (30,0%)	26 (86,7%)	19 (63,3%)
Загальна слабкість	29 (96,7%)	14 (46,7%)	28 (93,3%)	19 (63,3%)
Головний біль	11 (36,7%)	3 (10,0%)	12 (40,0%)	8 (26,6%)
Дратівливість	20 (66,6%)	7 (23,3%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)

про відсутність портальної гіпертензії. Дані щодо біохімічних показників крові у хворих на ХАГ наведені в таблиці 2.

Відповідно до біохімічних показників функціонального стану печінки до лікування у хворих основної та контрольної груп відзначалося підвищення в крові рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, показників тимолової проби, зниження рівня альбуміну порівняно зі здоровими учасниками дослідження, а також підвищення концентрації гамма-глобулінів ($p < 0,05$ у всіх випадках). Після лікування спостерігалася позитивна динаміка показників функціонального стану печінки в обох групах хворих, однак в основній групі вона більш виражена порівняно з контрольною. Так, після лікування активність АЛТ у хворих основної групи знизилась в 1,4 разу, а у хворих контрольної – в 1,1 разу, активність АСТ в основній групі зменшилась в 1,4 разу, у контрольній – в 1,2 разу ($p < 0,05$). Одним із найбільш специфічних біохімічних показників при алкогольній хворобі печінки є активність ГГТП. Як видно із таблиці 2, у хворих основної групи активність ГГТП після лікування була в 2,7 разу нижчою порівняно з такою до лікування. У пацієнтів контрольної групи зниження активності ГГТП було меншим – в 1,6 разу ($p < 0,05$). Після лікування у хворих основної групи спостерігалася статистично вірогідне зниження показників тимолової проби, відносного відсотку гамма-глобулінів та підвищення рівня альбуміну ($p < 0,05$), у хворих контрольної групи вказані показники

за час лікування виявляли лише помірну тенденцію до позитивних змін (дані статистично невірогідні).

Відомо, що активність ГГТП у крові хворих на ХАГ при виключенні вживання алкоголю зменшується. Істотне зменшення активності цього ферменту у хворих основної групи пояснюється позитивним впливом препарату Ентеросгель Екстракапс на кишкову мікробіоту. При кишковому дисбіозі, який супроводжує хронічні захворювання органів травлення, включаючи ХАГ, підвищується синтез ендогенного алкоголю кишковою мікробіотою і ця частка може бути досить значною. Ендогенний алкоголь може бути тим стимулятором, який підвищує активність ГГТП навіть у маленьких дітей і служить «другим ударом» розвитку стеатогепатиту при стеатозі печінки. Ендогенний алкоголь негативно впливає на слизову оболонку кишечника, викликає підвищення кишкової проникності, що призводить до збільшення надходження токсичних речовин у систему крові портальної вени. Призначення лікарського засобу Ентеросгель Екстракапс, який абсорбує токсини в порожнині кишечника, сприяє зменшенню надходження токсинів через його слизову оболонку, а також позитивно впливає на мікробіоту і зменшує прояви синдрому підвищеної кишкової проникності.

Висновки

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявлено, що включення в комплексну терапію хворих на ХАГ

Таблиця 2. Біохімічні показники крові у хворих на ХАГ					
Показники	Здорові (n=17)	Хворі			
		Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	17,1±1,2	23,1±0,8*	19,3±0,41**	22,6±0,61*	20,1±0,52**
АЛТ, мкмоль/г/л	0,38±0,05	1,95±0,08*	1,43±0,05**	1,81±0,09*	1,63±0,04**
АСТ, мкмоль/г/л	0,29±0,04	1,52±0,11*	1,12±0,06**	1,54±0,07*	1,32±0,05**
ГГТП, мкмоль/г/л	38,7±3,5	177,8±5,4*	65,4±1,7**	175,8±7,2*	107,42±4,21**
ЛФ, мк кат/л	0,78±0,07	1,09±0,06*	0,82±0,03**	0,86±0,10*	0,72±0,12**
Тимолова проба, од.	3,5±0,4	6,6±0,25*	4,42±0,12**	6,8±0,27*	5,9±0,31
Альбумін, г/л	51,3±0,9	45,6±0,61	47,2±0,65**	45,3±0,56*	46,8±0,63
Гамма-глобуліни, відносн. %	16,4±0,6	25,4±0,18*	20,42±0,15**	24,9±0,23*	23,6±0,28

Примітки: *вірогідно порівняно із здоровими; **вірогідно порівняно з показниками до лікування.

лікарського засобу Ентеросгель Екстракапс істотно покращує загальний стан хворих, зменшує клінічну симптоматику захворювання, поліпшує біохімічні показники функціонального стану печінки, що дозволяє стверджувати про доцільність проведення ентеросорбційної терапії із застосуванням препарату Ентеросгель Екстракапс при лікуванні хворих на ХАГ.

Література

1. Андрейчин М.А., Ишук И.С., Господарский И.Я. Клинические и иммунологические критерии эффективности энтеросорбции в лечении больных вирусным гепатитом В // Инфекционные болезни. – Киев, 1995. – № 2. – С. 17-21.
2. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М. и др. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. – 2006. – № 2. – С. 87-91.
3. Беляева О.А., Семенов В.Г. Применение энтеросорбента Энтеросгель в комплексной терапии различных заболеваний печени // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 72-73.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines: Management of alcoholic liver disease. Journal of Hepatology 2012; 57 (2): 399-420.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Media.med

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія "МЕДІАМЕД" – організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2019 року!

