



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 3 (61) 2021 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України

Юрій Степанов

**Біліарна дисфункція:
нове бачення
давньої проблеми**

Читайте на сторінці **7**



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Ткач

**Доказові підходи
до діагностики і лікування
синдрому подразненого
кишечнику**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор

Олена Губська

**Складність
диференційної діагностики
уражень кишечника:
на що слід звернути увагу?**

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук,
професор

Олег Шадрін

**«Гастротандем 2021»:
міждисциплінарний підхід
до актуальних питань
гастроентерології**

Читайте на сторінці **16**



4 ефекти в одній капсулі*:



**Стимулює утворення
жовчі**



Покращує відтік жовчі



**Усуває болісні спазми
жовчовивідних проток**



Покращує роботу печінки

Склад: 1 капсула містить моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракту густого, (7,75-13,4) 1, отриманого із Моркви дикої плодів (*Daucus carota*) та Нагідок квітів (*Calendula officinalis*), екстрагент етанол 70%, в перерахунок на суху речовину – 60 мг; цмину піщаного квітів екстракту сухого (*Helichrysum arenarium flos*), (40 1), екстрагент етанол 50 % (об/об) – 50 мг; куркумін С3 комплексу, отриманого з куркуми довгої коренів (*Curcuma longa rhizomes*), (64-66) 1, екстрагент етилацетат – 20 мг; куркуми довгої олії (турмеронової олії) – 5 мг; м'яти перцевої олії – 7,5 мг. **Лікарська форма:** капсули №30. **Показання:** хронічний некалькульозний холецистит. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Хронічний гепатит (у складі комплексного лікування).

* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та жовчного міхура можлива тільки після курсового лікування, згідно інструкції для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення UA/15899/01/01 від 06.04.2017 до 06.04.2022. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу 09.09.2021.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artesium.ua

Ближче до людей



Спазмомен®

Отлонію бромід

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Місце та роль отилонію броміду в лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Актуальною проблемою гастроентерології протягом багатьох років залишається синдром подразненого кишечника (СПК) – патології, що негативно впливає на якість життя пацієнта, призводить до зниження працездатності та збільшення витрат на систему охорони здоров'я. Питання сучасних можливостей діагностики та лікування СПК були обговорені провідними спеціалістами галузі в рамках вебінару, присвяченого СПК та больовому синдрому в гастроентерології.



Першим спікером вебінару став завідувач відділення гастроентерології лікарні Bolognini (Серіате, Італія), професор Fabio Pace, який представив оновлені клінічні рекомендації щодо діагностики та лікування СПК:

– СПК – один із найпоширеніших функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що проявляється вісцеральною гіперчутливістю. Аналіз пошукової активності терміну «СПК» у Google, згідно з даними сервісу Google Trends, свідчить про високий інтерес населення до проблеми, що особливо виражено у розвинених країнах (R. Flanagan et al., 2021). Дані, отримані у 53 дослідженнях, проведених у 38 країнах, свідчать, що загальна поширеність СПК, діагностованого згідно з Римськими критеріями III, складає 9,2% (95% довірчий інтервал – ДІ – 7,6–10,8). У 6 дослідженнях, проведених у 34 країнах, де керувалися Римськими критеріями IV, загальна поширеність СПК склала 3,8% (95% ДІ 3,1–4,5) (P. Oka et al., 2020). Специфічність та чутливість Римських критеріїв IV перегляду становить 82,9 та 82,4% відповідно, у той час як Римські критерії III характеризуються високою чутливістю – 85,8%, проте низькою специфічністю – 65% (C.J. Black et al., 2020).

СПК – функціональний розлад ШКТ, який проявляється групою симптомів, зокрема абдомінальним болем, здуттям живота, діареєю та/або запором. При цьому структурні або органічні зміни відсутні. Тригерами можуть бути тип харчування, стрес та застосування окремих медичних препаратів. Окрім цього, СПК суттєво знижує якість життя пацієнтів, що робить його однією з найактуальніших проблем сьогодення (W.G. Thompson et al., 1999). На відміну від Римських критеріїв III, у IV перегляді поняття «дискомфорт» було виключено, а головним діагностичним критерієм СПК вказаний рецидивуючий абдомінальний біль (B.E. Lacy et al., 2016). СПК часто асоціюється з іншими супутніми соматичними захворюваннями, включаючи синдром хронічного тазового болю (інтерстиціальний цистит та хронічний простатит), вульводинію, гіперактивний сечовий міхур, передменструальний синдром, сексуальну, в тому числі еректильну дисфункцію, хронічний тазовий біль, синдром фіброміалгії, синдром хронічної втоми, мігрень, розлади харчової поведінки, харчову непереносимість тощо (P. Enck et al., 2016). СПК зумовлює більш виражене зниження якості життя пацієнтів, у порівнянні із загальною популяцією, групою пацієнтів із астмою, мігренню та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (L. Frank et al., 2002). Окрім цього, у дослідженні F. Pace та співавт. (2003) було виявлено, що СПК знижував якість життя пацієнтів тією ж мірою, що й запальні захворювання кишечника (ЗЗК) у стадії ремісії.

Патофізіологія СПК є багатофакторною та включає порушення кишкового мікріобіому, адаптації, генетичні фактори, психологічні розлади, імунну дисфункцію тощо (A.E. Foxh-Orenstein et al., 2016). У дослідженні M. Rajilic-Stojanovic та співавт. (2011) були показані суттєві відмінності якісного та кількісного складу мікрофлори в осіб із СПК у порівнянні зі здоровими особами, що, зокрема, пов'язано із вдвічі збільшеним співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та зниженням на 50% рівня *Bifidobacterium* у пацієнтів із СПК. Вже відомі на сьогодні тропізм вірусу SARS-CoV-2 до ШКТ та існування осі «кишечник – мозок» в подальшому можуть бути причиною зростання рівня

постковідних функціональних гастроінтестинальних розладів (M. Schmulson et al., 2021).

Встановлення діагнозу СПК ґрунтується на виявленні його основної симптоматики згідно з Римськими критеріями IV, ретельного збору анамнезу з метою виявлення симптомів тривоги, наявності яких є показанням до подальшого поглибленого обстеження. За відсутності таких симптомів підтверджується діагноз функціонального захворювання, а подальша діагностична програма передбачає проведення мінімальної кількості загальноклінічних аналізів (P. Moayyedi et al., 2017). Вагоме значення для вирішення питання стосовно стратегії лікування при СПК має оцінка тригерів захворювання, таких як дієта, стрес тощо. Детальний збір анамнезу дозволяє оцінити вплив симптомів на повсякденне життя пацієнта та виявити можливі провокувальні фактори, а також встановити наявність супутніх психологічних, гінекологічних, урологічних або ревматологічних захворювань, які можуть вплинути на лікування. Оновлені клінічні настанови Американського коледжу гастроентерології (ACG) рекомендують позитивну діагностичну стратегію, протилежну діагностичній стратегії виключення, для пацієнтів із симптомами СПК, що дозволить зменшити час до початку терапії та знизити витрати на лікування. У пацієнтів із підозрою на СПК з діареєю слід провести серологічне дослідження для виключення целиації та визначити рівень фекального кальпротектину для виключення ЗЗК (B.E. Lacy et al., 2021). Для зменшення симптомів СПК можна спробувати призначити пацієнту на нетривалий час дієту з низьким вмістом FODMAP (ферментовані олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліолі). Незважаючи на численні дослідження, що підтверджують ефективність призначення пробіотиків при СПК, ACG не рекомендує їх застосування у зв'язку із недостатньою кількістю даних щодо їх ефективності, так само як не рекомендує проведення трансплантації фекальної мікробіоти. Загалом, недоліками настанови ACG є виключення з рекомендацій багатьох популярних ефективних засобів із високим показником NNT (number needed to treat – кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати), якщо дослідження, що підтверджують їх ефективність, не є новими, рекомендуючи натомість застосування нішевої та дорогавартісної терапії.



Про сучасні можливості лікування СПК розповів завідувач відділення гастроентерології, гепатології та інфекційних хвороб університету Отто фон Геріке (Магдебург, Німеччина), професор Peter Malfertheiner:

– Щорічно у Німеччині діагностують близько 1 млн нових випадків СПК. При цьому встановлення точного діагнозу нерідко займає багато часу та включає проведення вартісних і не завжди обґрунтованих діагностичних процедур. Критеріями встановлення діагнозу СПК є рецидивуючий абдомінальний біль, що турбує не менше 1 дня на тиждень протягом не менше 3 останніх місяців, у поєднанні як мінімум із двома з наступних симптомів:

- зв'язок із дефекацією;
- зв'язок зі змінами частоти випорожнення;
- зв'язок зі зміною форми (консистенції) калу.

Згідно з Бристольською шкалою оцінки калу, розрізняють СПК із переважанням запорів (СПК-3), діареї (СПК-Д) та СПК змішаного типу (СПК-М).

При першому контакті лікаря з таким пацієнтом необхідно оцінити наявність симптомів тривоги, які свідчили би про наявність органічної патології, зокрема целиації, колоректального раку, дивертикульозу, ЗЗК, ішемічного коліту тощо (T. Wilkins et al., 2012).

Важливу роль у формуванні СПК відіграють порушення, що виникають на периферії, зокрема харчова непереносимість, гострі гастроінтестинальні інфекції, запальні процеси слизових оболонок органів ШКТ, абдомінальні або тазові хірургічні втручання та менструація, а також порушення з боку центральної нервової системи, до яких належать психоемоційний стрес, тривожність, депресія, соматизація тощо (A.C. Ford et al., 2018).

На молекулярному рівні механізм розвитку СПК є мультифакторним та включає порушення і підвищену проникність кишкового епітелію, дисбіоз, імунне запалення у стінці кишечника, порушення вісцеральної чутливості.

Терапія СПК спрямована на подолання його основних проявів – абдомінального болю, здуття живота, діареї та запору. Перш за все необхідно налагодити комунікацію між лікарем та пацієнтом, надати чіткі рекомендації щодо модифікації способу життя та дотримання дієти. Вибір подальшої медикаментозної тактики ведення залежить від варіанту СПК. Так, пацієнтам, у яких домінуючим симптомом є абдомінальний біль або які належать до групи СПК-М, як першу лінію лікування застосовують спазмолітичні засоби; пацієнтам із СПК-З призначають препарати, що послаблюють; при СПК-Д – протидіарейні. У разі неефективності призначеного лікування як другу лінію терапії пацієнтам із перевагою больового синдрому або СПК-М рекомендоване призначення нейромодуляторів, що впливають на вісь «кишечник – мозок», зокрема трициклічних антидепресантів та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Пацієнтам із запором можуть бути призначені кишкові секретогоги або агоніст 5-HT₄-рецепторів, а при переважанні діареї – антагоністи рецепторів серотоніну підтипу 5HT₃, елуксадолін або напівсинтетичний антибіотик рифаксимін. У разі неефективності цих препаратів необхідно додати психотерапевтичне лікування (D.H. Vasant et al., 2021).

Провідна роль у терапії пацієнтів із СПК, в яких основною скаргою є абдомінальний біль, та хворих із СПК-М належить спазмолітикам. Ефективність цього класу препаратів була продемонстрована у метааналізі, який включав 26 рандомізованих контрольованих досліджень. Серед пацієнтів, що отримували спазмолітики, у меншій кількості осіб зберігалися загальні симптоми або біль у животі (відносний ризик 0,65; 95% довірчий інтервал 0,56–0,76; A.C. Ford et al., 2018).

Одним із найбільш вивчених ефективних і безпечних селективних спазмолітиків для лікування СПК сьогодні визнаний отилонію бромід (**Спазмомен®**), який чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи дистального відділу кишечника, що досягається завдяки його здатності блокувати кальцієві канали та наявності м'якої антиму斯卡ринової дії. **Спазмомен®** застосовується для полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладких м'язів дистальних відділів кишечника у пацієнтів віком від 18 років. У дослідженні L. Capurso та співавт. (1984) ефективність отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу та мебеверину в дозі 135 мг 3 р/добу виявилася співставною, при цьому краща переносимість спостерігалася у групі хворих, які приймали **Спазмомен®**. Окрім цього, прийом отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу вірогідно рідше супроводжувався виникненням больових нападів порівняно з прийомом пінаверію броміду в дозі 50 мг 3 р/добу при порівнянні їх ефективності через 15 днів лікування цими препаратами (p<0,05; P. Defrance, A. Casini, 1991).

Продовження на стор. 4.

Місце та роль отилонію броміду в лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Продовження. Початок на стор. 3.

Високий профіль безпеки отилонію броміду зумовлений його здатністю проникати безпосередньо у місце фармакологічної дії через стінку кишечника, із дуже низьким системним всмоктуванням лікарського засобу після перорального застосування.

У терапевтичних дозах лікарський засіб **Спазмомен®** добре переноситься. Дані безпеки застосування отилонію броміду схожі з плацебо. Про виникнення у людини будь-яких серйозних порушень при передозуванні препарату не повідомлялося. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі.

Таким чином, застосування препарату **Спазмомен®** (1 таблетка 2-3 р/добу) показано для симптоматичного лікування пацієнтів із СПК і спазмами дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладких м'язів дистальних відділів кишечника в пацієнтів старше 18 років.



Про ефективність отилонію броміду у лікуванні пацієнтів із СПК розповів керівник досліджень та академічного розвитку лікарні де Матаро (Іспанія), доцент кафедри хірургії Автономного університету Барселони, доктор медичних наук Pere Clave:

— Основними патернами моторики товстої кишки є спонтанні міогенні ритмічні фазові скорочення і стимульовані нейрогенні скорочення гладких м'язів кишечника. Міогенні ритмічні фазові скорочення в основному відповідають за перемішування хімусу та викликаються спонтанними періодичними деполяризаціями гладком'язових клітин — так званими повільними хвилями, які генеруються інтерстиціальними клітинами Каджала — пейсмейкерами гастроінтестинального тракту. При цьому тривалість і амплітуда скорочень залежать від цитоплазматичного інфлюксу кальцію (M. Auli, P. Clave et al., 2008).

Еферентні нейрони здійснюють збуджуючий або гальмівний вплив на ефектори. Серед ефекторних нейронів є мотонейрони, які іннервують гладкі м'язи травного каналу. Так, під впливом нехолінергічного

медіатора ацетилхоліну збуджувальні холінергічні нейрони викликають скорочення циркулярних м'язів вище знаходження хімусу в кишці, у той час як гальмівні їх розслаблюють нижче рівня хімусу, що покращує просування кишкового вмісту в дистальному напрямку. Нейрогенні скорочення, такі як гігантські мігруючі скорочення, просувають хімус по товстій кишці та генеруються незалежно від повільнохвильової активності ентеральних нервів і постійного вивільнення ацетилхоліну (Sanders, 2008; Sarna, 2006). Розслаблення м'язів викликається інгібіторними нейротрансмітерами, які гіперполяризують гладком'язові клітини і таким чином знижують цитоплазматичну мобілізацію кальцію. Отже, тривалість і амплітуда скорочень, що викликаються ефекторними нервами й інтерстиціальними клітинами Каджала, залежать від цитоплазматичного інфлюксу кальцію. Отилонію бромід та ніфедипін є дозозалежними інгібіторами спонтанних ритмічних фазових скорочень. Крім того, отилонію бромід дозозалежно знижує амплітуду сегментарних та пропульсивних скорочень сигмоподібної кишки людини, не впливаючи при цьому на латентний період, не знижуючи нормальну моторику кишечника та не викликаючи запор.

Отилонію бромід має специфічні інгібіторні властивості в основному щодо кальцієвих каналів L-типу, проте інгібує також і кальцієві канали T-типу, мускаринові й тахікінінові рецептори. Отилонію бромід взаємодіє із рецепторами нейrogормонів та кальцієвими каналами гладком'язових клітин, моторних і сенсорних нейронів гастроінтестинального тракту.

Виражена спазмолітична дія отилонію броміду була підтверджена у дослідженнях *in vitro*. Отилонію бромід є потужним інгібітором спонтанних ритмічних фазових скорочень, сегментарних, пропульсивних та тонічних скорочень кишечника, має специфічні інгібіторні властивості щодо кальцієвих каналів L-типу, запобігаючи проникненню іонів кальцію у гладкі м'язи кишечника, зменшуючи тим самим тригерний фактор скорочувальної активності та забезпечуючи спазмолітичний ефект. Додатковий фармакодинамічний ефект досягається шляхом інгібування кальцієвих каналів T-типу та мускаринових рецепторів. Пригнічуючи тахікінінові рецептори гладком'язових клітин та чутливих первинних аферентних нейронів, отилонію бромід може зменшувати біль і дискомфорт у животі у пацієнтів із СПК.

При пероральному прийомі отилонію бромід практично не всмоктується в системний кровообіг і акумулюється в стінках тонкої та товстої кишки, де його концентрація принаймні в 1000 разів вища, ніж у плазмі. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що 97,8% прийнятого внутрішньо отилонію броміду виводиться з калом і тільки 0,71% — із сечею.

Ми проаналізували 3 незалежних клінічних випробування зі схожим дизайном, в яких вивчали клінічну ефективність отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу протягом 15 тижнів у порівнянні з плацебо (Battaglia et al., 1998; Clave et al., 2011; Menarini IFR, 2012). Загалом у групі отилонію броміду та плацебо у співвідношенні 1:1 було включено та рандомізовано 883 пацієнта із СПК, серед яких 69,8% становили жінки, а середній вік обстежуваних склав 46,2 року. Критеріями включення були вік >18 років, відсутність органічної патології у пацієнтів старше 50 років та відповідність діагнозу СПК за актуальними діагностичними критеріями Римського консенсусу. 25,7% пацієнтів належали до групи СПК-Д, 28,1% — СПК-З та 46,2% — СПК-3. Отилонію бромід продемонстрував виражений терапевтичний ефект у порівнянні з плацебо при оцінці ефективності призначеного лікування через 10 та 15 тижнів, про що свідчило значне зменшення інтенсивності та частоти епізодів абдомінального болю, оцінених пацієнтами. Варто зауважити, що виражений плацебо-ефект спостерігали при оцінці інтенсивності та частоти виникнення абдомінального болю, загального індексу болю та вираженості метеоризму через 5 тижнів від початку лікування, проте через 10 та 15 тижнів ефективність отилонію броміду ставала очевидною (рис. 1-2).

У групі отилонію броміду спостерігали тенденцію до більш вираженого зниження частоти випорожнень, проте суттєвих відмінностей між групами не було.

Згідно з оцінками лікарів, частка пацієнтів, у яких було відмічено регрес симптомів СПК, становила 55% на 10-му тижні й 63,9% — на 15-му тижні лікування. При оцінці ефективності терапії отилонію бромідом частка тих пацієнтів, у кого було відмічено регрес симптомів СПК, становила 71,8% на 10-му тижні й 77,2% — на 15-му тижні лікування.

Результати нещодавно проведеного клінічного дослідження показали, що профіль безпеки та переносимості отилонію броміду є співставним із таким у плацебо (Clave et al., 2011).