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2019 році МОЗ і НАМН України»

Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ» СУЧАСНА ОНКОПРОКТОЛОГІЯ 6 вересня м. Кам'янець-Подільський
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Департамент охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації

Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІНФЕКТОЛОГІЇ. МЕДИЦИНА ПОДороЖЕЙ» До 100 річчя з дня народження професора Сокол О.С. 9 жовтня м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» 10-11 жовтня м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА» 1 листопада м. Харків
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії

Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ» 14 листопада м. Київ
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 097 632-03-63 E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua @mediamedconferences

АНОНС



ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації МОЗ України»



Науково-практична конференція з міжнародною участю

XI Український гастроентерологічний тиждень

3-4 жовтня, м. Одеса

У заході планується участь експертів з України, Білорусі, Узбекистану, Німеччини, Франції.

Довідки за тел.:
(050) 597-49-08,
(067) 982-69-82,
(048) 728-06-53 (Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації, м. Одеса)



Наслідки холецистектомії та принципи їх корекції й профілактики

В останні десятиріччя спостерігається зростання поширеності жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) серед дорослого населення світу. Чисельність пацієнтів з ЖКХ, за даними популяційних досліджень, становить 10-15% та збільшується у 2 рази через кожні 10 років. Збільшення кількості пацієнтів з ЖКХ зумовлене впливом модифікованих факторів ризику, зокрема особливостями харчування з дефіцитом клітковини у раціоні та харчовими надмірностями, особливо споживанням «швидких» вуглеводів, високим рівнем ожиріння, малорухливим способом життя, наявністю супутніх метаболічних захворювань.

Сьогодні використовують різні підходи до лікування пацієнтів з ЖКХ, зокрема, застосування літотрипсії, ударно-хвильову літотрипсію, а також хірургічний метод. Останній метод, зокрема лапароскопічна холецистектомія, вважається золотим стандартом лікування пацієнтів із ЖКХ. Щорічно в світі виконують понад 2,5 млн холецистектомічних втручань: у європейських країнах – від 45 до 80 тис., у США – більше 700 тис., у Росії – близько 500 тис. Проте, на жаль, холецистектомія (ХЕ) не є радикальним методом, що дає можливість повністю позбутися симптомів ЖКХ. У 30,0-79,2% хворих, які перенесли ХЕ з приводу ЖКХ, залишаються або виникають через деякий час після оперативного втручання різноманітні скарги (на абдомінальний дискомфорт, біль, диспепсичні розлади), що зумовлюють необхідність призначення медикаментозного лікування.

Виникнення скарг з боку органів травлення спричинене втратою фізіологічних функцій жовчного міхура та створенням нових анатомічних умов функціонування організму внаслідок оперативного втручання. Жовчний міхур виконує роль резервуара для накопичення жовчі та підвищення її концентрації між вживаннями їжі внаслідок абсорбції води та хлоридів. На етапі надходження їжі зі шлунка відбувається викид жовчі в тонку кишку, що забезпечує процес травлення. Видалення жовчного міхура призводить до порушення пасажу жовчі в дванадцятипалу кишку та виникнення гастроентерологічних розладів. ХЕ спричиняє порушення роботи сфінктерного апарату біліарного тракту, розлад нейрогуморальної регуляції процесів жовчоутворення та жовчовиділення.

Хаотичне надходження жовчі в дванадцятипалу кишку, зміна її кількісного та якісного складу порушують перетравлювання і всмоктування жирів та інших речовин ліпідної природи, знижує бактерицидність дуоденального вмісту, призводить до росту патогенної мікрофлори, послаблення росту та функціонування нормальної кишкової мікрофлори, розладу печінково-кишкової циркуляції жовчних кислот та інших компонентів жовчі. Під впливом мікрофлори жовчні кислоти зазнають передчасної декон'югації, що супроводжується пошкодженням слизової оболонки тонкої та товстої кишок із розвитком у них запальних процесів. Декон'юговані жовчні кислоти активують циклічний моноамінофосфат секреторних клітин, що спричиняє виникнення секреторної діареї. Зміна функціональних можливостей кишечника призводить до розвитку дуоденіту, ентериту, коліту. Запалення слизової оболонки дванадцятипалої кишки супроводжується дуоденальною гіпертензією, дуоденостазом, рефлюксом дуоденального вмісту в шлунок, холедох і загальну протоку підшлункової залози. Це зумовлює розвиток рефлюкс-гастриту, панкреатиту, холангіту. Накопичення токсичних жовчних кислот супроводжується значним погіршенням самопочуття та загального стану пацієнтів.

Слід пам'ятати про те, що після ХЕ не зникають ті метаболічні зміни обміну холестерину, які спостерігались у пацієнтів з ЖКХ до операції. У численних дослідженнях констатовано порушення реології жовчі, її підвищену літогенність і зниження холато-холестеринового індексу у більшості пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування з приводу ЖКХ. Це формує передумови для рецидиву каменеутворення в печінкових біліарних протоках.

Таким чином, патофізіологічні механізми, що зумовлюють клінічну симптоматику у хворих після ХЕ, викликані:

- прискореним та асинхронним надходженням жовчі в дванадцятипалу кишку;
- дисфункцією (спазмом) сфінктера ампули печінкової та підшлункової проток;
- зниженням бактерицидних властивостей жовчі та розвитком надлишкового бактеріального росту в кишечнику;
- зміненним фізико-хімічним складом жовчі.

Весь патологічний симптомокомплекс, що спостерігається у хворих після видалення жовчного міхура, може бути спричинений:

- органічною перешкодою пасажу жовчі через технічні й тактичні помилки під час операції;
- функціональними розладами сфінктера Одді;
- наявністю супутніх захворювань, які існували до оперативного втручання, але не були своєчасно діагностовані, їх загостренням і прогресуванням.

Провідна роль у розвитку постхолецистектомічного синдрому належить **помилкам, допущеним при хірургічному втручанні**. Частота невдалих ХЕ досягає 20%. За даними літератури, основними технічними помилками є невиявлені до операції або залишені під час операції конкременти у позапечінкових жовчних протоках (резидуальний холелітіаз). Причинами таких помилок, частота яких становить 31,7%, є погіршеності виконання операції у хворих з конкрементами до 3 мм у діаметрі, відсутність проведення папілосфінктеротомії та літоекстракції до або після операції, неналежне діагностичне оснащення клініки.

Рецидивний (первинний) холедохолітіаз посідає 2-ге місце за частотою серед причин абдомінального болю у хворих після операції. У середньому у 24,2% пацієнтів через 1-3 місяці після проведення ХЕ утворюються конкременти холедоха, які стають органічними перешкодами відтоку жовчі, що супроводжується болем у правому підбер'ї, жовтяницею та підвищенням температури тіла. Предикторами рецидиву формування жовчних каменів є ожиріння, швидке зменшення маси тіла, підвищений рівень естрогенів у жінок, які приймають замісні гормональні препарати у період менопаузи.

Під час операції також можлива мікротравматизація тканини печінки та жовчних проток (надмірна коагуляція, часткове кліпування просвіту загальної жовчної протоки тощо), це призводить до формування рубцевих стриктур термінального відділу холедоха та великого дуоденального сосочка. Такі наслідки спостерігають у середньому у 14,0-22,7% хворих, а клінічні прояви цих ускладнень виникають у середньому через 6-12 місяців після ХЕ.

У 1,9-15,2% осіб під час проведення ХЕ з приводу ускладненої ЖКХ залишається надлишкова культя міхурової протоки довжиною понад 1 см і надлишкова культя шийки жовчного міхура. Це створює умови для розширення протокової культі, її інфікування з подальшим розвитком запального процесу, утворенням у ній конкрементів.

Причиною виникнення патологічних симптомів після ХЕ у 3,4% випадків може стати кіста холедоха. Найчастіше виявляють розширення стінок загальної жовчної протоки за типом аневризми, рідше кіста походить з бічної стінки протоки та нагадує дивертикул.

У понад 20% хворих, які перенесли ХЕ, патологічні стани зумовлені **функціональними порушеннями сфінктера Одді**. Після ХЕ порушується нейрогормональна



І.Е. Кушнір

координація моторної та скоротливої функцій жовчного міхура та сфінктера Одді. Відомо, що регуляція моторики сфінктера Одді здійснюється за допомогою гастроінтестинальних нейропептидів, зокрема вазоактивного інтестинального пептиду, гістидин-ізолейцину, нейропептиду Y, соматостатину, енкефалінів та ін. Основним гормоном, який забезпечує релаксацію сфінктера Одді, є холецистокінін. На зменшення частоти фазових скорочень і базальний тиск сфінктера Одді, а також пригнічення моторики дванадцятипалої кишки значний вплив чинить оксид азоту. При зменшенні синтезу останнього спостерігається збільшення спонтанних скорочень сфінктера Одді.

Про наявність дисфункції сфінктера Одді свідчить біль у верхній ділянці живота у пацієнтів, що перенесли ХЕ, при відсутності супутніх захворювань, структурних змін біліарних і панкреатичних проток, які могли б пояснити походження цих скарг.

Причиною виникнення болю та запального процесу в біліарному тракті та сфінктері Одді є патологічні зміни гладеньком'язових і епітеліальних клітин, підвищена секреція муцину в холедох і підвищення тиску в загальній жовчній протоці внаслідок гіперекспресії циклооксигенази-2 в епітеліальних клітинах та гладеньких м'язах жовчних проток.

Залежно від переважного ураження частин ампули великого дуоденального сосочка розрізняють біліарний, панкреатичний і змішаний типи дисфункції сфінктера Одді.

Для біліарного типу дисфункції сфінктера Одді характерний утруднений пасаж жовчі в дванадцятипалу кишку, виникнення функціональної біліарної гіпертензії, розширення загальної печінкової та жовчної проток, поява інтенсивного болю з локалізацією в епігастрії та правому підбер'ї, помірне підвищення маркерів холестазу та розвиток реактивного гепатиту.

У деяких хворих після ХЕ розвивається функціональна гіпертензія загальної протоки підшлункової залози (*панкреатичний тип дисфункції сфінктера Одді*), що супроводжується болем у лівому підбер'ї та формуванням хронічного біліарного панкреатиту.

При дисфункції загального сфінктера холедоха та панкреатичної протоки характерним є переймоподібний біль у правому та лівому підбер'ї й епігастрії з іррадіацією в спину, праву та ліву половини грудної клітки (*змішаний тип дисфункції сфінктера Одді*), що супроводжується симптомами рецидивуючого панкреатиту, хронічного внутрішньопечінкового «м'якого» холестазу та/або реактивного гепатиту.

За рекомендаціями Римського консенсусу IV, біліарний біль – це біль в епігастральній ділянці та/або правому верхньому квадранті живота, який відповідає всім критеріям:

- 1) має сталу вираженість і триває ≥ 30 хв;
- 2) виникає в різний час (не щодня);
- 3) настільки інтенсивний, що порушує нормальну активність або змушує звертатися у відділення невідкладної допомоги;

4) <20% епізодів болю пов'язані з дефекацією;
5) вираженість незначно знижується при зміні положення тіла, вживанні антацидних препаратів або інгібіторів секреції соляної кислоти.

Біліарний біль можуть супроводжувати нудота і блювання, іррадіація в спину і/або праву лопаткову ділянку; біль може спричиняти пробудження пацієнта під час нічного сну.

Обов'язкові критерії дисфункції сфінктера Одді функціонального типу:

- 1) біліарний біль;
- 2) підвищена активність печінкових ферментів або розширення жовчних шляхів (не обидва симптоми одночасно);
- 3) відсутність холедохолітазу й інших органічних порушень.

Додаткові критерії (необов'язкові):

- 1) нормальна активність амілази/ліпази (при деяких нападах болю може бути підвищена);
- 2) порушення при манометрії сфінктера Одді (ви-конується тільки у деяких хворих);
- 3) результати сцинтиграфії печінки та жовчних шляхів не повинні свідчити про непрохідність жовчних шляхів; часто виділення радіонуклідного препарату в жовч і/або надходження жовчі з воріт печінки в дванадцятипалу кишку уповільнене.