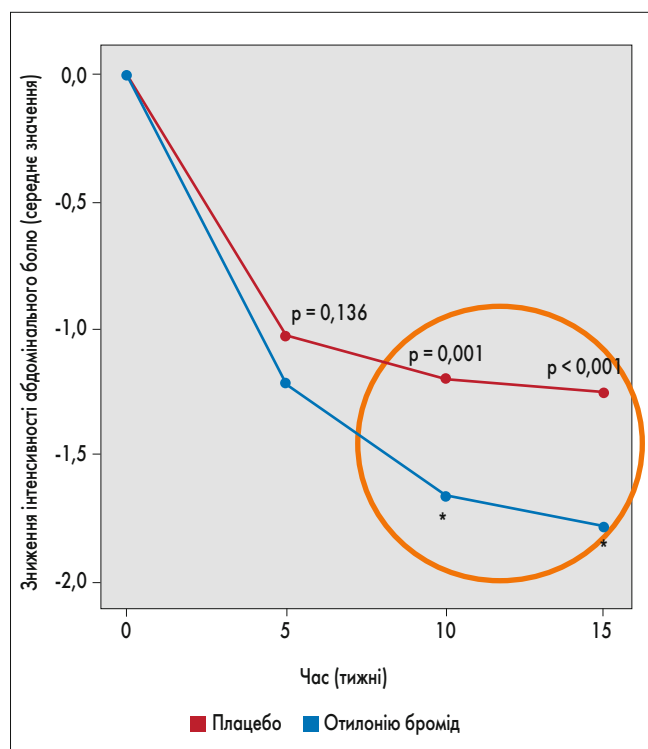


Рис. 1. Динаміка інтенсивності абдомінального болю на тлі застосування отилонію броміду та плацебо

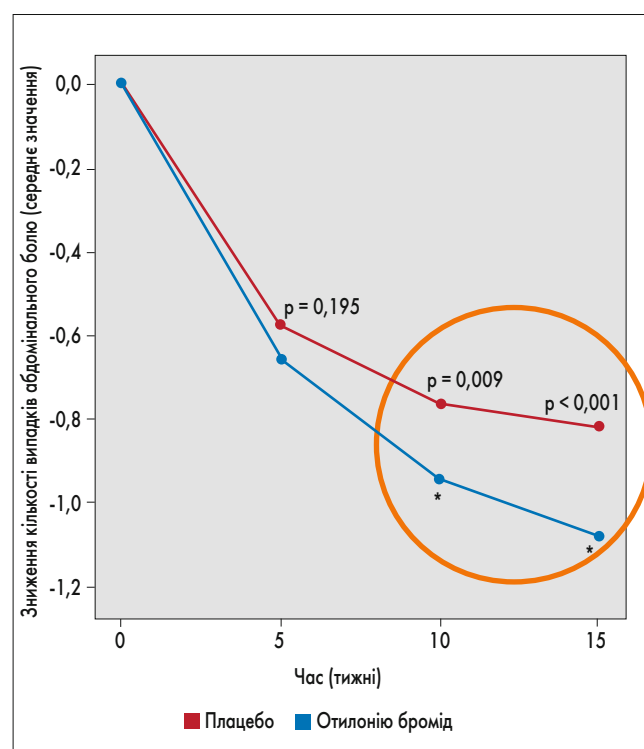


Рис. 2. Динаміка кількості епізодів абдомінального болю на тлі застосування отилонію броміду та плацебо

Таким чином, проведений аналіз трьох досліджень дав змогу продемонструвати, що отилонію бромід (**Спазмомен®**) є значно ефективнішим за плацебо у лікуванні пацієнтів із СПК за оцінкою лікаря та пацієнта, про що свідчить зниження вираженості та частоти епізодів абдомінального болю, зниження вираженості абдомінального болю за оцінкою глобального індексу болю та кращий терапевтичний ефект щодо зменшення метеоризму. При цьому отилонію бромід не має вираженого впливу на частоту випорожнень. Окрім цього, у дослідженні OBIS було продемонстровано перевагу отилонію броміду над плацебо відносно частоти припинення лікування внаслідок рецидиву симптомів, а ефект, досягнутий після закінчення лікування отилонію бромідом, зберігався при подальшому спостереженні, що підтверджує довгострокову ефективність отилонію броміду в пацієнтів із СПК. Зниження вираженості симптомів СПК при призначенні отилонію броміду відмічається, починаючи від 10-го тижня лікування, а найбільш помітним терапевтичний ефект стає на 15-му тижні лікування й утримується надалі.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Передракові ураження, рак
і спадкові синдроми раку шлунка. 22-23

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Місце та роль отилонію броміду
в лікуванні пацієнтів
із синдромом подразненого кишечника
Fabio Pace, Peter Malfertheiner, Pere Clave 3-4

Біліарна дисфункція:
нове бачення давньої проблеми
Ю.М. Степанов. 7

Доказательные подходы
к диагностике и лечению
синдрома раздраженной кишки
По материалам последнего
консенсуса Американского колледжа
гастроэнтерологии, 2021
С.М. Ткач 8-12

Складність диференційної діагностики
уражень кишечника:
на що слід звернути увагу?
О.Ю. Губська 13

«Гастротандем 2021»:
міждисциплінарний підхід
до актуальних питань гастроентерології
О.Г. Шадрін, С.Л. Няньковський, О.Ю. Белоусова та ін. 16-17

Ефективність і перспективи застосування
трансплантації фекальної мікробіоти
при синдромі подразненого кишечника
Огляд рандомізованих
плацебо-контрольованих досліджень
і власні дані
С.М. Ткач, А.Е. Дорофєєв, Ю.Г. Кузенко. 24-25

ГЕПАТОЛОГІЯ

Потенціал L-орнітину-L-аспартату
у лікуванні неалкогольної
жирової хвороби печінки. 14-15

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Коморбідний пацієнт
із хронічним панкреатитом
Н.Б. Губергріц, О.М. Агібалов, А.О. Стешенко 19-21

АНОНС

Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
ГО «Асоціація по вивченню
та лікуванню хвороб органів травлення»
Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Поліморбідна патологія органів
травлення у практиці сімейного лікаря»

4-5 листопада 2021 р. (онлайн)

Наукова програма заходу:

- особливості ведення хворих із поліморбідною патологією в умовах COVID-19;
- особливості клінічних проявів поліморбідної патології;
- особливості діагностики і лікування поліморбідної патології;
- поліморбідна патологія в дитячій гастроентерології;
- профілактика, діагностика та лікування (у т.ч. хірургічне) захворювань органів травлення;
- гастроентерологічні ускладнення перебігу інфекції COVID-19.

Планується участь провідних вчених України та світу.

Участь у конференції безкоштовна.

Науковий керівник: чл.-кор. НАМН України, директор
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеці-
аліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, д. мед. н.,
професор **Юрій Миронович Степанов**.

З усіх питань звертатися в оргкомітет конференції:

Заст. директора з наукової роботи, К. мед. н. **Н.Г. Гравіровська**
к. мед. н. **В.І. Діденко** e-mail: **gastro.grav@gmail.com**
e-mail: **vladdidenko23@gmail.com** тел. 050-134-92-54
тел. 067-560-12-28 098-828-45-47

АНОНС

Науково-практична конференція
«Гастротандем: на стику дисциплін»

28-30 жовтня (онлайн)

Тематика конференції:

- 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.

Організаційний комітет:

Белоусова Ольга Юріївна — д. мед. н., професор, завідувачка
кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО.

Додаткова інформація та реєстрація за посиланням:
<https://mam.net.ua/gastrotandem2021/>

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 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 2022 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», через регіональні передплатні агентства, через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>, 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:
• на 6 місяців – 251,30 грн;
• на 12 місяців – 497,60 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

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



Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»
Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 06351005000002600964353520
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б. _____
Поштовий індекс та адреса платника _____

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»	12 місяців (2022 р.)	497,60

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»
Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 06351005000002600964353520
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б. _____
Поштовий індекс та адреса платника _____

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»	12 місяців (2022 р.)	497,60

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабака**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- С.М. Ткач**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- М.Б. Щербиніна**, д. мед. н., професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ШЕФ-РЕДАКТОР Ілона Цюпа

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

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

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
Офіс 16/50, Вознесенський узвіз, 14, м. Київ, 04053.
Підписано до друку 21 жовтня 2021 р.
Замовлення 0790.
Наклад 15 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

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

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

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

Біліарна дисфункція: нове бачення давньої проблеми

Сучасний ритм життя, наповненого стресовими факторами, нерациональним харчуванням, негативним впливом зовнішнього середовища, призводить до невпинного зростання поширеності захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) як органічного, так і функціонального генезу. До функціональних захворювань ШКТ належить біліарна дисфункція. Незважаючи на значний розвиток медицини, етіологія цієї патології, а й, відповідно, і патогенетичне лікування, залишаються невідомими. Таким чином, вивчення теми біліарної дисфункції, розробка сучасних методів діагностики та терапії є важливими напрямками сучасної гастроентерології. Різноманітність симптомів біліарної дисфункції, тривалий перебіг, можливість трансформації в органічну патологію та значне зниження якості життя людей, які на неї страждають, зумовлює необхідність пошуку оптимальних методів її лікування та корекції. Над цією проблемою працюють провідні фахівці в галузі гастроентерології нашої країни. Серед них – член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов, який розповів нашому кореспонденту про сучасні підходи до діагностики та лікування біліарної дисфункції.



Ю.М. Степанов

? Що слід розуміти під терміном «біліарна дисфункція»?

– Біліарна дисфункція – це розлад моторики жовчного міхура (ЖМ) та/або сфінктерів жовчовивідної системи, що проявляється порушенням виведення жовчі з печінки та ЖМ у дванадцятипалу кишку. Буває первинна та вторинна біліарна дисфункція. Первинна пов'язана із соматовегетативними розладами та стресовими факторами, що призводять до ослаблення регулювання вищих вегетативних центрів та нейрогуморальних механізмів, а потім і до порушення моторики жовчовивідних шляхів. Вторинна біліарна дисфункція виникає при гормональних розладах (цукровому діабеті, лікуванні соматостатином), при гепатиті та/або цирозі печінки, на тлі рефлюксної хвороби верхніх відділів ШКТ (як результат дуоденальної гіпертензії), після дистальної резекції шлунка (внаслідок порушення гормональної регуляції), після оперативних втручань (у тому числі після холецистектомії), які призводять до недостатності сфінктера Одді з безперервним витіканням жовчі або, рідше, до його спазму.

? Яку класифікацію біліарної дисфункції, згідно з сучасними рекомендаціями, необхідно застосовувати?

– Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду (МКХ-10) виділяє дискінезію ЖМ та спазм сфінктера Одді (коди K82.8 та 83.4 відповідно). Згідно з Римськими критеріями III та IV перегляду, біліарну дискінезію відносять до рубрики «Е. Розлад жовчного міхура та сфінктера Одді», до якої належать підрубрики «Е1. Біліарний біль» («Е1а. Функціональний біліарний розлад» та «Е1б. Функціональний розлад сфінктера Одді») та «Е2. Функціональний розлад сфінктера Одді панкреатичного типу». Значною проблемою є неузгодженість класифікації біліарної дисфункції за Римськими критеріями, де виділяють лише гіпомоторику ЖМ та спазм сфінктера Одді (причому як окремі складові), із вітчизняною класифікацією, в якій додатково є гіпермоторика ЖМ, гіпомоторика сфінктера Одді та змішані типи дискінезії. Також, згідно з Римськими критеріями, у поняття «дисфункція» входять не лише функціональні, але й органічні розлади (наприклад, стеноз сфінктера Одді), що вносять плутанину.

? Які критерії дозволяють лікарю встановити наявність біліарної дисфункції?

– Такими критеріями є біліарний біль, відсутність органічного ураження органу (наприклад, наявність конкрементів), низька фракція викиду з ЖМ за результатами сцинтиграфії, холецистектомія в анамнезі. Водночас рівні печінкових ферментів, кон'югованого білірубину, амілази/ліпази не перевищують референтних значень. Для дисфункції сфінктера Одді за біліарним типом характерні підвищені значення тиску при проведенні ендоскопічної манометрії. Критерії діагностики дисфункції сфінктера Одді панкреатичного типу: підтверджені повторні епізоди панкреатиту (типовий біль із підвищенням рівня амілази чи ліпази

та/або візуальні докази гострого панкреатиту), відсутність змін у структурі та розмірах підшлункової залози і мікрохолелітазу за даними ультразвукового дослідження (УЗД), підвищений тиск панкреатичного сфінктера при ендоскопічній манометрії. Також може спостерігатися підвищення рівнів амілази/ліпази, що пов'язане за часом не менш ніж із двома епізодами болю, при цьому інші причини панкреатиту відсутні.

? Які інструментальні методи обстеження дозволяють діагностувати біліарну дисфункцію?

– З цією метою виконується динамічне УЗД із функціональними пробами із застосуванням сульфату магнію. При цьому визначаються розміри та об'єм ЖМ до та після прийому препарату і, таким чином, розраховується його скорочення у відсотках від вихідного значення. Раніше використовувався метод багаторазового дуоденального зондування, проте зараз ця методика не має широкого вжитку. Також для діагностики біліарної дисфункції виконують ендоскопічну манометрію сфінктера Одді: за допомогою ендоскопа вводять манометр у дуоденальний сосочок і вимірюють тиск безпосередньо у сфінктерному отворі. Значення тиску в сфінктері понад 40 мм рт. ст. може свідчити про його спазм та дисфункцію.

? З якими захворюваннями слід диференціювати біліарну дисфункцію?

– Диференційну діагностику необхідно проводити з хронічним некалькульозним холециститом та жовчнокам'яною хворобою. Для холециститу характерні лейкоцитоз, збільшення швидкості згортання еритроцитів, зсув лейкоцитарної формули вліво, еозинофілія в загальному аналізі крові та збільшення рівнів С-реактивного білка і печінкових проб у біохімічному аналізі. Ультразвуковими критеріями холециститу є: потовщення стінки ЖМ більше ніж на 4 мм, її подвоєний контур, наявність змін навколишніх тканин, збільшення його розмірів, позитивний ультразвуковий симптом Мерфі (болючість при русі датчика над проекцією ЖМ), осередки гіперемії під час вираженого запалення при УЗД із доплерографічним ефектом. Також з метою диференційної діагностики можуть використовуватися магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, комп'ютерна томографія, ендоскопічне УЗД, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія.

? Які існують методи лікування біліарної дискінезії?

– Ефективність використання медикаментозної консервативної терапії недостатньо досліджена, а тому на цей час не доведена. Для покращення стану пацієнтів використовують дієтотерапію зі зменшенням загальної калорійності їжі, регулярним вживанням рослинних олій та продуктів із багатим вмістом вітаміну С, клітковини та кальцію, горіхів, фруктів та овочів. Фізична активність може запобігати утворенню конкрементів жовчних шляхів приблизно на 30%. Медикаментозна терапія проводиться при виражених симптомах. Використовують селективні міогенні препарати, інгібітори протонної помпи

та H2-гістаміноблокатори (збільшення рівня рН вмісту дванадцятипалої кишки призводить до відкриття сфінктера Одді), жовчогінні засоби. Раніше використовували неселективні міотропні препарати, селективні холіноблокатори для ШКТ, нітрати та нітри-ти, блокатори кальцієвих каналів, проте показання для їх застосування наразі значно звужилися. Серед жовчогінних препаратів для лікування біліарної дисфункції широко використовується Холелесан® капсули № 30 (виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум»). Це оригінальний повністю натуральний комплексний препарат, до складу якого входять екстракти моркви дикої, нагідок, цмину піщаного, куркумін С3 комплекс, отриманий з кореню куркуми довгої, олія м'яти перцевої та куркуми довгої (турмеронова олія). Таке поєднання є надзвичайно вдалим, адже кожен компонент засобу Холелесан® сприяє покращенню роботи жовчовивідних шляхів. Нагідки лікарські містять велику кількість флавоноїдів, аскорбінової та інших органічних кислот, які підвищують метаболічну функцію печінки. Поліпшується склад жовчі, підвищується секреторна і видільна функції печінки. Куркумін С3 комплекс чинить протизапальну, бактерицидну, антиоксидантну та протипухлинну дію. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження показало, що пероральне вживання 20 мг куркуміну супроводжується скороченням ЖМ приблизно на третину, ефект зберігається до 2 год після вживання (А. Rasyid, А. Lelo, 1998). Ще одне плацебо-контрольоване клінічне дослідження G.D. Bell та співавт. (1979) підтвердило здатність м'яти перцевої покращувати фізико-хімічні властивості жовчі, стимулювати жовчовиділення, підвищувати розчинність холестерину в ЖМ. Морква дика володіє спазмолітичною, сечогінною, жовчогінною, протизапальною, антибактеріальною та ліполітичною дією. Екстракт цмину піщаного зменшує та навіть припиняє нудоту, блювання, відчуття важкості та болю в епігастральній ділянці. Також екстракт цмину здатен значно покращувати властивості жовчі, зокрема збільшувати в ній вміст дезоксихолевої, дегідрохолевої та холевої кислот. Таким чином, **Холелесан® капсули № 30 (виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум») має 4 основні ефекти: стимулює утворення та відтік жовчі, нормалізує її властивості, усуває спазм, покращує роботу печінки.** Схема застосування: 1-2 капсули 3 р/добу за 30 хв до прийому їжі, максимальна добова доза становить 6 капсул, курс лікування – 20 днів. Препарат можна застосовувати дорослим та дітям старше 6 років.

Таким чином, біліарна дискінезія – це патологія, яка може значно знижувати якість життя пацієнтів, особливо після проведення холецистектомії. Вона потребує ретельної диференційної діагностики з іншими хворобами, насамперед, із ураженням різних відділів ШКТ. Золотого стандарту щодо лікування біліарної дисфункції наразі не існує. Тому терапія повинна включати як медикаментозні препарати, які здатні ліквідувати холестази та спазм сфінктера Одді, так і немедикаментозні заходи: раціоналізацію способу життя, дієтотерапію, помірні фізичні навантаження. Серед жовчогінних препаратів особливе місце посідає Холелесан® капсули № 30 (виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум») – комплексний натуральний препарат, який поліпшує виділення та властивості жовчі, усуває спазм, а отже, ефективний при лікуванні біліарної дисфункції.

Підготувала Роксоляна Денисюк



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

Доказательные подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженной кишки

По материалам последнего консенсуса
Американского колледжа гастроэнтерологии, 2021

Синдром раздраженной кишки (СРК) — распространенное хроническое, нередко изнурительное и тяжелое заболевание, в основе которого лежит расстройство взаимодействия кишечника и мозга. В клинической практике СРК характеризуется рецидивирующей болью в животе, ассоциирующейся с нарушениями дефекации. В подавляющем большинстве случаев у лиц моложе 50 лет при отсутствии «тревожных» симптомов первичный диагноз СРК с вероятностью 93-97% устанавливается на основании характерных симптомов, определенных Римскими критериями IV. Согласно им, СРК рассматривается как функциональное кишечное расстройство, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциируется с дефекацией или изменениями кала. Хотя вздутие живота является частым симптомом, его наличие не обязательно для точной диагностики СРК.

Выделяют СРК с диареей (СРК-Д), СРК с запором (СРК-З), смешанный (СРК-См) и неопределенный типы СРК. Римские критерии IV, предложенные консенсусом многонациональной группы экспертов, могут использоваться как для первичной диагностики СРК, так и для клинических и исследовательских целей (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии* СРК (Римские критерии IV)
Рецидивирующая абдоминальная боль, появляющаяся по меньшей мере 1 раз в неделю в течение последних 3-х месяцев, сочетающаяся с двумя или более критериями
• Связана с дефекацией
• Связана с изменением частоты дефекации
• Связана с изменением формы кала
* — критерии определяются в течение последних 3-х месяцев при начале симптоматики не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза.

СРК — частая причина обращения к гастроэнтерологу (4,4-4,8% в США, Соединенном Королевстве и Канаде), в основном развивается у лиц моложе 50 лет, женщины страдают чаще. Симптомы СРК в значительной степени негативно влияют на качество жизни пациентов. Так, в одном исследовании сообщалось, что большинство пациентов отказались бы от 10-15 лет ожидаемой продолжительности жизни ради мгновенного излечения их от СРК. В другом исследовании было показано, что пациенты с СРК согласны со средним риском внезапной смерти в 1%, если будет найдено гипотетическое лекарство, способное вылечить их от СРК.

СРК ложится серьезным бременем на систему здравоохранения во всем мире. Как подчеркивалось в недавней обзорной статье, прямые медицинские расходы на СРК в США, за исключением рецептурных препаратов и лекарств, отпускаемых без рецепта, оцениваются в 1,5-10 млрд долларов в год. Высокий уровень использования ресурсов здравоохранения, тестирование, которое часто не требуется или выполняется слишком часто, и значительные региональные различия в тестировании и лечении дополнительно существенно влияют на прямые и косвенные расходы.

Методология составления рекомендаций

Ведение СРК рассматривалось в нескольких недавних исследованиях, монографиях и обзорах. Эти публикации обобщают и анализируют данные, а также дают рекомендации, в основном, на основе метаанализов и/или экспертных мнений. Клиническое руководство Американского колледжа гастроэнтерологии (АКГ) разработано с использованием методологии

GRADE, позволяющей клиницистам на основе международного поиска литературы получить доступные доказательства высокого качества и ответы на важные клинические вопросы, связанные с диагностикой и лечением СРК.

Следует отметить, что, согласно рекомендациям FDA США, все методы лечения СРК в настоящее время оцениваются в первую очередь с акцентом на общее улучшение симптомов, которое является основной первичной конечной точкой оценки эффективности вмешательства. Индивидуальный поиск литературы включал поиск в MEDLINE, EMBASE, PubMed и Кокрановский регистр контролируемых испытаний с момента создания до 1 февраля 2020 года. При поиске упор делался на рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования (РКИ) с участием не менее 10 субъектов и продолжительностью не менее 4 недель. Рефераты, отчеты о случаях, неконтролируемые исследования и исследования продолжительностью менее 4 недель не рассматривались. Обученные методике GRADE специалисты проанализировали данные для оценки качества доказательств и силы рекомендации. Качество доказательств оценивалось как высокое (когда оценка эффекта вряд ли будет меняться при получении новых данных), умеренное, низкое или очень низкое (когда оценка эффекта очень неопределенная). Сила рекомендации зависела от качества доказательств и возможных рисков по сравнению с преимуществами рассматриваемого лечения. Она определялась как сильная (большинство пациентов должны получать рекомендованное лечение), либо условная (многим пациентам лечение рекомендуется, хотя возможны варианты для некоторых из них). В случае условных рекомендаций необходимо более подробное обсуждение, чтобы каждый пациент мог прийти к решению, основываясь на своих ценностях и предпочтениях.

Для достижения консенсуса использовали модифицированный подход Delphi. Каждое заявление было представлено во время ежемесячной телефонной конференции, голосовали все авторы-эксперты. Голосование по окончательным рекомендациям и качеству доказательств по каждому утверждению было единогласным. Сами клинические рекомендации АКГ и их краткое обоснование представлены ниже.

Клинические рекомендации АКГ по СРК

Рекомендация 1. Для исключения целиакии у пациентов с СРК-Д рекомендуется серологическое тестирование. Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств.

Целиакия — это иммуноопосредованное заболевание, при котором продукты, содержащие глютен, провоцируют развитие энтеропатии у генетически восприимчивых лиц. Клиническая картина целиакии может варьировать от полностью бессимптомного течения до явной мальабсорбции. В метаанализе исследований, проведенных на севере США, распространенность целиакии, по данным серологии, в 7-ми исследованиях составила почти 18 тыс. субъектов и оценена в 1,4% (95% доверительный интервал — ДИ — 0,7-2,2). Многие пациенты с целиакией жалуются на боль в животе, вздутие живота и/или изменения дефекации, которые могут быть ошибочно приняты за СРК. Недавний метаанализ 36 исследований показал, что у 2,6% (95% ДИ 1,6-3,8) больных с симптомами СРК тест на антиэндомизальные антитела (ЕМА) и/или антитела к транслугтаминазе (tTG) был положительным, а у 3,3% (95% ДИ 2,3-4,5) пациентов целиакия подтверждалась при проведении биопсии. Более



С.М. Ткач

высокая частота целиакии отмечена при СРК-Д (положительные ЕМА или tTG — 5,7%; 95% ДИ 3-9,1), в отличие от СРК-См (3,4%; 95% ДИ 1,4-6,2) и СРК-З (2,1%; 95% ДИ 0,9-3,8). В связи с этим для исключения целиакии АКГ рекомендует определение антитрансглугтаминазных антител либо, если проводится эндоскопия, взятие 6 биоптатов из двенадцатиперстной кишки, включая луковицу и постбульбарный отдел.

Рекомендация 2. У пациентов с СРК-Д без тревожных симптомов для исключения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) рекомендуется определение уровня фекального кальпротектина (или фекального лактоферрина) и С-реактивного протеина. Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств для С-реактивного белка и фекального кальпротектина. Сильная рекомендация; очень низкое качество доказательств для фекального лактоферрина.