Обов'язкові критерії функціональної дисфункції сфінктера Одді панкреатичного типу:

- 1) підтверджені рецидивні епізоди гострого панкреатиту (типовий біль з підвищенням більш ніж у 3 рази активності амілази або ліпази та/або ознаки гострого панкреатиту при візуалізуючих дослідженнях);
- 2) виключення гострого панкреатиту іншої етіології;
- 3) нормальна картина при ендюльтрасонографії;
- 4) виявлення порушень при манометрії сфінктера Одді.

У разі недостатності сфінктера Одді надлишкове надходження печінкової жовчі в дванадцятипалу кишку спричиняє формування дуоденогастрального рефлюксу, розвиток хронічного атрофічного гастриту антрального відділу шлунка, який нерідко супроводжується кишковою метаплазією, гастроезофагального біліарного рефлюксу з формуванням ерозій стравоходу.

Часто у хворих після перенесеної ХЕ вперше розвивається діарея. В основі виникнення вторинних функціональних порушень з боку кишечника після ХЕ лежить надлишкове й асинхронне надходження неконцентрованої жовчі в просвіт кишечника та порушення мальабсорбції жовчних кислот із розвитком секреторної діареї. Прискорений пасаж кишкового вмісту тонкою і товстою кишками супроводжується підвищенням скоротливої функції гладеньких м'язів кишечника, що викликає появу абдомінального болю.

ХЕ призводить до формування синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР). Основними причинами формування СНБР після ХЕ є зниження бар'єрної функції шлунка внаслідок збільшення кількості епізодів біліарного рефлюксу, що зумовлюють олужнення шлункового соку та сприяють розвитку рефлюкс-гастриту. Водночас відбувається зниження бактерицидних властивостей жовчі та панкреатичного соку внаслідок втрати концентраційної функції жовчного міхура і хронічної недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, спричиненої біліарним панкреатитом. При розвитку наслідків ХЕ важливою є передчасна декон'югація первинних жовчних кислот, яка здійснюється мікрофлорою тонкої кишки. Декон'юговані жовчні кислоти мають детергентні властивості та здатні ушкоджувати епітелій слизової оболонки тонкої кишки. Зниження синтезу та сорбції ферментів призводить до порушення процесів мембранного травлення не лише жирів і жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), а й амінокислот і вуглеводів. Клінічно це проявляється креатореєю, стеатореєю, амилореєю.

Після оперативного втручання та під час відновного періоду у пацієнтів послаблюються захисні імунні механізми, що призводить до загострення захворювань інших органів і систем, зокрема серцево-судинної, ендокринної, нервової, дихальної та ін.

Таким чином, багато різних захворювань і станів, які виникають після ХЕ і теоретично можуть бути пов'язані з нею, об'єднуються терміном «постхолецистектомічний синдром» (ПХЕС). Цей термін зручний

з погляду попереднього діагнозу, проте необхідна ретельна діагностика з метою з'ясування причини рецидивування скарг у пацієнтів.

Для **діагностики** патологічних станів органів травлення після проведення ХЕ використовують дані фізикального та інструментальних досліджень, що дозволяють виявити функціональні та структурні порушення біліарного тракту, а також ретельний збір клініко-анамнестичних даних. Першочергові лабораторні дослідження включають повний аналіз крові та базову метаболічну панель з визначенням рівня амілази для з'ясування функції підшлункової залози, а також рівня печінкових ензимів (аспартат- і аланін-амінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази і протромбінового часу) для виявлення можливих захворювань печінки та жовчних шляхів. Як додаткові лабораторні дослідження з метою диференційної діагностики захворювань інших органів і систем використовують визначення рівня ліпази, гормонів щитоподібної залози, маркерів вірусних гепатитів та ушкодження міокарда.

З інструментальних методів широко застосовується ультразвукове дослідження (УЗД) органів гепатопанкреатодуоденальної зони. За допомогою цього методу оцінюють наявність і кількість конкрементів у жовчних шляхах, стан загальної печінкової, жовчної та панкреатичної проток, наявність жирової дегенерації тканини печінки, ознак біліарної гіпертензії тощо. При ПХЕС може спостерігатися розширення загальної жовчної протоки від 10 до 12 мм. Дилатація холедоха, що перевищує 12 мм, свідчить про його дистальну непрохідність, зумовлену каменем, стриктурою або стенозом ампули великого дуоденального сосочка. Деякі автори пропонують використовувати УЗД загальної жовчної протоки з визначенням функції сфінктера Одді на підставі вимірювання діаметра холедоха натще і після сніданку через певні інтервали. Скорочення діаметра холедоха після навантаження свідчить про відсутність патології сфінктера Одді, розширення – про його спазм або органічні причини розладу; за відсутності змін діаметра можна припустити гіпотонію великого дуоденального сосочка.

Перспективним діагностичним методом для визначення показань до проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) є ендоскопічна УЗД (ендоУЗД). Чутливість і специфічність ендоУЗД дуже високі: 96,2 та 88,9% відповідно. За даними низки досліджень, використання ендоУЗД допомогло зменшити кількість пацієнтів, що потребують виконання ЕРХПГ, на 51%.

Дуже корисною для діагностики ПХЕС може бути езофагогастродуоденоскопія. Цей метод дозволяє безпосередньо візуалізувати ампулу великого дуоденального сосочка, а також слизову оболонку стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки для виявлення ознак їх запально-деструктивних захворювань. Тотальна колоноскопія дає змогу виявити коліт, а біопсія слизової оболонки товстої кишки – підтвердити функціональні або запальні захворювання кишечника.

Додатковим методом діагностики постхолецистектомічних розладів є ЕРХПГ. Він дозволяє оцінити стан жовчних і панкреатичної проток шляхом ретроградного контрастування через великий дуоденальний сосочок, взяти біопсійний матеріал з уражених ділянок жовчних проток. Під час виконання ЕРХПГ можливе проведення ампулярної та біліарної манометрії, а також терапевтичних процедур, зокрема ендоскопічного роз'єднання стриктур сфінктера Одді, стентування жовчних і панкреатичної проток, а також видалення із них жовчних конкрементів. Проте при ЕРХПГ можливе виникнення низки ускладнень, тому за можливості слід використовувати більш безпечні та неінвазивні методи.

Сучасні неінвазивні комп'ютерні технології, зокрема магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МР-ХПГ) та мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) дають змогу з високою точністю визначити структуру протокової системи, наявність біліарної гіпертензії, причини та рівень блокування жовчовиведення, наявність новоутворень у паренхіматозних органах. Проте ці методи характеризуються меншою чутливістю до виявлення конкрементів і внутрішньопротокової патології порівняно з ЕРХПГ. Істотним обмеженням для їх широкого використання в діагностиці постхолецистектомічних розладів

є висока вартість та обмежена доступність в екстрених випадках.

З метою визначення ступеня бактеріального обсіменіння тонкої кишки та діагностики СНБР, який формується після ХЕ та супроводжується проявами кишкової диспепсії, використовують водневий дихальний тест з навантаженням лактулозою. Метод ґрунтується на вимірюванні у видихуваному повітрі концентрації водню, який продукується в результаті метаболізму кишкової мікробіоти. Неінвазивність дихального тесту, швидкість отримання результатів, низька вартість, а також висока чутливість (до 85,7%) та специфічність (90,9%) дозволяють використовувати цей метод з метою експрес-діагностики СНБР у хворих, що перенесли ХЕ.

Ретельне обстеження хворих з ПХЕС із використанням високоінформативних методів діагностики дає змогу визначити оптимальні та своєчасні заходи для корекції функціональних та органічних порушень, які виникли або посилилися після видалення жовчного міхура.

Принципи лікування наслідків ХЕ полягають у відновленні процесів травлення та моторики тонкої кишки для профілактики дуоденальної гіпертензії, нормалізації хімічних властивостей жовчі, корекції дисбіотичних порушень, а також відновленні нормального пасажа жовчі та секрету підшлункової залози по протоках і тону сфінктерного апарату.

Важливою складовою успішного лікування при постхолецистектомічних розладах травлення є **дієтичне харчування**. Слід пам'ятати, що для запобігання й усунення застою жовчі в біліарних протоках дуже важливо дотримуватися режиму вживання їжі (невеликими порціями по 4-6 разів на добу). Велике значення має консистенція і температура їжі. Після видалення жовчного міхура доцільно споживати м'які продукти: супи-пюре, каші, овочеві запіканки, фруктове пюре, тушковані страви. Всі страви мають подаватися в теплом вигляді, оскільки надмірно гарячі подразнюють епітелій жовчних проток, а дуже холодні здатні викликати їх спазм. З раціону хворих виключають жирні сорти м'яса та риби, тваринні жири, алкоголь і газовані напої, всі продукти, здатні подразнювати слизову оболонку та впливати на концентрацію жовчних ферментів (спеції, приправи, соління, маринади, гострі страви, копченості), овочі, що містять грубу клітковину (капуста білокачанна, редька, хрін, редис, ріпа, болгарський перець), бобові, гриби, морозиво, здобну випічку, кондитерські вироби, шоколад. Рекомендовані страви з білих сортів м'яса, риби, приготовані на парі, тушковані або запечені, супи на нежирному рыбному, телячому, овочевому бульйонах, добре розварені каші з гречаної, вівсяної крупи, овочеве пюре, рагу, білковий омлет, кисломолочні напої з мінімальним вмістом жиру, солодкі ягоди та фрукти. Можна в невеликій кількості вживати натуральний мармелад, варення, джеми, мед. Під час першого сніданку рекомендовано вживати харчові холекінетики – шматочок сала, жирного оселедця, яєчний жовток, салат з олією або сметаною, оливки. З напоїв дозволені компоти з сухофруктів, морси, відвар шипшини, негазована мінеральна вода. Дієта має бути збагачена харчовими волокнами, повноцінною за вмістом вітамінів, солей магнію, які покращують тонус сфінктерів біліарної системи та пасаж жовчі.

Медикаментозна терапія при ПХЕС спрямована на:

- корекцію дисхолії та літогенності жовчі;
- нормалізацію тону сфінктерного апарату біліарної системи;
- деконтамінацію тонкої кишки й усунення СНБР;
- регулювання спорожнювання кишечника;
- усунення порушень травлення та мальабсорбції;
- лікування супутньої патології.

З метою нормалізації фізико-хімічних властивостей жовчі, зниження її літогенності, а також за наявності хронічної біліарної недостатності призначають препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Завдяки здатності до перешкоджання всмоктуванню холестерину в кишечнику, гальмування синтезу ендогенного холестерину, індукції холеретичного ефекту УДХК сприяє профілактиці рецидиву холелітазу. Крім того, виражені гепатопротекторні властивості препарату дають змогу поліпшити функціонально-морфологічний

Продовження на стор. 42.

І.Е. Кушнір, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Наслідки холецистектомії та принципи їх корекції й профілактики

Продовження. Початок на стор. 40.

стан печінки, зокрема зменшити жирову інфільтрацію, вираженість холестатичного синдрому, неалкогольного стеатогепатиту, які часто наявні у хворих як до оперативного втручання з приводу ЖКХ, так і після ХЕ.

Цитопротекторні властивості УДХК щодо захисту слизової оболонки шлунка та стравоходу за рахунок витіснення токсичних гідрофобних жовчних кислот унаслідок конкурентного захоплення рецепторів сприяють усуненню дуоденогастрального та гастро-езофагеального біліарних рефлюксів і зменшенню проявів шлункової диспепсії.