Основным недостатком при диагностике СРК является отсутствие специфических биомаркеров. Нередко на основе только симптоматики СРК-Д бывает сложно отличить от ВЗК. Претестовая вероятность ВЗК при СРК составляет 0,5-1,2%. Следует отметить, что если при отсутствии тревожных симптомов распространенность ВЗК у пациентов с СРК находится на низком уровне, то через 5 лет после появления симптомов она в 2,6-5 раз выше, чем в общей популяции. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) — тесты, которые наиболее часто применяются для исключения ВЗК у пациентов с СРК-Д, хотя оба являются неспецифичными. Комплексный метаанализ показал, что повышенная СОЭ не дает возможности определить группы пациентов с СРК и ВЗК, хотя уровень СРБ ≤0,5 мг/дл хорошо коррелировал с низкой вероятностью ВЗК (около 1%).

Два фекальных маркера воспаления кишечника — лактоферрин и кальпротектин — по диагностической точности для дифференциации ВЗК и СРК превосходят СОЭ и СРБ. Один метаанализ, сравнивающий анализ на кальпротектин с эндоскопией, показал, что его чувствительность и специфичность составляют для ВЗК 93 (ДИ 85-97) и 96% (ДИ 79-99) соответственно. Иммуоферментный анализ на лактоферрин имеет более низкую чувствительность, но более высокую специфичность для ВЗК по сравнению с СРК: 67-86 и 96-100% соответственно, с положительной и отрицательной прогностической ценностью 92-100 и 80-87% соответственно.

Рекомендация 3. Проведение рутинных анализов кала на возбудителей кишечных инфекций у всех пациентов с СРК не рекомендуется. Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

СРК может возникнуть в течение нескольких месяцев после различных инфекций ЖКТ, включая бактериальные (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella*), вирусные (*Norwalk*) и паразитарные (*Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, *Giardia lamblia*) инфекции с отношением шансов 3,51 (95% ДИ 2,05-6). Предполагаемая совокупная распространенность постинфекционного СРК составляет 11% (95% ДИ 8,2-15,8), что в 4,2 раза выше у лиц, подвергшихся воздействию любого из этих патогенов, по сравнению с неинфицированными людьми. Стоит отметить, что постинфекционный СРК чаще встречается у женщин, получавших антибиотикотерапию, а также имевших в анамнезе тревожное состояние или депрессию. Хотя бактериальные и вирусные гастроэнтериты обычно протекают остро и связаны с тревожными симптомами, паразитарные инфекции

могут варьировать от бессимптомных до самоограниченных с наличием хронических СРК-подобных симптомов, таких как вздутие живота, диарея, боль в животе. У пациентов с паразитарным энтеритом СРК развивается в 41,9% случаев, а у пациентов, перенесших бактериальную инфекцию, в 13,8%. Наиболее частым возбудителем являются лямблии, а относительный риск развития СРК после лямблиоза составляет 3,4 (95% ДИ 2,9-3,9). Поскольку тестирование на наличие в кале яиц глистов и паразитов в целом широко распространено, является доступным и недорогим, большинство врачей первичной медико-санитарной помощи обычно назначают его, несмотря на отсутствие факторов, демонстрирующих их возможное влияние на постановку диагноза. Однако пациентам с факторами риска развития лямблиоза показаны иммуноферментный анализ кала или ПЦР на лямблии с чувствительностью 82-100% и специфичностью 91,5-100%.

Рекомендация 4. Рутинная колоноскопия пациентам с СРК моложе 45 лет без тревожных симптомов не рекомендуется. Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

Высокая распространенность СРК сильно влияет на особенности ведения пациентов с этим заболеванием. Важным аспектом является бремя ненужных расходов на здоровье и тестирование. Колоноскопия — распространенный метод диагностики, используемый для подтверждения отсутствия патологии, которая может быть причиной кишечных симптомов, такой как ВЗК, микроскопический колит или рак толстой кишки. Проведение колоноскопии доставляет неудобства пациенту, поскольку тратится рабочее время, появляются нежелательные эффекты, связанные с подготовкой и седацией, а также процедура предполагает финансовые затраты.

Хотя колоноскопия и является одним из наиболее широко применяемых, дорогостоящих и информативных тестов при оценке симптомов СРК, доказательства, поддерживающие проведение колоноскопии у молодых пациентов без тревожных симптомов, низкие. Поэтому в первую очередь следует оценивать наличие тревожных симптомов, таких как свежая кровь в кале, мелена, снижение массы тела без видимой причины, пожилой возраст на момент появления симптомов, семейная история по ВЗК и раку толстой кишки, другие серьезные заболевания ЖКТ. Кроме того, надо помнить о скрининге рака толстой кишки, особенно у пациентов с СРК. Если пациент старше 50 лет никогда не проходил колоноскопию для скрининга рака толстой кишки, необходимо принимать во внимание возраст человека независимо от симптомов СРК. Колоноскопия также может быть рекомендована пациентам с СРК и без тревожных симптомов, поскольку боль во время исследования является дополнительным диагностическим признаком СРК. Наконец, одно общее показание, которое оправдывает проведение колоноскопии пациенту с подозрением на СРК-Д, — это исключение микроскопического колита, особенно у женщин старшего возраста.

Рекомендация 5. Эксперты АКГ рекомендуют повсеместно применять положительную диагностическую стратегию по сравнению с диагностической стратегией исключения у пациентов с симптомами СРК, чтобы сократить время до начала соответствующей терапии. Консенсусная рекомендация; не в состоянии оценить использование методологии GRADE.

Тщательно собранного клинического анамнеза, сосредоточенного на таких ключевых симптомах, как боль в животе, ассоциированная с нарушениями дефекации при отсутствии тревожных симптомов, в сочетании с физикальным осмотром и минимальным диагностическим обследованием, в большинстве случаев достаточно для уверенной первичной диагностики СРК. Положительный диагноз СРК на основе симптомов может помочь пациенту принять диагноз, а врачу — как можно быстрее назначить необходимое лечение, что, в свою очередь, приведет к улучшению состояния пациента. Поэтому эксперты АКГ рекомендуют отложить диагностические исследования, когда это возможно, и сразу начать эмпирическое лечение СРК.

Рекомендация 6. У пациентов с симптомами СРК для повышения экономической эффективности рекомендуется отдать предпочтение положительной диагностической стратегии, а не диагностической стратегии исключения. Сильная рекомендация; высокое качество доказательств.

Обоснование положительного симптоматического диагноза СРК, в отличие от диагноза исключения, основано на консенсусе и данных исследований, которые показывают низкую диагностическую ценность дополнительных диагностических исследований у пациентов с СРК без симптомов тревоги. К сожалению, согласно большому опросу гастроэнтерологов, более 70% врачей по-прежнему считают, что СРК — это диагноз исключения. Эти врачи заказали почти вдвое больше тестов на одного пациента и на 400 долларов больше на пациента, чем те, кто использовал положительную диагностическую стратегию. Хотя эта разница в стоимости поначалу может показаться незначительной, но, принимая во внимание высокую распространенность СРК, становится очевидно, что она значительна [57]. Установлено, что в первые 2 года после постановки диагноза почти 80% затрат были связаны с подходом к диагностике исключения, включая диагностическое тестирование, лабораторные и радиологические исследования, госпитализацию и посещение отделений неотложной помощи. Только около 20% расходов на пациента были связаны с лечением.

Рекомендация 7. Пациентов следует классифицировать на основе точного определения субтипа СРК, что позволяет улучшить результаты терапии. Консенсусная рекомендация; невозможно оценить по методологии GRADE.

Хотя основным симптомом СРК является рецидивирующая абдоминальная боль, определение преобладающей формы кала у пациента в те дни, когда дефекация считается ненормальной, имеет решающее значение для правильного подбора диагностических исследований и методов лечения. Текущая фармакологическая терапия обычно нацелена на субтипы диареи и запора, хотя СРК характеризуется 4 различными субтипами. Пациенты с СРК-Д чаще сообщают о боли и позывах при каждой дефекации, тогда как пациенты с СРК-З демонстрируют значительно больше симптомов. Чтобы точно разделить пациентов с СРК по субтипу, рекомендуется следующее:

- 1) преобладающую консистенцию кала следует определять на основании Бристольской шкалы формы кала (БШФК);
- 2) определять первичную консистенцию кала пациента только по дням, когда он сообщает о ненормальной дефекации, следует тогда, когда пациент прекращает лечение, которое может влиять на работу кишечника; для наиболее точной оценки ежедневные дневники следует вести в течение 2 недель;
- 3) после определения консистенции кала определяется субтип СРК в соответствии с Римскими критериями IV:
 - СРК-З: >25% дефекаций, связанных с БШФК 1 и 2 типа, или <25% дефекаций, связанных с БШФК 6 или 7 типа;
 - СРК-Д: >25% дефекаций, связанных с БШФК 6 и 7 типа, или <25% дефекаций, связанных с БШФК 1 или 2 типа;
 - СРК-См: >25% дефекаций, связанных с БШФК 1 и 2 типа, и >25% дефекаций, связанных с БШФК 6 и 7 типа;
 - СРК-неопределенный: не может быть точно определен.

Большинство терапевтических средств, используемых для лечения СРК, направлены на лечение какого-либо одного конкретного субтипа СРК. Поэтому неправильное определение субтипа потенциально может привести к ухудшению симптоматики. В настоящее время нет утвержденных лекарств для лечения СРК-См или неопределенного субтипа, что является важной проблемой, которую необходимо устранить в ходе будущих исследований.

Рекомендация 8. Не рекомендуется тестирование на пищевую аллергию и пищевую непереносимость у всех пациентов с СРК, если только нет симптомов, указывающих на ее возможное наличие. Консенсусная рекомендация; невозможно оценить по методологии GRADE.

До 20% людей сообщают о побочных реакциях на какой-либо продукт. Симптомы неспецифичны и включают боль в животе, тошноту, вздутие живота, диарею. Что интересно, при повторном употреблении условно непереносимой пищи повторные симптомы появляются только у 2-3% людей. Пациенты с СРК чаще, чем

в популяции в целом, сообщают о побочных реакциях на пищевые продукты, при этом уровень распространенности достигает 50%. Хотя по умолчанию реакция на пищевые продукты интерпретируется как аллергическая, при СРК это маловероятно. Пищевая аллергия является иммуноопосредованным явлением и классифицируется как реакция с IgE-опосредованным ответом, не IgE-опосредованным ответом или смешанным (IgE и не-IgE) ответом. Симптомы пищевой аллергии возникают быстро (обычно в течение нескольких минут) при приеме продукта, вызывающего реакцию организма, и отсутствуют, если человек этих продуктов избегает. Пищевая аллергия у взрослых встречается редко (в 1-3% случаев), чаще возникает у людей с атопией, но не у пациентов с СРК.

Наиболее часто у взрослых встречается пищевая аллергия на моллюсков (2%), арахис (0,6%), орехи (0,6%), рыбу (0,4%), пшеницу (0,4%), коровье молоко (0,3%), яйца (0,2%), кунжут (0,1%). Диагностика пищевой аллергии основана на фиксации воспроизводимой реакции на определенный продукт (зуд неба, губ, ангионевротический отек, ринорея, периорбитальный отек, дисфагия, ларингоспазм, бронхоспазм, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, крапивница, гипотензия, анафилаксия) в сочетании с тестированием. Прик-тест у пациентов с пищевой аллергией бывает положительным только в 50% случаев, а уровень IgE в сыворотке коррелирует с вероятностью клинически значимой реакции на продукт, хотя не коррелирует с интенсивностью реакции. Чувствительность определения уровня сывороточного IgE низкая, может быть пропущено до 25% клинически значимых реакций, включая анафилаксию.

Большинство побочных реакций на продукты представляет собой непереносимость пищевых продуктов или пищевую гиперчувствительность. Пищевая непереносимость определяется как нежелательная реакция на пищу, не дающая иммунного ответа. Эти реакции могут развиваться по разным причинам, в том числе вследствие фармакологических эффектов пищевых продуктов (салицилаты, вазоактивные амины, кофеин, глутамат, серотонин, тирамин, капсаицин и др.), ферментных дефектов (лактаза, сахароза-изо-мальтаза), транспортных дефектов (фруктоза, глютен-2, глютен-5), функциональных нарушений (диспепсия) или психологических факторов (анорексия, орторексия).

Таким образом, низкая специфичность тестов на пищевую аллергию означает, что неизбирательное тестирование на пищевые аллергены с использованием набора тестов дает много ложных результатов. Низкая распространенность пищевой аллергии у взрослых, обнаружение того, что пациенты с СРК не более склонны к развитию пищевой аллергии, и плохие диагностические характеристики тестов (например, уровни IgE в сыворотке и прик-тест) не делают его ни эффективным, ни рентабельным при обследовании пациентов с СРК на пищевую аллергию.

Рекомендация 9. Пациентам с СРК и симптомами, указывающими на расстройство тазового дна и/или рефрактерный запор, не поддающийся лечению с помощью стандартной медикаментозной терапии, рекомендуется проведение аноректального физиологического обследования. Консенсусная рекомендация; невозможно оценить по методологии GRADE.

Хотя истинная распространенность аноректальной дисфункции при СРК неизвестна, она может встречаться при всех субтипах СРК с предполагаемой оценкой распространенности до 40% в специализированных гастроэнтерологических центрах. Регулярное диагностическое тестирование путем проведения аноректальной манометрии (АРМ) и/или теста изгнания баллона (ТИБ) у большинства пациентов не проводится из-за ограниченной доступности и отсутствия окончательных руководящих принципов. Тем не менее, пациентам с симптомами необходимо тщательное ректальное обследование, которое увеличивает вероятность выявления явных структурных аноректальных нарушений тазового дна с чувствительностью до 75%, специфичностью до 87% и негативной прогностической вероятностью до 91%.

СРК — это многофакторное заболевание, симптомы которого невозможно точно отличить от симптомов диссинергической дефекации (ДД), поскольку обе

Продолжение на стр. 10.

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

Доказательные подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженной кишки

Продолжение. Начало на стр. 8.

группы пациентов часто имеют проблемы с натуживанием и эвакуацией кала. Постановка точного диагноза ДД требует физиологического тестирования для обнаружения аномалий расстройства дефекации, выявленных в двух из трех тестов (например, АРМ, ТИБ и/или нарушение опорожнения при визуализации). Недавнее ретроспективное исследование женщин с СРК-3 показало, что 44% пациенток имели удлинение времени изгнания ректального баллона, предполагающее наличие ДД.

Кроме того, при СРК-3 наблюдаются более высокие показатели обструктивной дефекации, такие как болезненная эвакуация кала и необходимость мануальных манипуляций. СРК рассматривается как независимый фактор риска обструктивной дефекации с отношением шансов 1,78 (95% ДИ 1,21-2,6), ассоциирующийся с более высоким уровнем обструктивной дефекации ($P < 0,001$), изменением подвижности таза и ухудшением перинеального покрова. Самым важным критерием для исключения ДД при подозрении на дисфункцию тазового дна является положительный ответ (снижение ректальной боли и уменьшение кишечных симптомов) на терапию биологической обрательной связью.

Рекомендация 10. Рекомендуется ограниченное испытание диеты с низким содержанием FODMAP для улучшения общих симптомов СРК. Условная рекомендация; очень низкое качество доказательств.

Отказ от потребления пищевых ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) быстро завоевал популярность в качестве метода лечения пациентов с СРК. FODMAP приводят к увеличению секреции воды и усилению ферментации в толстой кишке с повышенной продукцией короткоцепочечных жирных кислот и газов, которые могут способствовать растяжению просвета кишки и появлению абдоминальной боли. Недавний метаанализ выявил 7 РКИ, в которых участвовали 397 пациентов с СРК, оценивающих эффективность диеты с низким содержанием FODMAP по сравнению с несколькими различными диетами и препаратами сравнения. Диета с низким содержанием FODMAP была связана со значительным уменьшением общих симптомов СРК по сравнению с другими вмешательствами (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,54-0,88). В целом считается, что диета с низким содержанием FODMAP безопасна и не вызывает серьезных побочных эффектов, хотя длительное чрезмерное ограничение FODMAP может привести к дефициту питательных микроэлементов.

Несмотря на то, что имеющиеся данные подтверждают эффективность диеты с ограничением FODMAP, многие вопросы остаются неясными. В связи с этим существует необходимость высококачественных долгосрочных исследований эффективности, приверженности и вреда этого вида лечения, включая любые непредвиденные воздействия на кишечную микробиоту.

Рекомендация 11. Для улучшения глобальных симптомов СРК рекомендуется использовать растворимую (не нерастворимую) клетчатку. Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств.

Широко принятое определение описывает диетические волокна как все углеводы, которые не перевариваются и не всасываются в тонкой кишке и имеют степень полимеризации на 3 или более мономерных звеньев. Клетчатка дает ряд общих преимуществ для здоровья, и по этой причине большинство экспертов рекомендуют принимать 25-35 г клетчатки в день. Пищевые волокна оказывают разнообразные и до конца не изученные эффекты на ЖКТ: на кишечный микробиом, метаболизм, время транзита, консистенцию кала, всасывание желчных кислот. Прием

пищевых волокон часто рекомендуется для улучшения симптомов пациентам с СРК-3.

Типы волокон можно различать по их растворимости, вязкости и способности противостоять ферментации в толстой кишке. Растворимая клетчатка содержится в псиллиуме, овсяных отрубях, ячмене и фасоли. Нерастворимая — в пшеничных отрубях, цельнозерновых и некоторых овощах. Волокна, оказывающие слабительное действие, увеличивают содержание воды в кале и уменьшают ферментацию в толстой кишке. И наоборот, волокна, которые ферментируются в толстой кишке, теряют способность удерживать воду и выделяют газ, который может усугубить симптомы вздутия живота и метеоризма.

Недавний систематический обзор и метаанализ касательно влияния пищевых волокон на СРК показал, что в целом растворимая, вязкая, плохо ферментируемая клетчатка может давать преимущества у больных с СРК. Очевидное отсутствие значительных побочных эффектов делает прием клетчатки разумной терапией первой линии для пациентов с СРК-3.

Рекомендация 12. Не рекомендуется для лечения глобальных симптомов СРК применять спазмолитики, одобренные в США (дицикломин, гиосциамин и гиосцин). Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

Спазмолитики остаются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения СРК. Оценить их эффективность в отношении глобальных симптомов СРК сложно, потому что в этот класс входит множество агентов с различными механизмами действия. В целом спазмолитики расслабляют гладкие мышцы кишечника, тем самым снижая моторику ЖКТ. Исторические рекомендации, подтверждающие эффективность применения спазмолитиков для лечения глобальных симптомов СРК, основаны на систематических обзорах и метаанализах, включая всех агентов. Однако в эпоху доказательной медицины важно оценивать и рекомендовать методы лечения с учетом индивидуальных особенностей, а не основанные на групповом анализе. В данном консенсусе акцент сделан только на лекарственных препаратах, одобренных для использования в США, хотя имеются более надежные данные, подтверждающие использование альтернативных спазмолитиков, доступных на международном уровне. В США коммерчески доступны 3 спазмолитика — дицикломин, гиосциамин и гиосцин, эффективность которых не подтверждена достаточным количеством данных, а исследования эффективности этих препаратов давно устарели, методологически ограничены из-за небольшой выборки, отсутствия стандартизированного набора критериев, разных дизайнов испытаний и разных конечных точек. Кроме того, побочные эффекты при использовании этих препаратов отмечаются довольно часто, особенно у пожилых людей, хотя неофициальные данные показывают, что эти агенты относительно безопасны.

Рекомендация 13. Для облегчения глобальных симптомов СРК рекомендуется использовать перечную мяту. Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

Мята перечная (*Mentha piperita*) — популярное натуральное средство для лечения симптомов СРК. Хотя клинические преимущества масла мяты перечной при СРК чаще всего связывают с L-ментоловой блокадой кальциевых каналов и сопутствующим расслаблением гладких мышц, заслуживают рассмотрения несколько других возможных механизмов, включая модуляцию висцеральной гиперчувствительности, прямое противомикробное и противовоспалительное действие, а также модуляцию психосоциального дистресса.

Недавний метаанализ, оценивающий эффективность масла мяты перечной или плацебо для лечения СРК, выявил 12 РКИ, включавших в общей сложности 835 пациентов. Согласно данным 7 РКИ, изучавших эффект применения масла мяты перечной пациентами с СРК, было обнаружено глобальное улучшение симптомов по сравнению с плацебо, при этом отношение шансов было 2,39 (95% ДИ 1,93-2,97; $P < 0,00001$). В 6 РКИ, изучавших действие масла мяты перечной на пациентов, которые испытывали боль в животе, отношение шансов составило 1,78 (95% ДИ 1,43-2,2; $P < 0,00001$) в пользу масла мяты перечной по сравнению с плацебо. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, влияние масла мяты перечной на функцию пищевода и нижнего пищеводного сфинктера может привести к развитию изжоги у некоторых пролеченных пациентов. Препараты, содержащие масло мяты перечной, с энтеросольюбильным покрытием имеют преимущества в этом отношении.

Рекомендация 14. Для облегчения глобальных симптомов СРК не рекомендуется применение пробиотиков. Условная рекомендация; очень низкое качество доказательств.

В последнее десятилетие существенно увеличилось использование пробиотиков в качестве потенциального средства лечения СРК. Во многом это обусловлено большим количеством данных, подтверждающих роль кишечного микробиома при СРК. Однако оценка эффективности пробиотиков при лечении СРК является сложной задачей по ряду причин. Во-первых, существует множество моно- и комбинированных пробиотиков, каждый из которых требует доказательств преимущества перед другими. Кроме того, исследования пробиотиков при СРК почти всегда небольшие и одноцентровые, при которых не соблюдаются строгие стандарты конечных точек, установленных FDA США для одобрения фармакологической терапии. Недавний метаанализ обобщил данные о влиянии пробиотиков на СРК. Анализ 37 исследований (21 комбинация пробиотиков) показал, что комбинированные пробиотики продемонстрировали значительный совокупный эффект (отношение шансов 0,79; ДИ 0,68-0,91) в улучшении симптомов, однако при этом отмечалась значительная неоднородность исследований и систематическая ошибка публикаций по критерию Эггера. Исследования отдельных видов пробиотиков при лечении СРК оказались менее эффективными. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Saccharomyces* spp. не продемонстрировали значительного совокупного эффекта при СРК, в отличие от *Escherichia* spp. и *Streptococcus* spp. В нескольких крупных исследованиях с участием пациентов с СРК сообщалось о преимуществах специфических штаммов пробиотиков. Например, в одном исследовании более 300 участников были рандомизированы для получения одной из 3 доз *Bifidobacterium infantis* 35 624 (106, 108 и 110 КОЕ/мл) или плацебо. Сообщалось об улучшении симптомов в группе, получавшей 108 КОЕ/мл, но не в других двух группах. Таким образом, целесообразность использования пробиотиков при лечении СРК — это важное направление исследований, учитывая важность состояния кишечного микробиома при этой патологии. Однако интерпретация существующей литературы проблематична из-за небольших исследований, множественных типов и штаммов пробиотиков, непоследовательных преимуществ для отдельных симптомов и отсутствия тщательных исследований, основанных на критериях FDA США. Будущие исследования, включающие изучение еще неопознанных биомаркеров кишечного микробиома или метаболомных маркеров, могут изменить мнение об эффективности пробиотиков при СРК.