Препарати УДХК призначають у добовій дозі 5-10 мг/кг маси тіла, після їди, переважно на ніч, протягом 3-6 місяців.

Для корекції біліарної недостатності та профілактики каменеутворення використовують комбіновані препарати, що містять жовчні кислоти та фітокомпоненти. Призначення цих засобів сприяє покращенню секреції та відтоку жовчі, відновленню та збереженню цілості клітин печінки, нормалізації обмінних процесів в організмі та покращенню холестеринового обміну.

Функціональні порушення сфінктера Одді пов'язані з підвищенням тиску в біліарному тракті та здебільшого супроводжуються болем. Медикаментозне лікування з приводу дисфункції сфінктера Одді передбачає усунення спазму гладеньких м'язів сфінктера.

Для швидкого купірування больового нападу можна використати низку препаратів, що забезпечують спазмолітичний ефект (нітрати, блокатори кальцієвих каналів, холінолітики, міотропні спазмолітики). Виражені кардіоваскулярні ефекти, побічна дія та розвиток толерантності роблять нітрати (нітрогліцерин, ізосорбід динітрат), а також неселективні антагоністи кальцію (ніфедипін, верапаміл, дилтіазем) малопридатними для тривалої терапії при дисфункції сфінктера Одді. Антихолінергічні засоби (платифілін, гіосцину бутилбромід, пірензепін, прифінію бромід) зумовлюють сухість у роті, утруднення сечовипускання, порушення зору. Широкий спектр побічних ефектів значно обмежує застосування цих препаратів.

Міотропні спазмолітики прямої дії (дротаверин, папаверин) знижують м'язовий тонус, але вони недостатньо ефективні для купірування спазму гладеньких м'язів і усунення функціонального болю. Крім того, при застосуванні неселективних спазмолітиків можливе посилення дуоденостазу. Тому при дисфункції сфінктерного апарату біліарного тракту перевагу слід надавати селективним препаратам таргетної дії. Серед таких препаратів – мебеверину гідрохлорид. За рахунок блокади натрієвих каналів мембран гладеньком'язових клітин він усуває спазм, не впливаючи на нормальну перистальтику кишечника. Препарат сприяє нормалізації тону та скоротливої активності сфінктера Одді та дванадцятипалої кишки, не викликаючи при цьому гіпотонії. Призначається по 200 мг 2 рази на день протягом 2-4 тижнів.

За наявності у хворих з дисфункцією сфінктера Одді ознак синдрому подразненого кишечника доцільне використання селективних блокаторів кальцієвих каналів – отилонію броміду по 40 мг 2-3 рази на день або пінаверію броміду по 50-100 мг 3 рази на день протягом 1 місяця.

Препаратом вибору для корекції тону біліарних сфінктерів і регуляції скоротливої функції кишечника може бути тримебутину малеат – синтетичний агоніст периферичних опіоїдних рецепторів (μ -, κ -, δ -). Механізм дії препарату полягає у безпосередньому впливі на гладенькі м'язи травного тракту та в регулюванні порушень моторики без впливу на центральну нервову систему. На відміну від інших опіоїдів, тримебутин не характеризується селективністю до жодного з трьох типів рецепторів, завдяки чому може як посилювати, так і пригнічувати

перистальтику. У багатьох дослідженнях застосування тримебутину при патології біліарного тракту була відзначена його ефективність у регуляції моторики й тону сфінктера Одді після ХЕ. Тримебутин ефективно усуває симптоми функціональних і диспепсичних розладів у більшості пацієнтів з дисфункцією сфінктера Одді. Чотиритижневий курс терапії тримебутином в дозі 200 мг 3 рази на день забезпечує спазмолітичну дію на сфінктер Одді у пацієнтів з ЖКХ, які перенесли ХЕ, що підтверджується істотним зменшенням діаметра холедоха після завершення лікування у більшості з них. При цьому тримебутин добре переноситься хворими, не зумовлює побічних ефектів і не впливає на показники клінічного та біохімічного аналізу крові, що підтверджує його безпечність. Дослідження у здорових пацієнтів показало відсутність впливу препарату на частоту серцевих скорочень і показники вегетативної нервової системи.

За наявності СНБР проводять деконтамінацію тонкої кишки шляхом застосування антибактеріальних препаратів. Високу ефективність у хворих із ПХЕС продемонстрував антибіотик, який не всмоктується в товстій кишці, сприяє відновленню нормальної кишкової мікробіоти та практично не має побічних ефектів – рифаксимін. Препарат сприяє нормалізації складу бактеріальної мікрофлори, зменшенню симптомів дуоденальної гіпертензії, що має важливе значення у пацієнтів з ПХЕС, стимулює регенерацію пошкоджених декон'югованими жовчними кислотами епітеліоцитів кишкової стінки. Добова доза рифаксими́ну становить 1200 мг (по 400 мг 3 рази на день) протягом 10-14 днів.

При виражених симптомах диспепсії призначають також інші антибактеріальні препарати (ко-тримоксазол, ніфуроксазид, ципрофлоксацин, кларитроміцин, метронідазол), які застосовують у загальноприйнятих дозах протягом 7 днів. Після курсу антибактеріальної терапії призначають пробіотики тривалістю до 3-4 тижнів.

Для зв'язування надлишку жовчних та інших органічних кислот, особливо при наявності хологенної діареї, показане застосування алюмінієвмісних антацидів по 10-15 мл (1 пакетик) 3-4 рази на день через 1-2 год після їди протягом 7-14 днів, холестираміну по 4 г 1-3 рази на день.

З метою нормалізації панкреатичної секреції та внутрішньопотокового тиску, купірування больового синдрому та корекції відносної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при панкреатичному типі функції сфінктера Одді призначають поліферментні препарати по 25 тис. ОД 3-4 рази на день протягом 2-4 тижнів.