Рекомендация 15. Для облегчения глобальных симптомов при СРК-3 не рекомендуется применение продуктов полиэтиленгликоля (ПЭГ). Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) — относительно недорогое, широко распространенное, доступное, продаваемое без рецепта осмотическое слабительное, одобренное FDA США на основании нескольких РКИ для применения при простых запорах. Однако его эффективность при СРК-3 не подтверждена, поскольку

проведенные РКИ не показали, что ПЭГ улучшает в целом симптомы или уменьшает абдоминальную боль у пациентов с СРК-3.

Рекомендация 16. Для облегчения глобальных симптомов СРК-3 рекомендуется применение активаторов хлоридных каналов. Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств.

Любипростон является аналогом простагландина E1 местного действия с высоким сродством к хлоридным каналам 2 типа, расположенным в апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника. Активация этих рецепторов усиливает кишечную секрецию и перистальтику. Любипростон классифицируется как секретоген. Исследования на животных позволили предположить, что любипростон может восстанавливать барьерную функцию у людей с повышенной кишечной проницаемостью. Препарат одобрен FDA США для лечения взрослых женщин с СРК-3 в дозе 8 мг 2 р/день. Он был оценен в 3-х РКИ и систематических обзорах/метаанализах высокого качества. По данным исследований, любипростон оказался более эффективным, чем плацебо, при купировании общих симптомов СРК-3 с относительным риском персистирования симптомов 0,91 (95% ДИ 0,87-0,95). Самые надежные данные, использованные в этом анализе, были получены из двух идентично разработанных исследований фазы III, включавших 1171 пациента, которые соответствовали Римским критериям II для СРК-3 и были рандомизированы для получения 8 мг любипростона или плацебо дважды в день во время еды в течение 12 недель. Что касается безопасности и переносимости, диарея (6-14%) и тошнота (8-19%) были наиболее частыми побочными эффектами любипростона (11%). Таким образом, 8 мг любипростона 2 раза в день кажутся эффективными для уменьшения общих и индивидуальных симптомов у пациентов с СРК-3. Хотя первоначальный ответ может быть отсроченным, улучшение глобальных симптомов сохраняется или увеличивается с течением времени.

Рекомендация 17. Для облегчения глобальных симптомов СРК-3 рекомендуется применение активаторов гуанилатциклазы. Сильная рекомендация; высокое качество доказательств.

Агонисты гуанилатциклазы-С (GC-C) нацелены на рецепторы GC-C, находящиеся в апикальных мембранах эпителиальных клеток кишечника. В настоящее время существуют 2 одобренных FDA США препарата для лечения СРК-3 — линаклотид 290 мг и плеканатид 3 мг. Оба активируют рецепторы GC-C, увеличивающие секрецию кишечной жидкости и перистальтику, с доклиническими испытаниями, выявившими снижение активации висцеральных ноцицептивных нейронов. Эти агенты также классифицируются как секретогены. Недавний сравнительный анализ показал, что оба препарата достаточно эффективны, безопасны и хорошо переносятся. Линаклотид изучался в 3-х североамериканских фазах Ib/III РКИ и оценен в нескольких систематических обзорах/метаанализах. По отдельности каждое испытание продемонстрировало, что линаклотид более эффективен, чем плацебо, в отношении глобальных симптомов СРК. Безопасность и эффективность плеканатида оценивалась в 3-х отдельных исследованиях фазы Ib/III и одном последующем систематическом обзоре/метаанализе. Плеканатид в дозе 3 мг в день показал относительный риск сохранения симптомов 0,88 (95% ДИ 0,82-0,94; NNT510) и показатель ответа на лечение 1,87 (95% ДИ 1,47-2,38) по сравнению с плацебо при использовании конечных точек респондера по критериям FDA США. Наиболее частым побочным эффектом, возникавшим после лечения, была диарея, которая развивалась примерно у 20% людей, получавших линаклотид, по сравнению с 3%, получавшими плацебо (P<0,0001).

Рекомендация 18. Для лечения женщин моложе 65 лет с СРК-3 с наличием не более 1 кардиоваскулярного фактора риска, которые недостаточно ответили на применение секретогенов, рекомендуется применение тегасерода, агониста 5-HT₄. Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

Серотонин (5-НТ) — жизненно важный нейромедиатор, который модулирует моторную и сенсорную функцию ЖКТ. Стимуляция серотониновых

рецепторов 4 типа (5-НТ₄) инициирует перистальтический рефлекс и ускоряет транзит через ЖКТ. Кроме того, на животных моделях, здоровых добровольцах и пациентах с СРК было идентифицировано снижение висцеральной гиперчувствительности. В 11 РКИ оценивалась эффективность тегасерода при СРК-3, причем 2 из 3-х основных были одобрены FDA США. Систематический обзор и метаанализ этих 11 испытаний были выполнены (Ford et al.). В целом пациенты, получавшие тегасерод, реже имели стойкие симптомы СРК-3 по сравнению с теми, кто получал плацебо (ОР 0,85; 95% ДИ 0,8-0,9). В клинических испытаниях наиболее частым нежелательным явлением была диарея, возникшая у 6% пациентов, получавших тегасерод, по сравнению с 2% у тех, кто получал плацебо. Что касается серьезных побочных явлений, то после одобрения FDA США для лечения СРК-3 у женщин в 2002 г. тегасерод был добровольно снят с рынка через 5 лет из-за опасения по поводу небольшого увеличения нежелательных сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, в 2019 г. после дополнительного анализа большой базы данных клинических испытаний не было выявлено признаков увеличения проаритмического риска или агрегации тромбоцитов в рамках двух новых проведенных исследований. В связи с этим, в 2019 г. тегасерод был снова одобрен для лечения СРК-3 с оговоркой, что он может применяться для лечения женщин моложе 65 лет с СРК-3 с наличием не более 1 кардиоваскулярного фактора риска, которые недостаточно ответили на применение секретогенов.

Рекомендация 19. Для облегчения глобальных симптомов у пациентов с СРК-Д не рекомендуется использовать секвестранты желчных кислот. Условная рекомендация; очень низкое качество доказательств.

Мальабсорбция желчных кислот (МЖК) — это состояние, возникающее вследствие неспособности реабсорбции желчных кислот в терминальном отделе подвздошной кишки. Избыток желчных кислот в толстой кишке подвергается воздействию микробиоты, что приводит к выработке вторичных желчных кислот, которые могут увеличивать секрецию жидкости в толстой кишке, что, в свою очередь, приводит к диарее и может способствовать появлению симптомов у части пациентов с СРК-Д. МЖК может возникать либо вследствие ятрогенной потери дистальной части тонкой кишки, либо вследствие холецистэктомии, либо может быть идиопатической. Тестирование на МЖК — непростая задача. Самый распространенный и информативный тест — это тест на SeHCAT, который, к сожалению, доступен только в некоторых европейских странах. Может также применяться количественный анализ желчных кислот в кале и 2 новых анализа — на содержание фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) и определение уровня С4, что может свидетельствовать о МЖК, ассоциированной с СРК-Д. На основании этих данных в качестве лечения СРК-Д были предложены секвестранты желчных кислот, такие как колестипол и колесевелам. Ограниченные клинические исследования показали, что существует определенное число лиц с СРК-Д и МЖК, у которых применение секвестрантов ЖК будет эффективным. Тем не менее, в отсутствие широко доступного надежного тестирования и контролируемых испытаний секвестрантов желчных кислот у пациентов с СРК-Д их применение остается на усмотрение клинициста.

Рекомендация 20. Для облегчения глобальных симптомов у пациентов с СРК-Д рекомендуется использовать рифаксимин. Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств.

Рифаксимин — неабсорбирующийся антибиотик, одобренный FDA США для лечения пациентов с СРК-Д. Лечение рифаксимином основано на гипотезе о том, что часть пациентов с СРК-Д имеют существенные аномалии кишечного микробиома. Эффективность применения этого препарата подтверждена многочисленными клиническими испытаниями (особенно исследованиями TARGET 1, 2, 3) при лечении избыточного бактериального роста, диареи и вздутия у больных с СРК. Препарат обладает сравнимым с плацебо высоким профилем безопасности, обусловленным низкой абсорбцией, и не дает системных побочных эффектов. Рифаксимин работает только в просвете

кишечника и выводится в основном с калом. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его применении система цитохрома P450 не задействована и любых клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не обнаруживается. Его действие на нормальную кишечную микробиоту ограничивается периодом применения, он не вызывает развития резистентности, в связи с чем эффективен при каждом повторном применении. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. В связи с этим в последнее время рифаксимин (в Украине зарегистрирован под торговым названием Альфа Нормикс) рассматривается и как селективный кишечный антибиотик, и как кишечный эубиотик. В двойном слепом РКИ TARGET 3 было показано, что пациенты с рецидивом СРК-Д, получавшие рифаксимин в суточной дозе 1650 мг (по 550 мг 3 р/день) в течение 14 дней, наряду с достоверным снижением частоты жидких/водянистых испражнений, отмечали существенное уменьшение интенсивности или исчезновение абдоминальной боли, а также улучшение качества жизни по сравнению с плацебо. В недавно закончившемся исследовании А. Lembo и соавт., охватившим 2438 пациентов с СРК, у 1384 (56,8%) отмечался клинический ответ на лечение рифаксимином в отношении абдоминальной боли (уменьшение по сравнению с исходным уровнем на ≥30% в течение ≥2 из первых 4 недель наблюдения после лечения). После первого повторного курса лечения рифаксимином было также отмечено статистически значимое увеличение числа пациентов, у которых уменьшился болевой синдром, по сравнению с плацебо (53,9 против 44,4%; P=0,02). Схожие результаты были получены и после второго повторного курса лечения (52,9 против 44,7% соответственно; P=0,047). В группе пациентов, получавших рифаксимин, также отмечалось достоверно большее число пациентов с ≥ 50-процентным уменьшением абдоминальной боли на протяжении 18 недель наблюдения (47,9 против 35,9%; P=0,004). Был сделан вывод, что рифаксимин является эффективным средством для уменьшения абдоминальной боли у больных с СРК-Д.

Рекомендация 21. Для облегчения глобальных симптомов у женщин с тяжелыми симптомами СРК-Д, которые не поддаются традиционной терапии, рекомендуется использование алосетрона. Условная рекомендация; низкое качество доказательств.

Как уже отмечалось выше, серотонин (5-гидрокситриптамиин; 5-НТ) играет важную роль в модуляции висцеральных ощущений и моторики. Алосетрон является антагонистом 5-НТ₃, а его основным механизмом действия при лечении СРК-Д — замедление кишечного транзита. Два недавних метаанализа подтвердили эффективность алосетрона при СРК-Д. Первый показал относительный риск персистенции симптомов, равный 0,79 (95% ДИ 0,69-0,9), на основании 8 РКИ (190 пациентов), а второй — общее улучшение симптомов с относительным риском 1,58 (95% ДИ 1,42-1,75) на основании 3 РКИ. Профиль безопасности алосетрона вызывает озабоченность с тех пор, как препарат был добровольно отозван с рынка 28 ноября 2000 г. из-за постмаркетинговых сообщений об увеличении частоты возникновения ишемического колита, осложненных запоров (непроходимость или перфорация) и смерти. Тем не менее, последующие анализы безопасности дали объединенный относительный риск любого побочного эффекта, равный 1,16 (95% ДИ 1,08-1,25), при этом запор был наиболее вероятным побочным эффектом с относительным риском 4,55 (95% ДИ 3,3-6,28). После этого алосетрон в июне 2002 года был повторно выведен на рынок для употребления в рамках стратегии оценки и снижения риска (REMS), хотя его применение было ограничено для женщин, которые испытывали хронические (6 месяцев и более) тяжелые симптомы СРК-Д и у которых ранее отсутствовал ответ на традиционные методы лечения.

Рекомендация 22. Для облегчения глобальных симптомов СРК-Д рекомендуется использовать смешанные опиоидные агонисты/антагонисты. Условная рекомендация; умеренное качество доказательств.

Продолжение на стр. 12.

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

Доказательные подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженной кишки

Продолжение. Начало на стр. 8.

Элюксадолин представляет собой смешанный агонист мю- и каппа-опиоидных рецепторов/антагонист дельта-опиоидных рецепторов периферического действия, одобренный для лечения мужчин и женщин с СРК-Д. Рекомендуются дозы составляют 100 мг перорально, хотя некоторым пациентам рекомендуется более низкая доза (75 мг). В двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3 оценивались эффективность и безопасность элюксадолина для взрослых, отвечающих Римским критериям III для СРК-Д. Результаты исследований показали, что элюксадолин улучшает общие симптомы СРК-Д у мужчин и женщин. Рандомизированное проспективное исследование и ретроспективный анализ показали, что элюксадолин также улучшает симптомы у пациентов с СРК-Д, у которых применение лоперамида было неэффективным. Следует напомнить, что в настоящее время лоперамид не рекомендуется как терапия первой линии для лечения симптомов СРК-Д, поскольку он хотя и уменьшает диарею, но не улучшает общие симптомы СРК. Элюксадолин противопоказан некоторым пациентам из-за опасений по поводу панкреатита и дисфункции сфинктера Одди.

Рекомендация 23. Для облегчения глобальных симптомов СРК рекомендуется применение трициклических антидепрессантов. Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) — это класс агентов, обычно называемых нейромодуляторами, которые включают амитриптилин, нортриптилин, имипрамин и дезипрамин. Эти агенты улучшают болезненные состояния, такие как фибромиалгия, хронические головные боли и диабетическая нейропатия. Считается, что ТЦА уменьшают висцеральную и центральную боль, воздействуя на норадреналиновые и дофаминергические рецепторы, что делает их привлекательными для лечения боли в животе, связанной с СРК. ТЦА могут также уменьшить боль в животе благодаря холинолитическому эффекту, а при применении более высоких доз могут замедлять транзит через ЖКТ, тем самым улучшая симптомы диареи у некоторых пациентов. Сосуществующий психологический стресс может также уменьшиться благодаря воздействию на дофаминергические и норадреналиновые рецепторы.

Эффективность и безопасность ТЦА для лечения пациентов с СРК оценивали в 12 РКИ. Пациенты с СРК, получавшие ТЦА, с большей вероятностью отмечали улучшение общих симптомов СРК по сравнению с группой плацебо. Из пациентов, получавших активную терапию, у 42,7% улучшения не наблюдалось, по сравнению с 63,8% тех, кто получал плацебо. Недавний систематический обзор и метаанализ дали оценку 7 РКИ, в которых оценивали влияние антидепрессивной терапии на боль в животе. Антидепрессанты с большей вероятностью улучшили симптомы боли в животе по сравнению с плацебо; однако положительный эффект был обусловлен терапией ТЦА, но не селективными ингибиторами захвата серотонина. Отдельный систематический обзор и метаанализ показали, что ТЦА также улучшают общие симптомы у пациентов с СРК по сравнению с плацебо (относительный риск 1,36; 95% ДИ 1,07-1,71). Профиль безопасности ТЦА показал, что побочные эффекты значительно чаще возникали при приеме ТЦА, чем при приеме плацебо (относительный риск 1,59; 95% ДИ 1,23-2,06). Чаще всего отмечались сонливость и сухость во рту (36 против 15% в группе плацебо), бессонница (24 против 13%), запор (23 против 6%), покраснение кожи (23 против 5%), сердцебиение (9 против 2%) и уменьшение аппетита (8 против 1%) [202]. Таким образом, ТЦА могут улучшить глобальные симптомы

СРК. Пациенты должны начинать лечение ТЦА с низкой дозы (например, 10 мг амитриптилина или 10 мг дезипрамина) с постепенным увеличением дозы для достижения терапевтического облегчения симптомов при минимизации побочных эффектов. Как ни странно, у пациентов с СРК-Д эффект больше реализуется из-за антихолинергических свойств ТЦА, которые могут улучшить симптомы диареи.

Рекомендация 24. Для облегчения глобальных симптомов СРК рекомендуется применять психотерапию, направленную на улучшение кишечных симптомов. Условная рекомендация; очень низкое качество доказательств.

Прогресс в понимании оси «кишечник — мозг — микробиом», а также достижения когнитивных нейронаук и наук о поведенческом вмешательстве показали, что психотерапия эффективна при лечении депрессии, тревоги и хронической боли, в связи с чем может быть адаптирована для лечения основных симптомов СРК, включая боль в животе, нарушения дефекации, и улучшения качества жизни. Психотерапия, направленная на работу кишечника, включая когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и гипнотерапию, снижают тяжесть симптомов СРК за счет воздействия на когнитивные и аффективные состояния, управляемые эмоциональными центрами мозга, такие как боязнь симптомов, сильная боль, смещение внимания/повышенная бдительность, социализация и стрессоустойчивость. Она менее эффективна у пациентов с сопутствующими психическими расстройствами, поэтому таких пациентов следует направлять в отделение психиатрической помощи, не связанной с ЖКТ.

Самые крупные РКИ, касающиеся психотерапии, относятся к КПТ. РКИ по гипнотерапии, хотя и меньше, но показали результаты, аналогичные КПТ. Наконец, недавнее РКИ, посвященное гипнотерапии и терапии диетой с низким содержанием FODMAP, показало эквивалентные результаты.

Рекомендация 25. Для облегчения глобальных симптомов СРК проведение фекальной трансплантации не рекомендуется. Сильная рекомендация; очень низкое качество доказательств.

Несколько линий доказательств подтверждают концепцию, согласно которой изменения в кишечном микробиоме играют роль в возникновении симптомов у пациентов с СРК. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это метод, при котором собственный микробиом толстой кишки человека замещается донорским. ТФМ является наиболее эффективным методом лечения рецидивирующего колита, вызванного *C. difficile*. Успех ТФМ при лечении колита, вызванного *C. difficile*, побудил исследователей определить, может ли ТФМ успешно лечить симптомы СРК. К сожалению, данные, недавно обобщенные в двух систематических обзорах и метаанализе эффективности и безопасности ТФМ при СРК, говорят о том, что доказательства в пользу ТФМ для лечения СРК пока ограничены и имеют очень низкое качество, в связи с чем в настоящее время этот метод пока не может быть рекомендован. Для определения потенциальной роли ТФМ в лечении СРК необходимы большие многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с конечными точками, аналогичными крупным фармацевтическим исследованиям. Кроме того, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какой донор является наиболее эффективным для ТФМ (случайный, универсальный или супердонор; применение свежего или замороженного кала) и какова лучшая техника для ТФМ (введение через назоеюнальный зонд, путем колоноскопии или прием капсул).

В этом клиническом руководстве АКГ мы постарались дать ответы на ключевые диагностические и клинические вопросы, касающиеся СРК. Это первое в истории клиническое руководство по СРК с использованием методики GRADE, позволяющее на основе данных литературы оценить качество доказательств и обосновать каждую рекомендацию. Информация, представленная в данном клиническом руководстве, поможет практикующим врачам и исследователям правильно осуществлять ведение больных с СРК.

Литература

- Lacy B., Pimentel M., Brenner D., Chey W., Keefer L., Millie D., Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterology 2021; 116: 17-44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. N Eng J Med 2017; 376: 2566-78.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology 2016; 150: 1257-61.
- Ford A., Moayyedi P., Lacy B. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterology 2014; 109 (Suppl 1): S2-26.
- Lacy B., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-407.
- Palsson O., Whitehead W., Tornblom H. et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada and United Kingdom. Gastroenterology 2020; 158: 1262-73.
- Dean B., Aguilar D., Barghout V. et al. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. Am J Manag Care 2005; 11: S17-26.
- Drossman D., Morris C., Schneck S. et al. International survey of patients with IBS: Symptom features and their severity, health status, treatments, and risk. Taking to achieve clinical benefit. J Clin Gastroenterology 2009; 43 (6): 541-50.
- Lacy B.E., Everhart K.E., Weiser K.T. et al. Medication risk taking behavior in IBS patients. Am J Gastroenterology 2012; 107: 804-9.
- Canavan C., West J., Card T. Review article: The economic impact of the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1023-34.
- Ladabaum U., Boyd E., Zhao W. et al. Diagnosis, comorbidities, and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization. Clin Gastroenterology Hepatology 2012; 10: 37-45.
- Lacy B., Patel H., Guerin A. et al. Variation in care for patients with irritable bowel syndrome in the United States. PLoS One 2016; 11: e0154258.
- Guyatt G., Oxman A., Kunz R. et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336: 995-8.
- Guyatt G., Oxman A., Kunz R. et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. BMJ 2008; 336: 1049-51.
- Rubio-Tapia A., Hill L., Kelly C. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterology 2013; 100: 656-76.
- Irvine A.J., Chey W.D., Ford A.C. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterology 2017; 112: 65-76.
- Cash B.D., Rubenstein J.H., Young P.E. et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. Gastroenterology 2011; 141: 1187-93.
- Shin A., Lembo A. IBS in America: Survey Report. American Gastroenterological Association: Bethesda, MD, 2015.
- Bericik P., Verdue E., Collins S. Is Irritable bowel syndrome a low grade inflammatory bowel disease? Gastroenterology Clin North America 2005; 34: 235-45.
- Cash B., Schoenfeld P., Chey W. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: A systematic review. Am J Gastroenterology 2002; 97: 2812-9.
- Whitehead W.E., Palsson O.S., Feld A.D. et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 137-46.
- Buono J., Mathur K., Averitt A. et al. Economic burden of irritable bowel syndrome with diarrhea: Retrospective analysis of a U.S. commercially insured population. J Manag Care Spec Pharm 2017; 23: 453-60.
- Lacy B., Ayyagari R., Guerin A. et al. Factors associated with more frequent diagnostic tests and procedures in patients with irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterology 2019; 12: 1756284818818326.
- Staudacher H.M., Ralph F.S., Irving P.M. et al. Nutrient intake, diet quality, and diet diversity in IBS and the impact of the low FODMAP diet. J Acad Nutr Diet 2020; 120: 535-47.
- Reynolds A., Mann J., Cummings J. et al. Carbohydrate quality and human health: A series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet 2019; 393: 434-45.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med 2011; 364: 22-32.
- Lembo A., Pimentel M., Rao S. et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterol 2016; 151: 1113-21.
- Fodor A., Pimentel M., Chey W. et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Gut Microbes 2019; 10: 22-33.
- Pimentel M., Cash B., Lembo A. et al. Repeat rifaximin for irritable bowel syndrome: No clinically significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. Dig Dis Sci 2017; 6: 2455-63.
- Schoenfeld P., Pimentel M., Chang L. et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: A pooled analysis of randomised double-blind, placebocontrolled trials. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1161-8.
- Quraishi M., Widlak M., Bhala N. et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46: 479-93.
- Xu D., Chen V., Steiner C. et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterology 2019; 114: 1043-50.

Складність диференційної діагностики уражень кишечника: на що слід звернути увагу?

Патологія кишечника включає великий спектр захворювань різного генезу, що потребують різних підходів до лікування. Однак, незалежно від причини ураження органу, різні захворювання можуть супроводжуватися подібною клінічною картиною, що зумовлює певні складнощі у встановленні правильного діагнозу. Як результат, збільшується час від появи симптомів до встановлення діагнозу та призначення коректного лікування. Захворювання кишечника суттєво знижують якість життя пацієнтів. Ретельне обстеження пацієнта зі скаргами з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) дозволяє своєчасно виявити патологію, призначити адекватне лікування та зберегти ресурси пацієнта.

У рамках фахової школи «Хронічні захворювання печінки, ентеропатії та інша супутня патологія», яка відбулася 16-17 червня, про проблеми та перспективи патології тонкої кишки розповіла завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології Національного медичного університету післядипломної освіти ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олена Юрївна Губська.



О.Ю. Губська

При яких клінічних ознаках слід запідозрити патологію кишечника у пацієнта?

— Основним клінічним проявом патології кишечника є порушення дефекації, зокрема, найчастіше зустрічається хронічний діарейний синдром. У більшості випадків при діарей домішки крові у випорожненнях відсутні, за виключенням запальних захворювань кишечника (ЗЗК), онкологічного процесу чи інших тяжких уражень органу, для яких характерна наявність крові у випорожненнях. Також у пацієнтів виявляють різноманітні прояви так званої кишкової диспепсії та мальабсорбції. При цьому відсутні макроскопічні зміни слизової оболонки кишечника, проте наявні мікроскопічні/гістологічні зміни, що обґрунтовує необхідність виконання біопсії з подальшим якісним морфологічним аналізом.

Які захворювання слід запідозрити у пацієнта при наявності наведеної вище симптоматики?

— Насамперед слід проаналізувати функціональні розлади кишечника, які супроводжуються хронічною діареєю. Симптоматична кишкова диспепсія може виникати при синдромі подразненого кишечника з переважанням діареї (СПК-Д), зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, синдромі надмірного бактеріального росту, мальабсорбції вуглеводів та жовчних кислот. До органічних хвороб, які мають схожу симптоматику, належать ЗЗК та целиакія.

Чи є відмінності між клінічними проявами ентериту та коліту?

— Патогенетичні механізми виникнення ентериту та коліту призводять до майже однакових клінічних проявів та скарг. На жаль, часто пацієнти самостійно намагаються знайти причину болю чи дискомфорту в животі, звертаючись до недостовірних джерел інформації в інтернеті. Наприклад, на різних сайтах зустрічаються статті, в яких локалізацію болю в тій чи іншій ділянці живота пов'язують з ураженням конкретного органу. Однак у дійсності все набагато складніше. Тому лікарям важливо налагоджувати довірливі відносини з пацієнтом, щоб у нього не було мотивів самостійно шукати причини своїх симптомів у сумнівних джерелах.

Що таке мікроскопічний ентерит (МЕ)? Як його запідозрити та діагностувати?

— Згідно з визначенням Бухарестського консенсусу з мікроскопічного ентериту, МЕ — це запалення тонкої кишки, яке викликає появу симптомів з боку ШКТ та розвиток дефіциту нутрієнтів і мікроелементів (K. Rostami et al., 2015). При МЕ в ході ендоскопічного обстеження макроскопічні ураження слизової оболонки не виявляються, однак можуть бути присутні мікроскопічні або субмікроскопічні зміни, зокрема на ворсинках епітелію та з боку ентероцитів. Тому при верхній та нижній ендоскопії травного каналу необхідно виконувати біопсію з наступним морфологічним дослідженням.

Причинами МЕ можуть бути непереносимість глютену, целиакія, інфекції (у тому числі *H. pylori*), прийом деяких медикаментів, інші системні запальні захворювання тощо. Клінічні прояви МЕ подібні до інших станів,

при яких уражується кишечник, та не залежать від етіологічних факторів захворювання. Як правило, патологія характеризується абдомінальним дискомфортом, здуттям, стеатореєю, хронічною діареєю (інколи запором), системними позакишковими проявами (сонливістю, загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю).

Враховуючи мультифакторність патології, у діагностиці МЕ важливе значення має детальний збір анамнезу з урахуванням можливих причин захворювання. Серед додаткових методів обстеження обов'язково повинна бути множинна біопсія. Також застосовуються специфічні імунологічні тести на целиакію, харчову алергію/непереносимість.

Що таке мікроскопічний коліт (МК)?

— Виділяють власне МК та еозинофільний коліт. МК — це узагальнене поняття, що включає 2 клінічних варіанти хвороби — колагенозний та лімфоцитарний коліт із рецидивуючим перебігом. МК характеризується клінічною тріадою симптомів: хронічна або інтермітуюча водяниста діарея без домішків крові, відсутність макроскопічних змін слизової оболонки товстої кишки при колоноскопії, наявність певних гістологічних характеристик, притаманних для кожної конкретної форми МК (лімфоцитарний/колагенозний/некласифікований).

МК — це патологія, яка частіше зустрічається в осіб похилого віку. З віком ризик розвитку МК зростає, особливо у жінок, а також у курців. Механізм розвитку діареї при МК до кінця не зрозумілий, однак обговорюється роль різних механізмів із секреторним, осмотичним та запальним компонентом, як і при МЕ. Клінічні прояви МК дуже схожі з симптомами СПК-Д, тому при підозрі на МК необхідно виконати колоноскопію з біопсією. Також потрібно пам'ятати про еозинофільний коліт, який є окремим представником мікроскопічних уражень кишечника, але не належить до МК та який треба запідозрити у пацієнтів з алергією та харчовою алергією в анамнезі, реакціями несприйняття їжі та при невизначених станах.

Чи існує зв'язок між МК та целиакією?

— Так. За даними M. Stewart та співавт. (2011), між МК та целиакією існує тісний зв'язок, і наявність одразу обох патологічних станів у 50 разів вища, ніж у загальній популяції. Саме тому пацієнти з целиакією, які не піддаються лікуванню безглютеновою дієтою, повинні бути обстежені на МК, а хворі з МК, які не відповідають на терапію, — на целиакію.

З якими захворюваннями слід проводити диференційну діагностику МК?

— Насамперед із СПК. Проте це є складним завданням для лікаря. У дослідженні M. Stewart та співавт. (2007) 56% хворих із МК відповідали Римським критеріям СПК. Тобто симптоми МК дуже нагадують СПК. У пацієнтів із СПК-Д більш виразними є симптоми абдомінального болю, здуття, відчуття переповнення у животі, слабкість. Втрату маси тіла частіше реєструють у пацієнтів із МК. Нічна дефекація при МК та СПК-Д зустрічаються майже з однаковою частотою (Olesen et al., 2004; Slipper et al.,

2010; Hammer et al., 2004; Whutehead et al., 2006; Varma et al., 2001). Подібність симптомів зумовлена схожими імунними реакціями слизової оболонки кишечника при МК та СПК-Д. При порівнянні імунного стану кишечника СПК займає проміжне місце між МК та здоровим контролем і характеризується збільшенням кількості Т-лімфоцитів, тучних клітин (C. Cremon et al., 2011).

МК також потрібно диференціювати з медикаментозно-індукованими та асоційованими з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) ентеропатіями, колітом. Діарея може бути побічним ефектом прийому багатьох лікарських засобів, проте чіткий зв'язок доведений лише для деяких з них (акарбози, НПЗП, ацетилсаліцилової кислоти в дозі 300 мг/добу, ранітидину, омепразолу, ланзопразолу, тиклопідину). У деяких дослідженнях доведений зв'язок МК із застосуванням інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Наразі продовжуються дослідження щодо вивчення зв'язку розвитку діареї з прийомом статинів, бета-блокаторів, біфосфонатів. Тому лікарям важливо ретельно збирати анамнез і враховувати можливу асоціацію діареї з прийомом лікарських засобів.

Що мають на увазі під еозинофільними гастроінтестинальними розладами (ЕГІР)?

— ЕГІР об'єднують кілька нозологій, залежно від локалізації ураження: первинний еозинофільний езофагіт, первинний еозинофільний гастроентерит, первинний еозинофільний коліт, алергічний проктоколіт у новонароджених. Сьогодні доступні клінічні настанови щодо ведення пацієнтів із еозинофільним езофагітом, але не еозинофільним гастроентеритом та еозинофільним колітом. Для встановлення діагнозу еозинофільного гастроентериту необхідно виявлення еозинофільної інфільтрації >20 клітин за відсутності інших причин еозінофілії.

Еозинофільний коліт — це рідкісне первинне еозинофільне гастроінтестинальне захворювання, яке характеризується наявністю еозинофільного запалення стінки кишечника за відсутності доказів на користь конкретних причин еозінофілії (паразитарних інфекцій, лікарських взаємодій, злоякісних новоутворень тощо).

Еозинофільні гастроінтестинальні захворювання характеризуються трьома ознаками: периферичною еозінофілією (5-35%), сегментарною еозинофільною інфільтрацією ШКТ, наявністю функціональних розладів травного каналу. Еозинофільний коліт проявляється діареєю (з/без домішків крові), ознаками мальабсорбції, втратою маси тіла. В анамнезі таких хворих можуть бути ознаки алергії/атопії. Патологію потрібно диференціювати з паразитарним колітом, еозинофільним гастроентеритом, гіпереозинофільним синдромом, ЗЗК, медикаментозно-індукованим колітом, гострим радіаційним колітом.

Таким чином, проблема діагностики уражень кишечника (ентериту, ентеропатії та коліту) зумовлена подібністю клінічних проявів різних нозологічних форм. Кишкова диспепсія потребує глибокої диференційної діагностики з проведенням гістологічної оцінки згідно із сучасними вимогами до ендоскопічних/морфологічних та специфічних досліджень, що проявляють етіологію або патогенетичні особливості перебігу захворювання у кожного конкретного пацієнта. У ході діагностичного пошуку лікарям важливо знати, що існує дуже багато причин ураження кишечника, однак усі вони супроводжуються подібною симптоматикою.

Підготувала Ілона Цюпа



Потенціал L-орнітину-L-аспартату у лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки

Засоби, здатні знижувати циркуляцію аміаку в крові, успішно застосовуються для лікування печінкової енцефалопатії на тлі гострої печінкової недостатності та цирозу протягом кількох десятиріч. До таких агентів належить L-орнітину-L-аспартат (LOLA*) – поєднання двох ендogenous амінокислот. Про корисні ефекти LOLA повідомлялося за результатами більш ніж 20 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, більшість із яких була опублікована в рецензованих біомедичних журналах (R.F. Butterworth et al., 2019). Незважаючи на накопичені дані, до кінця не зрозуміло, чи можна використовувати LOLA при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). НАЖХП і прогресуюча форма неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) сьогодні є найпоширенішими хронічними захворюваннями печінки у світі, від яких страждає близько чверті світового населення. Наслідками НАСГ можуть бути розвиток термінальних стадій хвороби печінки, серцево-судинних захворювань та смерть. Фармакологічні методи лікування НАЖХП на сьогодні не затверджені, тому основним напрямом ведення таких пацієнтів залишається кардинальна зміна способу життя та харчування. Вивчення властивостей і користі різних фармакологічних агентів при НАЖХП є перспективним напрямом досліджень. Цей огляд стосується вивчення потенціалу LOLA при НАЖХП як засобу, який покращує стан печінки за рахунок зниження концентрації аміаку та володіє антиоксидантними властивостями (A. Canbay, J.-P. Sowa, 2019).

НАЖХП: визначення, причини та поширеність

НАЖХП об'єднує стани, при яких стеатоз печінки не пов'язаний зі значним вживанням алкоголю (≥ 20 г на добу для жінок; ≥ 30 г на добу для чоловіків) [1]. Неалкогольна жирова печінка представляє собою звичайне накопичення жиру в органі у вигляді крапель ліпідів у гепатоцитах з проявами НАСГ – прогресуючої форми захворювання з часточковим запаленням і балонною дегенерацією гепатоцитів. НАЖХП та НАСГ сьогодні визнані печінковими проявами метаболічного синдрому, а також наслідками висококалорійної дієти, недостатньої фізичної активності і, як результат, депонування жирової тканини. Факторами ризику розвитку НАЖХП є ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба та дисліпідемія з/без підвищеного рівня печінкових ферментів. Можливі й інші причини виникнення стеатозу печінки, такі як HCV-інфекція, медикаментозні та генетичні причини (целиакія, хвороба Вільсона – Коновалова, дефіцит ліпази лізосомальної кислоти), які необхідно виключити при встановленні діагнозу. Однак беручи до уваги те, що поширеність НАЖХП у усьому світі зросла приблизно до 25% на тлі пандемії ожиріння, більшість випадків НАЖХП і НАСГ зумовлені надлишковою масою тіла та ожирінням.

Незважаючи на просту причину виникнення НАЖХП, яка полягає у надмірному накопиченні жирової тканини, що призводить до порушення вивільнення жирних кислот та адипокінів, власне патофізіологія НАЖХП обумовлена складними механізмами. Надмірне надходження тригліцеридів та глюкози призводить до посилення ліпогенезу *de novo* та порушення синтезу частинок ліпопротеїну. Оксидативний стрес та ураження ендоплазматичного ретикулуму через зниження мітохондріального окислення жирних кислот та підвищене пероксисомальне окислення жирних кислот призводить до пошкодження клітин, загибелі гепатоцитів та, згодом, запалення. Ураження печінки внаслідок цих процесів відображено у теорії кількох паралельних ударів, у якій обґрунтований вплив різних факторів на прогресування НАЖХП у НАСГ. Сукупність даних говорить про те, що НАЖХП не «стоїть поруч» з метаболічним синдромом, а є причиною прогресування інсулінорезистентності та несприятливих серцево-судинних наслідків. Зокрема, підвищений ліпогенез *de novo* і глюконеогенез у гепатоцитах

внаслідок надлишку ліпідів та глюкози вказують на порушений печінковий обмін як центральний компонент розвитку НАЖХП. Печінка є основним метаболічним органом, відповідальним за метаболізм ліпідів та глюкози. Його функціонування є дуже важливим, оскільки печінка відповідає за розподіл транспортних білків, поживних речовин та енергозабезпечення всього організму. У цьому сенсі НАЖХП можна вважати системним захворюванням з численними взаємодіями з іншими органами.

Сучасні консервативні та фармакологічні методи лікування НАЖХП

Основною причиною НАЖХП є надлишкове накопичення ліпідів у гепатоцитах. Однак точні механізми розвитку та прогресування НАЖХП у НАСГ не до кінця зрозумілі й пов'язані зі складною взаємодією метаболічних процесів (як описано вище). Сьогодні головною рекомендацією таким пацієнтам є зменшення надлишкової маси тіла, що, у свою чергу, позитивно вплине на всі супутні захворювання, в тому числі й резистентність до інсуліну.

Помітний вплив на НАЖХП може бути досягнутий лише за рахунок зниження маси тіла приблизно на 10% від початкової, що передбачає кардинальну зміну способу життя. Варто сказати, що багато пацієнтів не досягають цієї мети або не можуть утримати масу тіла на тому ж рівні. Усунути надлишок жирової тканини також можна за допомогою баріатричного оперативного втручання, що у більшості випадків є ефективним, але ризикованим. До сьогодні не схвалено жодного фармакологічного методу лікування, який був би спрямований саме на НАЖХП. Проте є декілька перспективних препаратів, які перебувають на стадії клінічних досліджень. Детально з методами лікування НАЖХП можна ознайомитися у клінічних рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), діабету (EASD) та ожиріння (EASO). Однією з причин відсутності ефективної фармакотерапії при НАЖХП є надзвичайна складність цього захворювання, викликана численними взаємодіями факторами.

Існує багато перспективних цілей фармакотерапії, як-то інсулінорезистентність печінки й інших органів; вивчення системних факторів, що впливають на печінку.

Обґрунтування введення LOLA як можливого варіанту лікування НАЖХП

Функціональною одиницею печінки є гепатоцит, відповідальний за обмін амінокислот, їх катаболізм та детоксикацію аміаку. LOLA складається з двох ендogenous амінокислот – L-орнітину й L-аспартату. На сьогодні доступні препарати LOLA для перорального та парентерального застосування. LOLA (молекулярна формула $C_9H_{19}N_3O_6$) є безбарвним кристалічним порошком, який добре розчиняється у воді. При пероральному застосуванні LOLA швидко розпадається на L-орнітин та L-аспартат у верхніх відділах кишечника. LOLA не виділяється як такий, але сечовина, його основний продукт, виводиться із сечею (G. Kircheis et al., 2019).

Метаболізм азоту в м'язах та інших периферичних тканинах призводить до утворення аміаку, який через цикл сечовини в печінці перетворюється і виводиться у вигляді сечі. Порушення функції печінки призводять до підвищення концентрації аміаку. Через знижену активність циклу сечовини при гострій, загостренні хронічної та хронічній фазах печінкової недостатності накопичується аміак. Висока

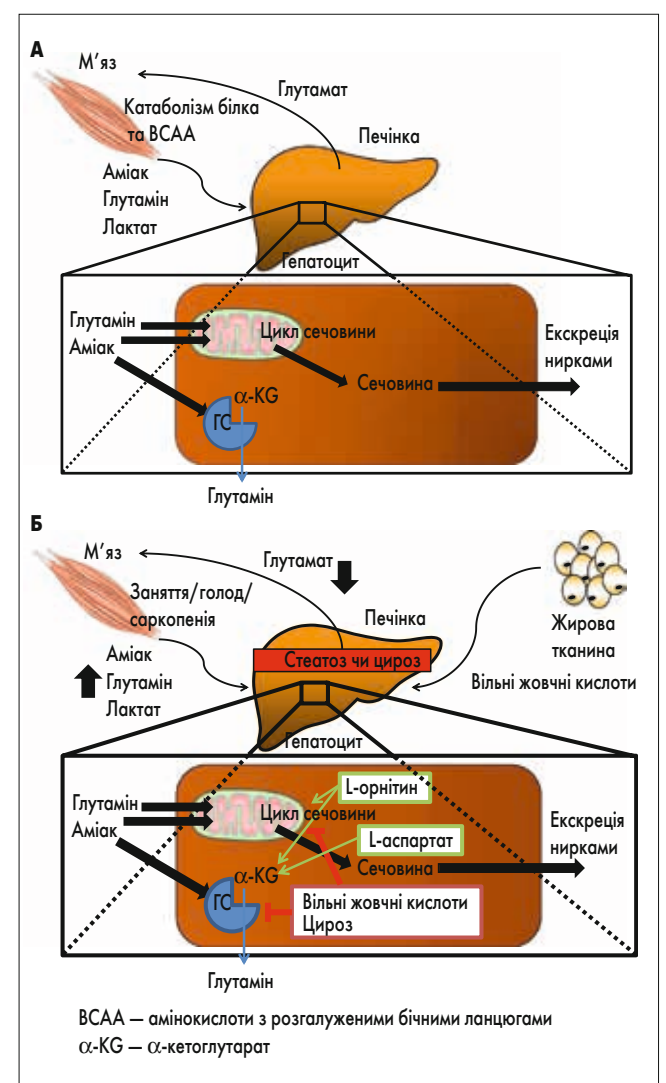


Рис. Вироблення та детоксикація аміаку як можлива ціль LOLA для лікування НАЖХП.

А – детоксикація аміаку в нормі: аміак (NH_3) – побічний продукт, який утворюється внаслідок катаболізму білка та амінокислот із розгалуженими бічними ланцюгами (BCAA) і транспортується у вигляді амонію (NH_4^+). Детоксикація NH_4^+ у печінці реалізується через цикл сечовини, частина якого відбувається всередині мітохондрій, або за допомогою ферменту ГС. Для цих реакцій потрібні глутамін та α -кетоглутарат, отриманий із BCAA або малату. **Б** – передбачуваний вплив стеатозу або цирозу на детоксикацію аміаку (червоний) та ймовірний механізм LOLA (зелений).

При цирозі знижується продуктивність циклу сечовини, кількість глутаміну, виснажуються запаси α -кетоглутарату, що призводить до накопичення NH_4^+ і викликає токсичний ефект, зокрема печінкову енцефалопатію. Вплив LOLA ґрунтується на активації циклу сечовини через L-орнітин та його похідний L-глутамат. L-орнітин, L-аспартат можуть поповнювати резерви α -кетоглутарату. Крім того, L-орнітин має антиоксидантні властивості за рахунок відновлення глутатіону та оксиду азоту – похідного L-аспартату, що супроводжується покращенням мікроциркуляції в печінці.