При больовому варіанті ПХЕС і панкреатичному типі дисфункції сфінктера Одді з ерозивно-виразковим ураженням слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки застосовують антисекреторну терапію. Призначають інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) або блокатори H_2 -гістамінових рецепторів (фамотидин) у середньодобових дозах протягом 2-4 тижнів.

У разі зниження моторики тонкої кишки або дискоординації за змішаним типом, наявності дуоденогастрального рефлюксу доцільне використання прокінетиків (домперидон, мозаприду гідрохлорид, ітоприду гідрохлорид). Курс лікування 7-14 днів.

При виявленні каменів загальної жовчної протоки, наявності органічних перешкод для відтоку жовчі внаслідок виражених рубцевих звужень, стенозівного дуоденального папіліту проводиться **хірургічне втручання**. Застосовують ендоскопічну балонну дилатацію, введення у ділянку сфінктера ботулотоксину, встановлення тимчасового катетера-стента в жовчну або панкреатичну протоку, ендоскопічну сфінктеротомію.

Профілактика розвитку післяопераційних ускладнень у пацієнтів із ЖКХ полягає в їх ретельному обстеженні в період підготовки до хірургічного втручання. Пацієнтів необхідно попередити про можливість появи симптомів в будь-який час після ХЕ – як у післяопераційний період, так і через десятиліття після нього.

З метою виявлення осіб з підвищеним ризиком розвитку ПХЕС та розроблення методу стратифікації ризику проведено багато досліджень, у яких визначено, що чим безпечнішим є передопераційний діагноз, тим нижчий ризик розвитку ПХЕС. В інших дослідженнях констатовано, що причини для виникнення ПХЕС наявні не менш ніж у 95% пацієнтів.

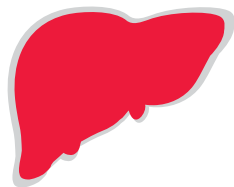
Найбільш доступним та економічно ефективним методом діагностики у більшості лікувальних установ є ультрасонографія. Інші неінвазивні методи включають МСКТ, МР-ХПГ, гепатобіліарну скінтиграфію з технецієм-99m з розрахунком холецистокінін-стимульованої фракції викиду жовчі. Більш інвазивними процедурами, які можуть виявитися цінними при визначенні біліарної анатомії, є ЕРХПГ, черезшкірна черезпечінкова холангіографія з біліарною та ампулярною манометрією та сфінктеротомією. Ці процедури сприяють кращому передопераційному оцінюванню стану пацієнтів, особливо без конкрементів, і таким чином – зменшенню розвитку ПХЕС.

У міру удосконалення технологій та розуміння функціональних порушень гастроінтестинального та біліарного тракту поліпшиться здатність діагностувати та лікувати виявлені захворювання. ПХЕС стане менш частим діагнозом, оскільки пацієнти будуть проходити більш ефективний скринінг.

Література

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы // Медицинский совет. – 2012. – № 2. – С. 83-87.
2. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практ. рук-во / Н.Б. Губергриц, К.Ю. Линева, Н.В. Беляева. – К., 2018. – 624 с.
3. Кучерявый Ю.А. Боль и диспепсия после холецистэктомии // Доктор. Ру. – 2016. – № 1. – С. 27-32.
4. Кучерявый Ю.А. Состояние после холецистэктомии: взгляд гастроэнтеролога // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 39-44.
5. Мишукин О.Н., Гусева Л.В., Бурдина Е.Г. Больные после удаления желчного пузыря: всегда ли это постхолецистэктомический синдром? // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 122-128.
6. Трухан Д.И., Багшова Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А. Тримебутин в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11-6. – С. 1072-1076.
7. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 56-62.
8. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. Урсодезоксихолева кислота: клінічна практика (минуле та сьогодення) // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 1 (75). – С. 99-109.
9. Arora D., Kaushik R., Kaur R., Sachdev A. Post-cholecystectomy syndrome: A new look at an old problem // Journal of Minimal Access Surgery. – 2018. – Vol. 14. – P. 202-207.
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150 (6). – P. 1262-1279.
11. Jensen S.W., Gelbel J. Postcholecystectomy Syndrome Clinical Presentation // Medscape. doi: <http://www.emedicine.medscape.com/article/192761-overview>. (Updated 28 Nov 2018).
12. Nychytailo M.Y., Zahriichuk M.S., Hutsuliak A.I., Prysiazniuk V.V. Postcholecystectomy Syndrome – Etiology, Diagnostics, Surgical Treatment // Galician Medical Journal. – 2014. – N 21 (3). – P. 98-101.
13. Madacsy L., Dubravcsik Z., Szepes A. Postcholecystectomy syndrome: From pathophysiology to differential diagnosis – A critical review // Pancreat Disord Ther. – 2015. – N 5. – P. 162-168.
14. Parmar A.K., Khandelwal R.G., Mathew M.J., Reddy P.K. Laparoscopic completion cholecystectomy: a retrospective study of 40 cases // Asian J Endosc Surg. – 2013. – N 6 (2). – P. 96-99.
15. Phillips M.R., Joseph M., Dellon E.S., Grimm I., Farrell T.M., Rupp C.C. Surgical and endoscopic management of remnant cystic duct lithiasis after cholecystectomy – a case series // J Gastrointest Surg. – 2014. – N 18 (7). – P. 1278-1283.
16. Schmidt M., Sondenaa K., Dumot J.A., Rosenblatt S., Hausken T., Rammefjell M. et al. Post-cholecystectomy symptoms were caused by persistence of a functional gastrointestinal disorder // World J Gastroenterol. – 2012. – N 8. – P. 1365-1372.
17. Sezeur A., Akel K. Cystic duct remnant calculi after cholecystectomy // J Visc Surg. – 2011. – N 148 (4). – P. 287-290.
18. Sharma S., Bhatia A.S., Kumar N. Influence of Cholecystectomy on relief of symptoms and analysis of Post-cholecystectomy symptoms // J Acad Ind Res. – 2013. – N 2. – P. 193-195.
19. Skalicky M. Dynamic changes of echogenicity and the size of the papilla of Vater before and after cholecystectomy // J Int Med Res. – 2011. – N 39 (3). – P. 1051-1062.
20. Sugawa C., Brown K.L., Matsubara T., Bachusz R., Ono H., Chino A., Yamasaki T., Lucas C.E. The role of endoscopic biliary sphincterotomy for the treatment of type I biliary dysfunction (papillary stenosis) with or without biliary stones // Am J Surg. – 2014. – N 207 (1). – P. 65-69.
21. Tomtitchong P., Tiemtanom S., Eiamtrakul S., Miki M., Matsuhisa T., Yamada N., Matsukura N. Gastroduodenal pathology in patients with asymptomatic gallbladder stones // Hepatogastroenterology. – 2014. – N 61 (129). – P. 236-239.