* L-орнітин-L-аспартат (LOLA) – препарат Геп-Мерц (виробник – компанія Merz Pharma GmbH, Німеччина, уповноважений представник – ТОВ «АСІНО Україна»).

концентрація аміаку в сироватці крові може стати причиною печінкової енцефалопатії (ПЕ), апоптозу гепатоцитів, запалення, порушення функцій печінки та смерті. Рівень смертності при цій патології досить високий.

LOLA застосовується у пацієнтів із ЦП для зменшення проявів незначної ПЕ за рахунок підсилення виведення аміаку ще функціонуючими гепатоцитами. Передбачається, що LOLA впливає на виведення аміаку, з одного боку, за рахунок посиленого синтезу сечовини, з іншого — шляхом посиленого синтезу глутаміну за допомогою ферменту ГС. Крім того, LOLA-похідний глутамат також може бути перетворений на глутатіон, який є важливим антиоксидантом для гепатоцитів. Окрім прямого впливу LOLA на печінку (посилене виведення аміаку та збільшення резерву антиоксидантів), можна виділити непрямий вплив LOLA — часткове усунення саркопенії, утворення оксиду азоту (NO) з L-аргініну і як результат — поліпшення мікроциркуляції у печінці. Дані про прямий та непрямий вплив LOLA отримані в доклінічних та невеликих клінічних дослідженнях (рис.).

Аміак як можливий травмівний фактор печінки при НАЖХП

Крім вже підтверджених даних щодо підвищення рівня циркулюючого аміаку при ЦП та гострій печінковій недостатності, Т. Ermolova та співавт. (2018) проведено одне клінічне дослідження, в ході якого вивчали вміст аміаку в печінці та прояви ПЕ при хронічних захворюваннях печінки, у тому числі при НАЖХП. Враховуючи ключову роль печінки у виведенні зайвого аміаку з організму, не дивно, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки має місце гіперамоніємія та накопичення аміаку в печінці. Це спостерігається і у пацієнтів, і у піддослідних тварин із НАЖХП або НАСГ у дослідженні V. Gutierrez-de-Juan та співавт. (2017). При гістологічному дослідженні тканини печінки на вміст аміаку виявлена кореляція між тяжкістю захворювання та концентрацією аміаку, яка є значно вищою при НАСГ. Ці дані означають, що при НАЖХП і, зокрема, прогресуючому НАСГ, аміак накопичується в печінці. Функціональним фоном цього стану може бути зменшена експресія ферментів циклу сечовини через накопичення жирних кислот. Ще одним можливим механізмом може бути зменшення потоку аміаку через ГС до 50%, що було продемонстровано на зразках біопсії печінки пацієнтів із гістологічно доведеним стеатозом та підвищеним рівнем сироваткових трансаміназ. Таким чином, аміак був запропонований як можлива ціль для лікування НАЖХП.

Ефективність LOLA на доклінічних моделях та дослідження НАЖХП

До сьогодні більшість досліджень щодо вивчення ефективності LOLA стосувалися цирозу печінки. Однак є кілька доклінічних досліджень, які вказують на можливий вплив LOLA на НАЖХП. Результати 2 досліджень А. Kumaг та співавт. (2017) у мишей із ЦП та ПЕ показали, що зниження рівня аміаку покращило перебіг саркопенії у тварин шляхом стабілізації метаболізму амінокислот. За даними С. Rose та співавт. (1998), лікування LOLA призвело до значного підвищення рівня глутаміну в плазмі, що, ймовірно, є похідним L-орнітину, отриманого під дією ГС. У доклінічних дослідженнях Z. Lin та співавт. (2014) і С. Sellmann та співавт. (2015) глутамін показав захисні властивості при НАЖХП і НАСГ за рахунок зниження оксидативного стресу. Непрямі дані свідчать про те, що LOLA допоміг зменшити ушкодження печінки при НАЖХП шляхом зниження рівня аміаку та оксидативного стресу.

Більш прямі докази можливого використання LOLA як препарату для лікування НАЖХП отримані у ранніх клінічних дослідженнях. Вже більше 20 років LOLA допомагає знижувати рівень аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази (АЛТ) та γ-глутамілтрансферази у сироватці крові до 70% при хронічних захворюваннях печінки. Цей ефект є дозозалежним та більш вираженим у пацієнтів із жировою інфільтрацією печінки, ніж у пацієнтів із ЦП.

Л. Tian та співавт. (2013) провели багатоцентрове відкрите багатодозове рандомізоване контрольоване дослідження за участю 72 пацієнтів, метою якого було оцінити ефективність перорального застосування LOLA протягом 12 тижнів. Результати лікування показали дозозалежний ефект щодо зниження рівня АЛТ і тригліцеридів. За даними комп'ютерної томографії, після лікування LOLA значно покращився показник співвідношення розмірів печінки та селезінки. Однак лише зміни рівня трансаміназ у сироватці крові недостатньо для визначення ступеня ураження печінки, особливо при НАЖХП. Необхідне проведення подальших досліджень з використанням більш надійних маркерів для оцінки можливостей LOLA при лікуванні НАЖХП. У дослідженні Т. Ermolova та співавт. (2018) за участю 78 пацієнтів із НАСГ було показано, що при наявності легкої форми фіброзу, виявленого за допомогою транзиторної еластографії, LOLA покращує мікроциркуляцію в печінці. Виявлено, що LOLA зменшує ураження печінки у пацієнтів із НАЖХП. Ці висновки обмежені використанням сироваткових трансаміназ як основного критерію оцінки результатів, який не є надійним маркером у випадку НАЖХП або НАСГ.

Висновки

Усі захворювання печінки більшою чи меншою мірою призводять до виникнення печінкової недостатності, проявами якої є підвищення концентрації аміаку та розвиток ПЕ. На сьогодні накопичені дані щодо гепатопротекторних властивостей LOLA, які можуть бути спрямовані на лікування пацієнтів із НАЖХП. Зокрема, корисними ефектами LOLA є підвищення виведення аміаку, збільшення вмісту антиоксидантів і зменшення перекисного окиснення ліпідів завдяки глутаміну та глутатіону, покращення мікроциркуляції у печінці завдяки L-аргінін-похідному NO. Таким чином, незаперечні докази позитивного впливу LOLA на печінку обґрунтовують доцільність подальшого глибокого вивчення цієї сполуки у клінічних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами А. Canbay, J.-P. Sowa.
L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach
for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease.
Drugs. 2019; 79 (Suppl 1): S39-S44.

Підготувала **Ольга Мигалатюк**

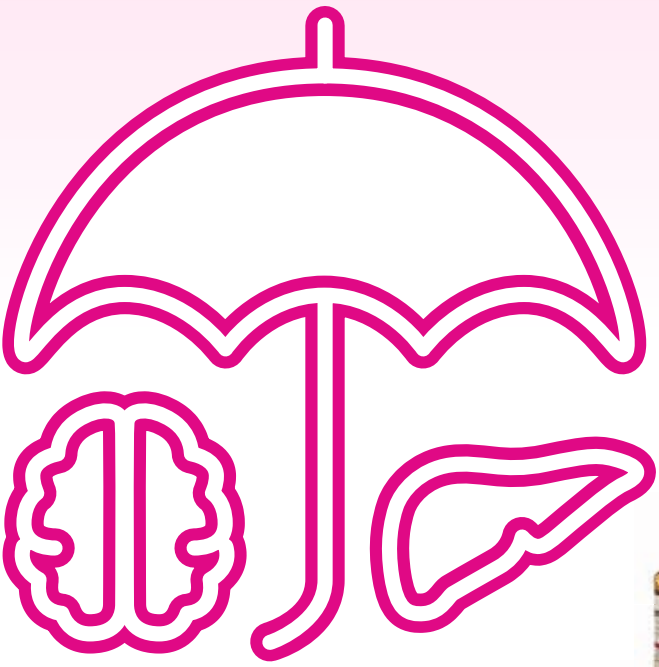
UA-NEME-PUB-102021-009



Гепат-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1, 4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки^{1, 4}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспарат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009, 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008, 3. De Bandt J.P., Synobro L.A., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008, 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно Бурков С.Г. и соавт., 2010

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. Склад: амп: 10 мл концентрату містять L-орнітин-L-аспарату 5 г; саше: 1 пакет містить L-орнітин-L-аспарату 3,00 г. Фармакологічна група: Гепатотропні препарати. Код АТС А 05В А 06. **Показання для застосування:** амп: симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) і симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози.** **Амп:** застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепат-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній

кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепат-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амоніа — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амоні окислювачу орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється внаслідок венозних гепатоцитів, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоамід трансфер ази та карбоамід фосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навколо венозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та карбоксилати містяться унаслідок венозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20% порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патологічно не тільки не токсична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують

синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амоні окислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепат-Мерц, звичайно, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну ну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** амп: за рецептом; саше: без рецепта. РП.МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко, Край/ Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.

UA-NEME-IM-092021-003

ТОВ «АСІНО Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



«Гастротандем 2021»: міждисциплінарний підхід до актуальних питань гастроентерології

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) значною мірою коморбідні та часто супроводжуються супутньою патологією. Тому в цих випадках їх діагностика та лікування повинні базуватися на міждисциплінарному підході із залученням фахівців декількох спеціальностей. Саме такий підхід був детально розглянутий під час науково-практичної конференції «Гастротандем 2021. На стику дисциплін», яка проходила з 30 червня по 2 липня 2021 року в Одесі. Захід відбувся за підтримки Міжнародної асоціації медицини та Одеського відділення Української гастроентерологічної асоціації. На конференції найкращими фахівцями нашої країни були представлені доповіді про фактори ризику, причини, вікові особливості, діагностику та лікування захворювань ШКТ. Формат заходу включав лекції, практичні обговорення, командні розбори складних клінічних випадків, дискусії за участю провідних експертів з міждисциплінарних питань та майстер-класи.



Першим доповідь на тему «Лактазна недостатність: стара проблема — сучасні підходи вирішення» представив керівник відділення проблем харчування і соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, дійсний член Європейської асоціації дитячих гастроентерологів, гематологів і нутриціологів (ESPGHAN), доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін:

— Лактоза — дисахарид, який є одним з найважливіших нутрієнтів для дітей раннього віку, адже в цей період він задовольняє близько 40–45% добової потреби енергії. Вміст лактози в грудному молоці становить приблизно 80–85% від усіх вуглеводів. Вона поліпшує всмоктування кальцію та чинить захисну дію на слизову оболонку кишечнику. Коли лактоза розщеплюється мікрофлорою товстої кишки, утворюється молочна кислота, яка пригнічує ріст патогенних бактерій, гнильної та газотвірної флори, діє як пребіотик.

У тонкій кишці за допомогою лактази лактоза розщеплюється на глюкозу та галактозу. Це єдиний фермент в організмі, наділений цією функцією. Лактаза розташована на апікальній поверхні щіткової облямівки ентероцитів і фіксована на їх клітинній мембрані С-термінальним кінцем. Лактазна активність з'являється в перші 3 місяці гестації. З 17 по 25 тижень внутрішньоутробного розвитку найбільше її виділяється в порожній кишці, а потім її рівні у дистальному та проксимальному відділах кишечнику вирівнюються. В останні тижні гестації спостерігається швидке наростання активності лактази, що перевищують ці рівні у дорослих (R.G. Barr, 2004). При введенні прикорму та переході на дорослий тип харчування активність лактази зменшується з одночасним підвищенням активності сахаридози та мальтази. Її активність у дорослих становить лише 5–10% від початкового рівня.

Лактазна недостатність (ЛН) — це вроджений або набутий стан, який характеризується зниженням активності лактази. Її поширеність у дорослих досить різна у різних країнах: в Україні — 16–18%, у Швеції, Данії — 3%, Франції — 42%. За ступенем вираженості ЛН буває частковою (гіполактазія) або повною (алактазія), за походженням — первинною (вроджене зниження активності лактази при морфологічно збережених ентероцитах) та вторинною (пов'язана з ураженням ентероцитів). Первинна ЛН буває вродженою (генетично зумовленою, сімейною), транзиторною (у недоношених та незрілих до народження дітей), дорослого типу (конституційною).

При вродженому варіанті ЛН нестримна діарея з'являється вже в перші години та дні життя, супроводжується дегідратацією та зниженням маси тіла. У калі виявляють велику кількість лактози. При переведенні дитини на безлактозну дієту діарея припиняється. Активність лактази у біоптатах слизової оболонки тонкої кишки відсутня або мінімальна, кількість дисахаридів не змінена. Такий варіант ЛН зустрічається вкрай рідко.

Вторинна ЛН спричинена недоношеністю, морфофункціональною незрілістю, постгіпоксичною енцефалопатією, кишковими інфекціями та паразитарними захворюваннями, алергічними ентеропатіями, атрофічними змінами слизової оболонки кишки, запальними процесами, синдромом тонкої кишки, токсичними та лікарськими ураженнями.

До симптомів ЛН належать здуття живота, біль, який проявляється як кольки, рідкі випорожнення, іноді пінисті, із зеленим відтінком, недостатній приріст маси тіла, неспокій біля грудей матері. Нехарактерні симптоми: шкірні висипання, домішки крові у калі.

Діагноз встановлюється клінічно. Іноді проводять дослідження калу на вуглеводи (цей тест неспецифічний та малоінформативний), дихальний водневий тест (трудомісткий та малодоступний), біопсію слизової (інвазивний і не рекомендований до рутинного використання).

Дитина з ЛН може знаходитися на грудному вигодовуванні, яке має супроводжуватися ферментотерапією препаратами, що містять лактазу. Ці препарати допомагають розщеплювати лактозу, не впливаючи на інші властивості грудного молока. Мати дитини при цьому не потребує якоїсь особливої дієти, адже харчування не впливає на кількість лактози в грудному молоці, а суворі дієти негативно впливають на лактацію та грудне вигодовування.

Критерії ефективної терапії: нормалізація випорожнень, зменшення та зникнення метеоризму, болю, поліпшення показників фізичного та моторного розвитку, зниження і нормалізація екскреції вуглеводів із калом.



Член асоціації нутриціологів та коучів по здоров'ю, нутриціолог, детокс-коуч Наталя Миколаївна Краснопольська провела майстер-клас на тему «Функціональне харчування як важлива складова здорового способу життя»:

— Функціональне харчування передбачає вживання продуктів, які покращують функціонування систем організму та здоров'я в цілому, а також є засобом профілактики тих чи інших захворювань. Такі продукти мають високу нутритивну щільність, створюють умови для повноцінного засвоєння поживних речовин (макро- та мікронутрієнтів), сприяють життєдіяльності здорової мікрофлори, мають оптимальний індекс насичення. Функціональне харчування враховує індивідуальні особливості та потреби людського організму, максимально містить сезонні, цільні, хімічно та біологічно чисті продукти.

Протягом останнього десятиріччя в усьому світі спостерігається збільшення кількості людей з порушеннями нутритивного статусу. Причина криється у незбалансованому раціоні, недотриманні режиму харчування, збільшенні кількості вуглеводів та зменшенні вмісту клітковини, тривалому зберіганні продуктів із застосуванням для цього хімічних сполук.

У функціональному харчуванні провідною є концепція нутритивної щільності, яка враховує вміст в конкретному продукті речовин, необхідних для повноцінного функціонування організму. Високу нутритивну щільність мають салати, зелень, овочі, фрукти, дикий рис, печінка, бобові.

Функціональне харчування повинно створювати умови для повноцінного засвоєння поживних речовин. Воно також передбачає мінімізацію вживання продуктів, які містять консерванти, підсилювачі смаку та інші добавки, які можуть нести потенційну шкоду. Овочі — це основа піраміди функціонального харчування. Вони є пребіотиками, забезпечують організм поживними речовинами, регулюють роботу кишечнику і нормалізують рівень інсуліну. Але щоб отримати весь необхідний комплекс поживних речовин, необхідно додавати у свій раціон також фрукти, хліб, макаронні вироби, рис, картоплю, молочні та кисломолочні продукти, м'ясо, рибу, яйця, бобові, олію, воду. Раціон повинен бути максимально різноманітним за правилом «кольорів веселки». Найкраще вживати сезонну їжу, адже вона містить більше вітамінів, допомагає компенсувати дефіцит мікронутрієнтів та дешева. Оптимально, коли кулінарна обробка проводиться шляхом ферментування, відварювання, тушкування чи приготування на пару, адже це дозволяє зберегти більше корисних речовин. Сезонне співвідношення наступне: влітку 80% продуктів повинні становити сирі овочі

та фрукти, 20% — приготовані, восени та весною ці цифри становлять 50 і 50%, взимку — 20 і 80% відповідно.

Але не лише продукти мають значення у здоровому харчуванні. Не менш важливо добре пережовувати їжу, адже первинна ферментативна обробка відбувається в ротовій порожнині, а неякісне жування може призводити до пошкодження слизової та порушення моторики кишечнику. Також необхідно розробити раціональний режим прийому їжі, і мова не лише про кількість чи конкретний час, але й про умови, в яких людина їсть.



Тему аутоімунних гастритів висвітлював доцент кафедри хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького Ігор Миколайович Тумак:

— За модифікованою міжнародною сіднейською класифікацією (Х'юстон, 1996) розрізняють неатрофічний гастрит, основною причиною якого є *Helicobacter pylori* (HP), атрофічний (аутоімунний) та мультифокальний. До особливих форм належать хімічний, радіаційний, лімфоцитарний, неінфекційний гранулематозний, еозинофільний.

При аутоімунному гастриті (АІГ) вражаються парієтальні клітини, які локалізуються в тілі та дні шлунка. Запальний процес призводить до атрофії фундальних залоз аж до повної їх втрати та гіпохлоргідрії. А це, в свою чергу, викликає дефіцит внутрішнього фактора Кастла, зменшення засвоєння вітаміну B₁₂ і розвиток анемії. Наслідками АІГ також можуть бути псевдопілорична, кишкова та панкреатична метаплазія, а також гіпертрофія нейроендокринних клітин.

Важливо відрізнити АІГ від HP-індукованого гастриту. Основні відмінні риси АІГ: вражається лише тіло і дно, наявність гіперплазованих ентерохромафінних клітин, псевдогіпертрофія парієтальних клітин, залучення до процесу фундальних залоз, інфільтрація лімфоцитами глибоких шарів *lamina propria*, високий рівень гастрину-17. При підозрі АІГ визначають наявність антитіл до парієтальних клітин шлунка та антитіла до внутрішнього фактора Кастла. Часто АІГ складно діагностувати, бо спричинена ним гіпохлоргідрія призводить до заселення шлунка уреазопозитивними бактеріями та призводить до хибнопозитивних результатів обстежень на наявність HP.

Поширеність перніціозної анемії як стану, який пов'язаний з АІГ, становить менше 0,1% у загальній популяції та близько 2% серед осіб старше 60 років. Частіше хворіють жінки. Водночас серед загальної кількості пацієнтів частота осіб з антитілами до парієтальних клітин коливається між 7,8–19,5%. АІГ виявлено у 46% пацієнтів із цими антитілами та у 18% без них. Визначення антипарієтальних антитіл, гастрину-17, співвідношення рівнів пепсиногену I та II (ПГ I/ПГ II) є найточнішими тестами для виявлення цього захворювання (M.V. Lenti, 2020).

Сьогодні є дані про взаємозв'язок розвитку АІГ та інших аутоімунних захворювань. Він зустрічається у третини пацієнтів з аутоімунними ураженнями щитоподібної залози та у 6–10% пацієнтів із цукровим діабетом I типу, а також часто є супутнім для вітіліго, хвороби Адісона, міастенії, періоральних аутоімунних уражень шкіри.

Головним клінічним проявом є перніціозна анемія, а до 50% пацієнтів мають мікроцитарну анемію. Також часто присутня дискінетична диспепсія, яку виявляють у майже 60% хворих. Нейроендокринні пухлини шлунка I типу спостерігаються у 11,4% пацієнтів, аденокарциноми — у 9,8%. Гіперпластичні поліпи характерні для 21% осіб з АІГ (S. Teгао, 2019).

Ендоскопічна діагностика базується на даних біопсії. Проте у цього методу є певні обмеження: низька чутливість, низька специфічність, розбіжності оцінки даних лікярями. Однак ендоскопія зі збільшенням та аутофлюоресценцією дають змогу виявити мінімальні зміни. При атрофії втрачається характерний малюнок слизової оболонки: субепітеліальна сітка капілярів, що нагадує стільники, регулярний малюнок збірних венул. Комбінована оцінка ознак поліпшує точність діагностики (Nomura, 2014). І хоча зазвичай вражаються тіло та дно шлунка, певні зміни можуть виявити також в антральному відділі — вогнишева гіперемія, циркулярний малюнок слизової, який візуалізується при хромоскопії з індигокарміном.



Про зміни кишкової мікробіоти при COVID-19 розповів **завідувач кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Сергій Леонідович Наньковський**:

— Згідно з результатами останніх досліджень, зроблено висновок, що мікробіота кишечника впливає на вірулентність COVID-19, а вірус SARS-CoV-2 впливає на мікрофлору кишечника, спричиняючи її дисбіоз. Зокрема, у багатьох роботах обговорюються можливі біологічні, фізіологічні та клінічні наслідки модифікації стану мікробіоти кишечника як проста та допоміжна стратегія зменшення вірулентності COVID-19.

Відомо, що мікроорганізми кишечника здатні впливати на ділянки слизової оболонки, віддалені від нього, за допомогою таких метаболітів, як коротколанцюгові жирні кислоти, які в інших органах здійснюють імунну регуляцію та індукцію імуноглобулінів, а також мають протизапальні ефекти (D. Zhang, 2020). Це вкладається в концепцію існування осі «кишечник — легені», яка є двонаправленою. Так, здорова мікробіота може протидіяти інфекції дихальних шляхів, включаючи вірус грипу А (G. Bradley et al., 2019) та *Streptococcus pneumoniae* (T.J. Schuit et al., 2016), модулюючи функції ефektorних імунних клітин, стимулюючи альвеолярні макрофаги та нейтрофіли через агоністи рецепторів, подібних до нуклеотидів, які зв'язують домени олігомеризації (V. Sencio et al., 2020).

Незважаючи на те, що вірус SARS-CoV-2 частіше розповсюджується через респіраторний тракт, наявність у 10-20% пацієнтів із COVID-19 шлунково-кишкових розладів дозволяє припустити, що ШКТ також може бути потенційним шляхом зараження. У 50% пацієнтів із COVID-19, у яких був негативний результат ПЛР-тесту, було виявлено вірус у калі (J. Korpe et al., 2020).

Розвиток COVID-19 характеризується агресивними запальними реакціями, які є предикторами поліорганної дисфункції, що спостерігається у деяких пацієнтів, а отже, тяжкість захворювання ймовірно пов'язана не тільки з вірусною інфекцією, але й з імунними реакціями людини на неї. Водночас зменшення кількості кількох видів бактерій в осіб із COVID-19 корелювало з підвищенням концентрації TNF-α, CXCL10 та IL-10. А чим більше таких прозапальних цитокінів у крові, тим більш виражений дисбіоз кишечника, незалежно від прийому антибіотиків.

Наявність супутніх захворювань значно збільшує ризик несприятливого перебігу COVID-19 та потребує використання додаткових медикаментів, що також негативно впливає на мікрофлору кишечника та погіршує здатність людини долати вірусні інфекції. Зокрема, використання проносних засобів, інгібіторів протонної помпи (ІПП), метформіну, статинів, антидепресантів та антибіотиків мало найбільший вплив на мікробіоту, адже сприяло утворенню стійких коменсальних штамів та розвитку суперінфекції у пацієнтів із COVID-19.

Застосування пробіотиків у терапії респіраторних інфекцій досліджувалося вже давно. Зокрема, F. Preblasco та співавт. у 2008 р. дійшли висновку, що регулярний та тривалий прийом різних симбіотиків може покращити стан здоров'я за рахунок зменшення частоти та тяжкості ГРВІ у холодну пору року. У метааналізі M. Rondanelli та співавт. (2017) зазначають, що лише при діареї, яка пов'язана з антибіотиками та *Clostridium difficile*, і при інфекціях дихальних шляхів ефекти пробіотиків вважаються обґрунтованими.

Таким чином, активно досліджуються питання запобігання зараженню COVID-19 або хоча б зменшення тяжкості перебігу захворювання, терапії постковідного синдрому за допомогою корекції мікробіоти кишечника. Нові терапевтичні стратегії, спрямовані на маніпуляції з мікрофлорою кишечника, можуть включати застосування про- та пребіотиків, дієтотерапії.



Завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, голова Харківської обласної асоціації дитячих гастроентерологів і нутриціологів України, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Белоусова представила доповідь на тему «Гастродуоденальна патологія у дітей: що з нею робити?»:

— Поширеність патології гастродуоденальної зони у дітей сягає 75%.

Вона буває запального і неzapального характеру. Провідну роль у розвитку патології верхніх відділів ШКТ відіграє бактерія *HP*, яка є причиною гастритів у 50-96% випадків, виразкової хвороби — у 70-100% випадків, карциноми шлунка і В-клітинної лімфоми — у 70-80% випадків. Тому сучасна терапія хелікобактерасоційованої патології передбачає повну її ерадикацію.

Дітям, у яких біль у животі має функціональний характер та відсутні симптоми червоних прапорців, не рекомендується рутинне обстеження на *HP*. Винятком є ситуації,

коли у дитини наявна рефрактерна залізодефіцитна анемія, при виключенні усіх інших причин або якщо хтось із близьких родичів хворів на рак шлунка. Якщо ж біль у животі поєднується з тривожними симптомами, то їх можна трактувати як органічні, тоді обстеження на *HP* необхідно проводити.

При інфікуванні *HP* дітям молодше 12 років рекомендують приймати колоїдний субцитрат вісмуту, амоксицилін або кларитроміцин у поєднанні з ніфурателем, для людей старшого віку до цієї схеми необхідно додати ІПП. Якщо ж гастрит чи виразкова хвороба не асоційовані з *HP*, використовують ІПП, H₂-гістаміноблокатори або фітопрепарати, що нормалізують моторику та знижують запальну реакцію.

Проте в дитячому віці все ж превалює функціональна патологія. Функціональні захворювання ШКТ — група розладів, що характеризуються порушенням взаємодії центральної нервової системи і периферичної ланки, яка забезпечує діяльність органів травлення (N.J. Telly, 2015).

IV Римський консенсус пропонує ділити пацієнтів із функціональною диспепсією (ФД) на 3 групи: із постпрандіальним дистрес-синдромом (симптоми виникають одразу після прийому їжі), із синдромом епігастрального болю (який не залежить від прийому їжі) та з «перехрестом» цих станів (D.A. Drossman, 2016). Варто пам'ятати, що у пацієнтів із ФД не існує єдиної специфічної скарги, у 99% їх більше двох, у 80% — більше п'яти (P.Y. Numan, 2016). Вважається, що ФД, особливо в ранньому дитячому віці, проходить самостійно без застосування будь-яких медикаментів. З іншого боку, існують роботи, які вказують на зв'язок колік у немовлят та розвитку мігрені в подальшому, запору або дисхезії та тривалої вісцеральної гіперчутливості, гастроезофагеального рефлюксу та синдрому функціонального абдомінального болю, синдрому подразненого кишечника.

Науково-практична конференція «Гастротандем 2021» зібрала провідних фахівців з дитячої та дорослої гастроентерології, які поділилися зі слухачами власним досвідом та сучасними рекомендаціями у цій галузі. Учасники конференції мали змогу не лише прослухати лекції, але й взяти участь у майстер-класах, а також отримати відповіді на свої питання в інтерактивному форматі. Проведення заходу такого масштабу має стати гарною традицією для медичної спільноти України.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

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

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

Підпис.....

Здоров'я України

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?



Препарати компанії КРКА користуються довірою лікарів у понад 70 країнах світу⁽¹⁾



Нольпаза® – прийом препарату 1 раз на добу знижує рівень кислотності у шлунку⁽²⁾.

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

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

Реєстраційні свідоцтва:

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

40 мг № UA/7955/01/02 від 21.03.2018;

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

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

2. Інструкція для медичного використання препарату.

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

За детальною інформацією звертайтеся:

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

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

□



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

Н.Б. Губергріц, д. мед. н., професор, багатопрофільна клініка «Інто-Сана», м. Одеса;
О.М. Агібалов, к. мед. н., лікар-гастроентеролог, **А.О. Стешенко**, к. мед. н., завідувач ендоскопічного відділення,
багатопрофільна лікарня «VitaЦентр», м. Запоріжжя

Коморбідний пацієнт із хронічним панкреатитом

*Чаша жовчі була би прісною,
якби у ній не було б хоч краплі гіркоти.*
Цар Соломон

У статті розглянуті патогенетичні механізми виникнення дуоденогастрального рефлюксу (ДГР), дуоденогастроезофагеального рефлюксу (ДГЕР), їх ролі у виникненні жовчного рефлюкс-гастриту, рефлюкс-езофагіту. Принциповими засадами формування жовчного рефлюксу є неспроможність сфінктерного апарату, антродуоденальна дисмоторика, ліквідація природного антирефлюксного бар'єру. Факторами ризику розвитку первинного ДГР вважають дисфункцію жовчного міхура і дуоденальну дисмоторику. Провідним механізмом розвитку ДГР, ДГЕР після холецистектомії є порушення гастродуоденальної моторики та гастродуоденальна гіпертензія. Ці синдроми виникають не тільки після холецистектомії, але і при жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ), інших органічних і функціональних патологічних станах, у тому числі при панкреатичній недостатності. Синдром хронічної дуоденальної гіпертензії («дуоденального демона») проявляється відчуттям важкості в епігастрії, відрижкою, печією, нудотою, блюванням, метеоризмом, порушенням дефекації. Він доповнюється явищами психосоматичної астенизації, зниженням розумової і фізичної працездатності, апатією, похмурою оцінкою життєвих перспектив. Також розглянуто клінічні особливості хологенної діареї, продемонстровано диференційно-діагностичні ознаки діареї при хронічній дуоденальній гіпертензії і синдромі подразненого кишечника (СПК). Наведено також клініко-патогенетичне обґрунтування лікування препаратом колоїдного вісмуту хронічної дуоденальної гіпертензії, котра супроводжується хологенною діареєю. Коротко викладено результати порівняльного аналізу фізико-хімічних і структурних властивостей таблетованих форм препаратів, що містять вісмуту трикалію дідцитрат: оригінального лікарського засобу Де-Нол® (Astellas) і дженерика Улькавіс® (KRKA). Зроблено висновок щодо доцільності включення препарату Улькавіс® у схему лікування пацієнтів із хологенною діареєю.

Наслідки надлишку жовчі у шлунку і стравоходу

ДГР, гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР) у ряді випадків можна вважати фізіологічними, але ДГЕР завжди є патологічним станом [1]. При патологічному ДГР розвивається жовчний рефлюкс-гастрит (гастрит типу С), а при ДГЕР — ще і жовчний рефлюкс-езофагіт [18, 22, 23].

Рефлюкс-гастрит дещо частіше діагностують у чоловіків, ніж у жінок (1,5:1 відповідно). Причому захворювання більш характерне для пацієнтів старше 40 років. У чоловіків 40-60 років частота рефлюкс-гастриту вдвічі та навіть більше разів вища, ніж у жінок того ж віку, а після 60 років ця частота стає схожою в осіб обох статей [48]. Виділяють 3 принципових механізми формування жовчного рефлюксу [1]:

- неспроможність сфінктерного апарату: дуоденальний вміст може вільно досягати шлунка і стравоходу через пілоричний і нижній стравохідний сфінктери;
- антродуоденальна дисмоторика — порушення координації між антральним, пілоричним відділами шлунка і дванадцятипалою кишкою (ДПК), які керують напрямком току дуоденального вмісту;
- ліквідація природного антирефлюксного бар'єру.

Протягом багатьох років ДГР розглядався в рамках хірургічних захворювань як наслідок операцій на шлунку, що супроводжуються резекцією або ушкодженням воротаря (вторинний ДГР). Встановлено, що значно частіше ДГР розвивається у пацієнтів без попереднього хірургічного втручання. У таких випадках він розцінюється як первинний біліарний рефлюкс. Пацієнтам як з первинним, так і з вторинним ДГР у певних ситуаціях (у першу чергу за наявності клінічної симптоматики) потрібно різне лікування [21]. Факторами ризику розвитку первинного ДГР є дисфункція жовчного міхура (ЖМ) і дуоденальна дисмоторика. Вторинний ДГР нерідко розвивається після операцій на шлунку (резекція воротаря, пілоропластика), жовчному міхурі або жовчовивідних шляхах (холецистектомія, біліарна сфінктеротомія). Вторинний ДГР частіше розвивається через недостатність пілоричного жому, яка, у свою чергу, частіше є наслідком анатомічних змін після оперативних втручань (гастректомії, резекції шлунка, гастроентеростомії, ваготомії). Частою причиною ДГР стає дуоденостаз і пов'язана з ним дуоденальна гіпертензія [1, 6]. Це пояснює високу частоту розвитку ДГР і ДГЕР після холецистектомії й при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози (ПЗ).

Патогенез ДГР і ДГЕР після холецистектомії

Через втрату скорочувальної функції ЖМ порушується гастродуоденальна моторика. Справа в тому, що ЖМ виконує роль своєрідного «насоса», при скороченні якого відбувається не тільки викид жовчі в ДПК під час їди, внаслідок чого розвиваються порушення пасажу жовчі у кишечник і розлад травлення. Зміна хімічного складу жовчі й хаотичне її надходження в ДПК порушують перетравлювання і всмоктування жиру та інших речовин ліпідної природи, зменшують бактерицидність дуоденального вмісту, що призводить до мікробного обсіменіння ДПК, ослаблення зростання і функціонування

нормальної кишкової мікрофлори, розладу ентерогепатичної циркуляції й зниження загального пулу жовчних кислот (ЖК).

Під впливом мікрофлори ЖК піддаються передчасній декон'югації, що супроводжується пошкодженням слизової оболонки ДПК, тонкої й товстої кишки з розвитком дуоденіту, рефлюкс-гастриту, ентериту і коліту. Дуоденіт супроводжується дуоденальною дискінезією і, у першу чергу, дуоденальною гіпертензією з посиленням ДГР і закидом вмісту в загальну жовчну протоку і протоку ПЖ [5]. При синдромі надлишкового бактеріального росту (СНБР) у кишці накопичуються продукти життєдіяльності бактерій, починаються гниття і бродіння, внаслідок чого розвиваються метеоризм і дистензійний біль, посилюється ДГР [5].

Традиційно симптомами ДГЕР і ГЕР вважають гіркоту в роті, печію, відрижку [16]. За відчуття гіркого смаку відповідають пов'язані з G-білками рецептори типу T2R, що локалізуються не тільки в ротовій порожнині, а й у верхніх дихальних шляхах, де вони виконують роль бар'єру на шляху поширення інфекційних агентів [16, 24]. І.В. Козлова зі співавторів (2010) провели анкетування 625 хворих, які перенесли холецистектомію [14]. Автори показали, що через 1-3 роки після операції абдомінальний біль відзначався вірогідно частіше, ніж до операції. Гіркота у роті була у 65,1% опитаних, печія — у 58,1%. При цьому про гіркоту в роті пацієнти повідомляли частіше, ніж до операції (54,8%). Через 3 і більше років після холецистектомії біль в епігастральній ділянці відчували 31,4% хворих, біль перізуючого характеру — 49%, гіркоту в роті — 66,7%, нудоту — 43,1%, відрижку — 39, 2% пацієнтів. Лікарі вважають, що однією з основних причин скарг пацієнтів після холецистектомії є підвищення частоти розвитку ДГР, діагностованого за допомогою рН-метрії [14, 16]. Як було зазначено вище, в патогенезі ДГР і ДГЕР велике значення має дуоденальна гіпертензія. Цей синдром формується не тільки після холецистектомії, а й при наявності жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), інших органічних і функціональних патологічних станів, зокрема при панкреатичній недостатності [6].

Не заглиблюючись у фізіологічні взаємозв'язки між ДПК і ПЗ, скажемо, що існує надійна залежність між наявністю в ДПК нутрієнтів і зовнішньою секрецією ПЗ. Так, якщо в ДПК знаходяться негідролізовані або недостатньо гідролізовані нутрієнти, які надійшли зі шлунка, то до ПЗ надходить команда: «Подайте-но травні ферменти у просвіт ДПК!» Ця команда здійснюється через стимуляцію S- і I-клітин слизової ДПК білками, жирами й іонами H⁺. Коли необхідна кількість ферментів, бікарбонатів, обсягу панкреатичного секрету надійде в ДПК і відбудеться достатній гідроліз нутрієнтів, стимуляція ПЗ слабшає. У міжтравний період ДПК не вимагає від ПЗ ферментів або вимагає їх мінімальну кількість. А що ж відбувається при хронічному панкреатиті (ХП), тобто панкреатичній недостатності? Природно, що при зменшенні кількості функціонально активних ацинарних клітин ПЗ (атрофії, фіброзі) вона не може забезпечити надходження в ДПК потрібної кількості ферментів, тобто такої, що необхідна для повного гідролізу нутрієнтів. Негідролізовані нутрієнти затримуються в ДПК в надії компенсувати недовлік ферментів часом, тобто в очікуванні того, що панкреатичні ферменти, які надходять у зниженій кількості, але протягом тривалого часу, все ж забезпечать необхідний гідроліз компонентів хімусу. Саме таким шляхом формуються дуоденостаз і хронічна дуоденальна гіпертензія (ХДГ) при ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Клінічний результат — тяжкість, біль, розпирання,

дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто диспепсія. Крім того, дуоденостаз рефлексорним шляхом викликає збудження блювотного центру для зниження тиску в ДПК, що призводить до нудоти і блювання, яке не дає полегшення, тому що подразнення центру продовжується. Рефлексорне збудження блювотного центру сприяє також розтягненню стінок головної панкреатичної протоки (характерне для обструктивного панкреатиту), загальної жовчної протоки (наприклад, у випадку ЖКХ при біліарному ХП), інтоксикації, типовій для вираженого загострення панкреатиту. В результаті нудота посилюється, збільшується ймовірність блювання. Виходячи з описаних вище патогенетичних механізмів болю і диспепсії, стає зрозумілим, що основний шлях їх усунення — це призначення сучасних ферментних препаратів. Мінімікросфери ферментного препарату евакууються в ДПК зі шлунка разом із хімусом, тим самим забезпечують швидкий і повний гідроліз компонентів цього хімусу в ДПК, що сприяє ліквідації дуоденостазу. Якщо ж використовувати таблетовані ферментні препарати, то через асинхронізм вони затримуються у шлунку, а хімус, що потрапив у ДПК, як і раніше, буде «очікувати» ферменти, щоб гідролізуватися й рухатися далі у тонку кишку. Виходячи з патогенезу, зменшенню вираженості відчуття важкості в епігастрії, нудоти, блювання також сприяє забезпечення безперешкодного відтоку жовчі і панкреатичного секрету, зменшення інтоксикації при купіруванні загострення ХП.

При розвитку дуоденостазу в пацієнтів із ХП він нерідко є причиною не тільки компенсованої, але й суб- і навіть декомпенсованої ХДГ. При цьому рефлюкс у вірсунгову протоку призводить до збільшення ХП (ентерокіназа, потрапляючи у ПЗ, викликає внутрішньоорганну активацію трипсиногену); рефлюкс у загальну жовчну протоку призводить до розвитку холециститу; рефлюкс у шлунок, а потім і у стравохід — до формування рефлюкс-гастриту, жовчного ДГЕР. Далі останній нестримний рефлюкс сприяє формуванню діафрагмальної грижі, яка зустрічається при ХП досить часто. Рефлюксні явища клінічно проявляються відрижкою, печією, а у деяких випадках — болем у стравоході.

Таким чином, у патогенезі клінічних проявів панкреатичної недостатності важливу роль відіграє дуоденостаз. Не випадково навіть в науковій медичній літературі дуоденостаз називають «дуоденальним демоном» [4, 35]. Синдром ХДГ, або «дуоденального демона», проявляється цілою низкою розладів: відчуттям важкості в епігастрії, відрижкою, печією, нудотою, блюванням, метеоризмом, порушенням дефекації. Однак це не всі симптоми. Синдром ХДГ часто проявляється явищами психосоматичної астенизації, зниженням розумової продуктивності і фізичної працездатності, апатією до всього, з похмурою оцінкою життєвих перспектив [4, 35]. Для ХДГ характерний також головний біль за типом мігрені (дуоденальна мігрень), патогенез якої, ймовірно, має нервово-рефлекторний характер у відповідь на активацію вагальних і нервових симпатичних аферентних імпульсів при розтягуванні ДПК [9].

Наявність ДГР може провокувати і підтримувати розвиток ГЕР. Це може відбуватися двома шляхами: через підвищення інтрагастрального тиску; через приєднання нових компонентів, таких як дуоденальний вміст із ЖК і панкреатичними ензимами, що потенційно шкідливо для слизової оболонки стравоходу [1, 10]. При рефлюкс-гастриті шкідливу дію на слизову шлунка чинять ЖК, лізолецитин і трипсин.

Продовження на стор. 20.



Н.Б. Губергріц

О.М. Агібалов



А.О. Стешенко



Н.Б. Губергріц, д. мед. н., професор, багатопрофільна клініка «Інто-Сана», м. Одеса;
О.М. Агібалов, к. мед. н., лікар-гастроентеролог, А.О. Стещенко, к. мед. н., завідувач ендоскопічного відділення,
багатопрофільна клініка «ВітаЦентр», м. Запоріжжя

Коморбідний пацієнт із хронічним панкреатитом

Продовження. Початок на стор. 19.

О.Я. Бабак так описує механізм пошкодження слизової: «ЖК, що мають детергентні властивості, сприяють солубілізації ліпідів мембран поверхневого епітелію. Такий ефект залежить від концентрації, рівня кон'югації та гідроксидування ЖК і, що дуже важливо, від рівня рН вмісту шлунка» [1]. При низьких значеннях останнього слизову оболонку пошкоджують лише тауринові кон'югати; інші кон'югати у таких умовах преципітують. Навпаки, при високих значеннях рівня рН, що особливо характерно для кукси резектованого шлунка, некон'юговані й дигідроксильні ЖК володіють значно більшими ушкоджувальними властивостями, ніж кон'юговані і тригідроксильні [2, 38, 39, 44]. Певну роль у пошкодженні шлункового епітелію відіграє й лізолецитин, що утворюється при дуоденальному гідролізі лецитину панкреатичною фосфоліпазою А. Відомо, що поверхня слизової оболонки гідрофобна. Це пов'язано з абсорбцією поверхнево-активних фосфоліпідів зовнішньою мембраною епітеліоцитів. В умовах експерименту було показано, що така гідрофобність різко знижується після короткочасної інкубації шматочка слизової оболонки в середовищі, що містить дезоксихолат натрію: це пояснюють дією ЖК на фосфоліпиди клітинних мембран [10, 27, 47]. Що стосується пошкодження слизової стравоходу при ДГЕР, то найкраще вивчено значення ЖК, які, мабуть, відіграють основну роль у патогенезі ушкодження стравоходу при ДГЕР. Встановлено, що кон'юговані ЖК, в першу чергу тауринові кон'югати, і лізолецитин спричиняють більш виражену шкідливу дію на слизову оболонку стравоходу при кислому рН, що визначає їх синергізм із соляною кислотою в патогенезі езофагіту. Некон'юговані ЖК і трипсин більш токсичні при нейтральному і слаболужному рН [16, 37]. Токсичність некон'югованих ЖК зумовлена переважно їх іонізованими формами, які легше проникають через слизову оболонку стравоходу. Ендоскопічні зміни, які виявляються при рефлюкс-гастриті, представлені у табл. 1.