Холудексан



урсодезоксихолева кислота¹

1 капсула / 300 мг



Патогенетично
обґрунтований
гепатопротектор
з доведеною клінічною
ефективністю¹

- ▲ Діє на різні ланки патогенезу гепато-біліарного тракту (УДХК)¹
- ▲ Доведена клінічна ефективність УДХК в багатьох клінічних дослідженнях (рівні доказовості А і В)¹

¹ Губергриц Н.Б. Гепатопротекторы: от теории к практике, 2012.

ХОЛУДЕКСАН. Склад: діюча речовина: урсодезоксихолева кислота; 1 капсула містить урсодезоксихолевої кислоти 300 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при біліарній патології. **Препарати жовчних кислот. Кислота урсодезоксихолева.** Код АТС, А05А А02. **Показання.** Для розчинення холестеринових каменів у жовчному міхурі не більше 15 мм у діаметрі, рентгеноконтрастних, за умови функціонування жовчного міхура; первинний біліарний цироз печінки (ПБЦ) за відсутності декомпенсації цирозу печінки; гастрит з рефлюксом жовчі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату; гострий холецистит; гострий холангіт; нефункциюючий жовчний міхур; жовчнокам'яна хвороба з високим вмістом кальцію у конкрементах; емпієма жовчного міхура; жовчно-кишкова норичка; запальні процеси у тонкій і товстій кишках; цироз печінки у стадії декомпенсації; печінкова і/або ниркова недостатність; панкреатит; діти з масою тіла менше 35 кг; вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Діарей; в деяких випадках підвищення рівня трансаміназ у крові, алергічні реакції, біль в епігастральній ділянці; рідко – кальцифікація жовчних каменів, апетит, запори, запаморочення, нудота, блювання. При лікуванні урсодезоксихолевою кислотою були повідомлення про рідкі вищого роду дії (частіше дозозалежні), біль у епігастральній ділянці (частіше дозозалежні), нудота, блювання (рідко). З боку печінки та жовчного міхура (дуже рідко). Може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів. При терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу, спостерігалася декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування. Реакції гіперчутливості (дуже рідко). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «АБДІ БРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А.Ш.», Туреччина; УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1019 від 29.12.2014 р. РП №ІА/14162/01/01. Зміни внесено Наказ МОЗ України 08.11.2017 р. №1385. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

ОПЕФЕРА

ОРИГІНАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ПРОБІОТИКА¹

Ліофілізовані бактерії
1,94 × 10⁹ КУО

Без глютену та лактози¹



Лакто- та біфідобактерії
+ *Saccharomyces boulardii*

Інулін
+ ромашка

Дітям
з 1 року
ЖИТТЯ

50 мг

Екстракт ромашки аптечної

65 мг

Saccharomyces boulardii

Інулін

200 мг

- Нормалізує склад кишкової мікрофлори
- Запобігає розвитку дисбіозу, гастроентериту, диспепсії; діареї (пов'язаних з прийомом антибіотиків, у т. ч. при ерадикації *Helicobacter pylori*); госпітальної діареї, транзиторних дисфункцій кишечника, алергічних станів
- Підтримує нормальний баланс вагінальної мікрофлори
- Сприяє підвищенню імунітету, толерантності до лактози молока, покращенню мікрофлори шкіри

ОПЕФЕРА. Склад: 1 капсула тверда містить: живі ліофілізовані бактерії – 1,94×10⁹ КУО, *Lactobacillus rhamnosus* – 0,5×10⁹ КУО, *Lactobacillus plantarum* – 0,2×10⁹ КУО, *Streptococcus thermophilus* – 0,5×10⁹ КУО, *Lactobacillus acidophilus* – 0,5×10⁹ КУО, *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) – 0,24×10⁹ КУО; *Saccharomyces boulardii* – 65 мг; сухий екстракт квіток ромашки аптечної – 50 мг; інулін – 200 мг. **Рекомендації щодо застосування.** Як додаткове джерело пробіотичних лакто- та біфідобактерій, ефірних олій, а також флавоноїдів, рослинних полісахаридів, макро- та мікроелементів, каротину, аскорбінової кислоти, β-ситостерину, холіну, органічних кислот з метою регуляції діяльності мікрофлори шлунково-кишкового тракту та поліпшення травлення. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. **Виробник.** К.О. УОРЛД МЕДИЦИН ЕВРОПА С.РЛ, Румунія. «КЕНДІ ЛТД» Болгарія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЕВ-РОПА ЕООД, Болгарія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування» МОЗ України №58 від 25.05.2018 р.** Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/68940 від 12.11.2014 р. **Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.**

¹ Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 12.11.2014 №05.03.02-03/68940.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua



Гептрал®
500 мг Адеметионин/Адеметионін

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-бутандисульфата, 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 B12). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B₁₂ 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 B₁₂ 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 принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется

применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начинаться 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 целиком, 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. Непользованную 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. Ther. 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.