Таблиця 1. Ендоскопічні прояви рефлюкс-гастриту (C. Vere et al., 2005)	
Ендоскопічні ознаки	Частота, %
Гіперемія слизової шлунка	64,43
Наявність жовчі у шлунку	57,83
Потовщення складок слизової	9,55
Ерозії	5,22
Атрофія слизової	5,22
Петехії	2,17
Кишкова метаплазія	0,43
Поліпи	0,43

За результатами ендоскопії виділяють 3 ступеня ДГР в залежності від кольору рефлюктату: від світло-жовтого прозорого (І ступінь) до яскраво-жовтого (ІІ ступінь) і зеленого (ІІІ ступінь). Найбільш характерні гістологічні зміни при рефлюкс-гастриті наведені у табл. 2. Деякі автори справедливо, на наш погляд, вважають, що ДГР може бути спровокований самою процедурою ендоскопії [13, 48]. Що стосується рефлюкс-езофагіту, то ДГЕР може призводити до розвитку важкого езофагіту, метаплазії стравохідного епітелію і навіть аденокарциноми, що розвивається на тлі останньої [41, 42]. С.А. Gutschow та співавт. (2002) також переконливо продемонстрували роль ДГЕР у поєднанні з кислим рефлюксом у патогенезі циліндричної метаплазії стравохідного епітелію, стравоходу Барретта й аденокарциноми стравоходу [31]. Цікаво, що результати експериментального дослідження, виконаного на щурах, яким було проведено гастректомію, свідчать про домінування не залозистого, а плоскоклітинного раку стравоходу на тлі ДГЕР [16, 30].

Таблиця 2. Гістологічні зміни слизової шлунка при рефлюкс-гастриті (C. Vere et al., 2005)	
Гістологічні зміни	Частота, %
Хронічне запалення	84,06
Фовеоларна гіперплазія	40,44
Кишкова метаплазія	34,83
Гостре запалення	16,08
Інфекція <i>H. pylori</i>	16,08
Хронічний атрофічний гастрит	13,46
Поліпи	13,46
Дисплазія	11,23
Доброякісна виразка	7,86
Набряк	6,74
Неоплазія	2,24

Особливою категорією є біліогенні виразки. Найчастіше вони формуються у шлунку, тому що слизова ДПК адаптована до контакту з жовчю. Проте після холецистектомії

виразки можуть формуватися і в ДПК (рис. 1). Патогенез біліогенних дуоденальних виразок, які розвиваються після холецистектомії, уявляється так. У разі наявності значної кількості жовчі в дуоденальному просвіті за відсутності у ньому хімусу, в умовах дуоденостазу й зниження кількості біліарного слизу, з лецитину жовчі при контакті з панкреатичною фосфоліпазою А2 продукується лізолецитин. Він і викликає пошкодження слизової оболонки ДПК. Крім того, трипсиноген взаємодіє в дуоденальному просвіті з ЖК, які його активують. Активний трипсин також сприяє пошкодженню слизової оболонки ДПК і утворенню виразок (рис. 1).

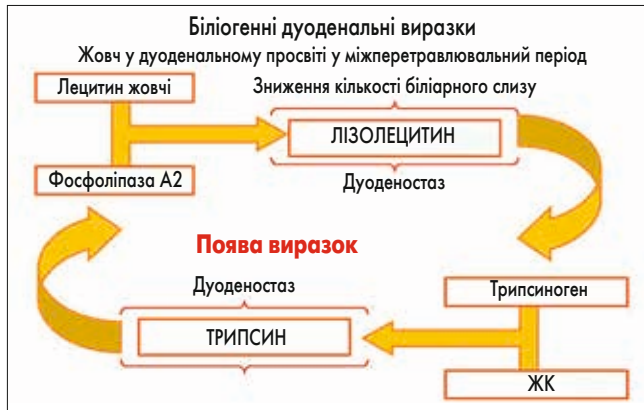


Рис. 1. Патогенез біліогенних дуоденальних виразок при ПХЕС (Н.Б. Губергріц та ін., 2006)

У лікуванні рефлюкс-гастриту і рефлюкс-езофагіту основну роль відводять препаратам урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [3, 10, 33]. Пропонуємо розглянути клініко-патогенетичне обґрунтування лікування препаратами колоїдного вісмуту.

Основними препаратами лікування ГЕР залишаються інгібітори протонної помпи (ІПП). Їх рекомендують і при ДГР. Ефективність прийому деяких ІПП при ДГР оцінювали в неконтрольованих або невеликих контрольованих дослідженнях зі змінними результатами [21]. Механізм їх дії при цій патології не зовсім зрозумілий. Вважається, що ЖК викликають пошкодження через свої детергентні властивості, однак при більш високих значеннях рівня рН вони преципітуються, а при більш низьких ще більше ушкоджують слизову оболонку шлунка. Застосування ІПП супроводжується вираженим підвищенням рівня рН і зменшенням шкідливого впливу ЖК на слизову оболонку шлунка.

Інший аспект «жовчі *in excess*» — хологенна діарея. Ця проблема менш відома практикуючим лікарям, тому розповімо про неї докладніше.

Хологенна діарея — секреторна діарея, що виникає внаслідок надлишкового надходження ЖК в ободову кишку через порушення їх зворотної реабсорбції у підвздошній кишці. Секреторний ефект ЖК у товстій кишці здійснюється через передавальний механізм — циклічний аденозинмонофосфат, під дією якого інгібується всмоктування й посилюється секреція води та електролітів у товстій кишці, що є причиною діареї [11, 12]. Виділяють 3 основних патофізіологічних механізми хологенної діареї (табл. 3).

Таблиця 3. Механізми розвитку хологенної діареї (J.R.F. Walters, 2016)	
Надлишок ЖК у товстій кишці	
• Не абсорбуються у тонкій кишці	
• Підвищена продукція	
Бактеріальна трансформація ЖК	
• Декон'югація	
• Дегідроксидування	
Стимуляція секреції у товстій кишці	
• Секреція аніонів	
• Водяниста діарея	
• Зміни моторики	

Важливо, що, в залежності від етіології й домінуючого варіанту патогенезу, описані 3 типи хологенної діареї (табл. 4).

Таблиця 4. Типи хологенної діареї (D.S. Sanders, 2016)		
Тип 1	Патологія (резекція) тонкої кишки	Хвороба Крона
Тип 2	Ідіопатичний	СРК з діареєю
Тип 3	Змішаний	Холецистектомія, резекція шлунка, СНБР у тонкій кишці, зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, променева терапія

Тип 1 (вторинний) досліджений давно і зустрічається при резекції або запаленні клубової кишки (хвороби Крона

та ін.). В умовах фізіологічної норми 95% ЖК реабсорбуються у клубовій кишці і транспортуються назад у печінку. При ураженні клубової кишки порушується всмоктування ЖК, і вони в надлишку надходять у товсту кишку, викликаючи хологенну діарею [12].

Тип 2 (ідіопатичний, або первинний) отримав свою назву через відсутність патогістологічних ознак ураження клубової кишки. Тривалий час вважався рідкісним. Однак останні дослідження вказують на те, що невелика кількість хворих із цим типом хологенної діареї була зумовлена складністю її діагностики. Результати останніх досліджень показують, що серед пацієнтів із СРК із діареєю більше 30% страждають на хологенну діарею, а її поширеність серед жителів Західної Європи сягає 1% [12]. Етіологія ідіопатичної хологенної діареї до теперішнього часу залишається незрозумілою. Розглядаються кілька її патофізіологічних механізмів. З'явилися дані, що ідіопатичний варіант мальабсорбції РК пов'язаний зі швидким транзитом кишкового вмісту. Деякі дослідники вважають причиною генетичні дефекти регуляції транспорту та синтезу ЖК або молекулярних механізмів, відповідальних за ці процеси [36].

Тип 3 (змішаний) включає в себе стани, при яких також можливе виникнення хологенної діареї: наприклад, перенесена холецистектомія, СНБР, панкреатит, мікроскопічний коліт, цeliacія тощо.

Клінічна картина хологенної діареї характеризується частими водянистими випорожненнями, що супроводжуються відчуттям печіння в прямій кишці і задньому проході. Відсутність клінічних симптомів прогресування захворювання, незважаючи на його тривалість, нерідко призводить до помилкового діагнозу СРК. Характерною ознакою хологенної діареї є наявність ЖК у випорожненнях: вони зазвичай мають яскраво-жовтий або зелений колір. Іншою характерною ознакою цього типу діареї є біль у правій клубовій ділянці, часто з'являється при пальпації сліпої і висхідної кишки. Хологенна діарея має хронічний, але не прогресуючий перебіг [17]. У табл. 5 наведені диференційно-діагностичні ознаки хологенної діареї та діареї при СРК.

Таблиця 5. Диференційно-діагностичні ознаки хологенної діареї й діареї при СРК (Л.Х. Индейкина и др., 2018)		
Діагностичні критерії	СРК	Хологенна діарея
Тип діареї	Гіперкінетична	Гіперсекреторна
Характер випорожнень	Рідкі, нерясні	Водянисті, рясні, яскраво-жовтого чи зеленуватого відтінку
Час дефекації	Протягом дня	У першій половині дня
Зв'язок з емоційним фактором	Є	Ні
Імперативні позиви	Є	Ні
Характер абдомінального синдрому	Без чіткої локалізації	У проекції сліпої кишки чи правої половини живота

Діагностика мальабсорбції РК може проводитися за допомогою тесту SeHCAT, який заснований на використанні аналога кон'югованої ЖК (75Se-гомохолілтаурину), що проходить усі етапи ентерогепатичної циркуляції, втрати якого фіксують за допомогою γ-камери через 7 днів після перорального прийому цієї речовини. Збереження SeHCAT в організмі через 7 днів після перорального прийому менше 10-15% від вихідного вказує на наявність мальабсорбції РК. Однак з огляду на використання спеціального дорогого устаткування, цей метод не завжди є доступним (рис. 2) [12].

За допомогою рідинної хроматографії високої роздільної здатності можливе вимірювання в сироватці крові рівня попередника ЖК — 7α-гідрокси-4-холестену-3-1 (С4), підвищення якого також вказує на посилений синтез ЖК, характерний для хологенної діареї [26]. Рівень С4 значно зростає у пацієнтів із хологенною діареєю з чутливістю і специфічністю 90 та 79% відповідно. При цьому вміст С4 добре корелює з показником SeHCAT. З урахуванням простоти та економічності дослідження рівня С4 є більш привабливим як скринінговий тест для діагностики хологенної діареї [51].

Визначення концентрації FGF-19 у сироватці крові імуноферментним методом може також використовуватися як тест для діагностики мальабсорбції РК [40]. Раніше проведені дослідження показали, що медіанні рівні FGF-19 значно нижче в групі хворих з ідіопатичною хологенною діареєю, ніж у контрольній групі (120 нг/мл проти 231 нг/мл), а рівень С4 натщесерце значно вищий, ніж у контролі (51 нг/мл проти 18 нг/мл), що підтверджує дефіцит інгібування зворотного зв'язку гормоном FGF-19, внаслідок якого виникають перевироблення РК і хологенна діарея [49].

Для кількісного визначення ЖК у калі застосовується спектрофотометричний ферментний метод. У спиртовому екстракті зі зразків калу вагою 1-1,5 г ферментним методом визначають концентрацію ЖК із подальшим розрахунком їх добової екскреції з урахуванням кількості калових мас на добу. За даними Л.М. Крумс та співавт., у здорових осіб втрата ЖК із фекаліями становить 100-200 мг/добу. У хворих, які перенесли резекцію понад 100 см клубової кишки, середні втрати ЖК становлять 2250,7±685,3 мг/добу. У групі тих, хто переніс холецистектомію, середній вміст ЖК у калі також перевищував норму і становив у середньому 786,4±103,7 мг/добу [15].

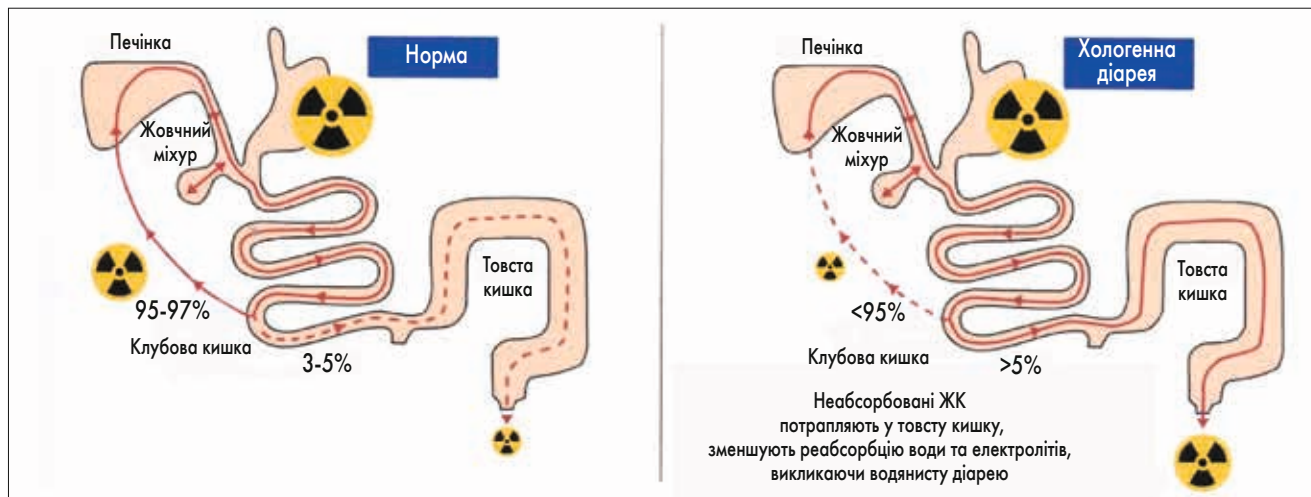


Рис. 2. Принцип тесту SeHCAT (O.P. Calvo, 2016)

Лікування хологенної діареї традиційно проводиться холестираміном, який є синтетичною аніонобмінною смолою, яка використовується для абсорбції ЖК у просвіті тонкої кишки. Однак препарат викликає запори, сорбує лікарські препарати, жиророзчинні вітаміни. Перспективними вважають колесевалам (секвестрант ЖК), обетіхолову кислоту [11, 29].

Патогенетичне обґрунтування лікування синдрому «жовч in excess» препаратами вісмуту

Препарати вісмуту (вісмуту трикалію субцитрат, субсаліцилат, субнітрат, субкарбонат) використовуються в медицині з XVII століття для лікування різних захворювань органів ШКТ. Зараз відзначається своєрідний вісмутівий «ренесанс», пов'язаний з необхідністю покращення ефективності ерадикаційної терапії *H. pylori*. Інтерес до препаратів вісмуту також пов'язаний з їх цитопротективними властивостями, оскільки саме дефекти цитопротекції лежать в основі ряду захворювань ШКТ (наприклад, НПВП (нестероїдні протизапальні препарати)-індукованих гастро- та ентеропатій) [20].

Ефективність та безпечність сполук вісмуту доволі різні. Серед усіх солей вісмуту найбільш затребуваним є вісмуту трикалію субцитрат як найбільш ефективна і безпечна сполука. Саме трикалію субцитрат має найменші значення мінімальної переважної концентрації по відношенню до бактерії *H. pylori*, а також характеризується найбільшою клінічною ефективністю при лікуванні хелікобактеріозу [34].

Не так давно в Україні з'явився препарат Улькавіс®. У науково-дослідному центрі у м. Ново-Место (Словенія) під керівництвом У. Худоклін було проведено порівняльний аналіз фізико-хімічних і структурних властивостей таблетованих форм препаратів, що містять вісмуту трикалію субцитрат: оригінального лікарського засобу Де-Нол® (Astellas) і дженерику Улькавіс® (KRKA). Під час дослідження аналізували і порівнювали зовнішній вигляд таблеток, їх міцність при роздавлюванні, структуру таблеток на зрізі, проводили сканувальну електронну мікроскопію, раманівське картування, визначали вивільнення аміаку з таблеток і розпадаємість препарату в статичних умовах. Автори констатували подібні структурні й фізико-хімічні властивості обох препаратів. Отримані дані свідчать про подібність характеристик процесів розпаду таблеток Улькавіс® і Де-Нол®, що дозволяє вважати подібними їх фармакокінетичні характеристики, а також припустити їх співставну терапевтичну еквівалентність. У той же час слід враховувати, що всі основні ерадикаційні схеми припускають кислотосупресію до рівня pH близько 5. Через це було б актуальним порівняти особливості розчинення таблеток Улькавіс® і Де-Нол® саме при цьому рівні pH [20].

У клінічному дослідженні, що проводилося з використанням вісмуту субцитрату (Улькавіс®) у складі ерадикаційної терапії, була продемонстрована висока ефективність і безпека цього лікарського засобу [23]. Фармацевтична еквівалентність, порівнянність структурних і фізико-хімічних властивостей, терапевтична ефективність препарату Улькавіс® (KRKA) є запорукою його терапевтичної еквівалентності до референтного лікарського засобу Де-Нол® (Astellas) [20].

Чому ж Улькавіс® доцільний при ДГЕР і хологенній діареї?

- На поверхні слизової вісмуту трикалію субцитрат утворює глікопротеїновісмутіві комплекси, що, по суті, є дифузійним бар'єром для соляної кислоти, який посилюється за рахунок додаткового підвищення в'язкості пристінкового слизу [20].
- Одночасно під впливом вісмуту відбувається перерозподіл продукції муцинів — рівень кислих муцинів, підвищений в ураженому епітелії, знижується при одночасному зростанні кількості нейтральних муцинів [20].
- Дослідження *in vitro* показали, що вісмуту властива антипепсинова активність [20].
- Феномен зв'язування ЖК вісмутом, що особливо важливо при жовчному рефлюксі та при хологенній діареї, був описаний після досліджень *in vitro* [45].
- Разом із дією описаних класичних фармакологічних ефектів вісмуту, що забезпечують захист і відновлення слизової, прискоренню репарації епітелію в зоні виразкового

дефекту сприяє захист вісмутом епідермального фактора росту від гідролітичного руйнування [32].

- Окрім антибактеріальних властивостей, вісмут також має протизапальний ефект при проходженні через кишечник [28].
- Вісмут має певне значення у патогенетичному лікуванні гострої і хронічної діареї як антибактеріальний і антитоксичний агент [46].
- При включенні вісмуту трикалію субцитрату в схему потрійної антихелікобактерної терапії на 17,3% рідше спостерігається антибіотикасоційована діарея [19].
- Включення вісмуту трикалію субцитрату в схему лікування СИБР дозволяє домогтися більш ефективної деконтамінації (на 15,3%) і більш тривалої ремісії (на 9,5%) [19].

Наводимо клінічне спостереження пацієнтки з ПХЕС і синдромом «дуоденального демона» [7].

Клінічний випадок

18 грудня 2020 р. на консультацію до проф. Н.Б. Губергріц звернулася пацієнтка В., 39 р., домогосподарка. Скарги на відчуття нестачі повітря (з весни 2020 г.), біль в епігастрії, відчуття розпирання після їди, невпинна печія, гіркота в роті, відрижка, здуття живота, рідка дефекація до 3-4 разів на день (без слизу і крові, з помаранчевим відтінком).

У 2009 р. після перших пологів пацієнтці було проведено холецистектомію з приводу ЖКХ. До листопада 2020 р. почувалася задовільно. У 2015 р., після других пологів, з'явилася періодична печія, але пацієнтка до лікаря не зверталася, приймала антациди, альгірати. Погіршення відчула до кінця 2020 р.

При об'єктивному дослідженні патологічних ознак з боку органів грудної клітки не визначається. При пальпації черевної стінки болючість під мечовидним відростком. Печінка у краї реберної дуги. Селезінка не пальпується.

При езофагогастроудоденоскопії 22.12.2020 (рис. 3) виявлено наступне.

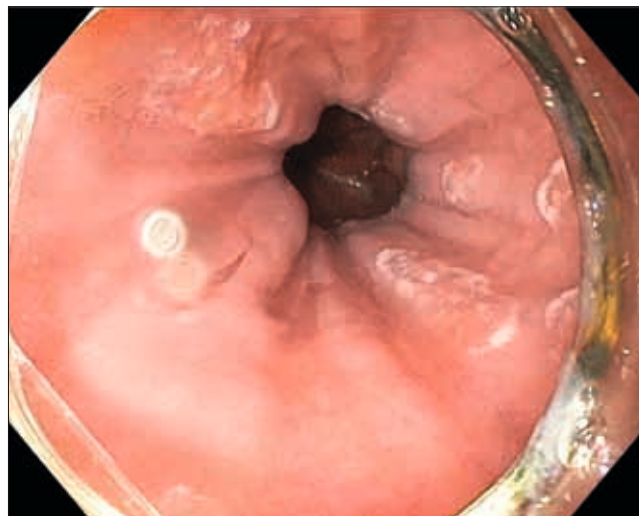


Рис. 3. Верхня ендоскопія пацієнтки В., 39 р., до лікування

Стравохід вільно прохідний. Слизова стравоходу ерозована в нижній третині циркулярно протягом 2 см, вкрита фібрином. Палісадні судини не візуалізуються. Z-лінія на відстані 35 см від різців, вище рівня діафрагми і верхівки шлункових складок на 1 см. У стравоході сліди жовчі. Кардія не змикається. Кардіальна складка II типу по Хіллу. Шлунок звичайної форми. Містить натщесерце до 50 мл жовчі. Розпрямляється при інсуфляції вільно. Складки шлунка звичайної форми. Перистальтика активна. Слизова оболонка шлунка вогнищево гіперемована. Воратар звичайної форми, змикається, прохідний для ендоскопа. Узяття матеріал для оцінки стану слизової по OLGA/OLGIM, а також для виявлення *H. pylori*. Цибулина ДПК звичайної форми, прохідна для ендоскопа, вільно розправляється повітрям. Слизова оболонка цибулини рожева. Ретробульбарний відділ ДПК не деформований, складки виражені. Слизова оболонка рожева. Фатерів сосок не змінений.

Висновок: рефлюкс-езофагіт D (LA), недостатність кардії, ДГР, рефлюкс-гастрит.

Патоморфологічний висновок: хронічний неатрофічний неактивний рефлюкс-гастрит (тип C), стадія 0 за системою OLGA, ступінь 0 за системою OLGIM.

На підставі клінічних даних, результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень встановлений діагноз: постхолецистектомічний синдром, ДГР, рефлюкс-гастрит, рефлюкс-езофагіт стадії D, хологенна діарея.

Пацієнтці призначено лікування та надано рекомендації щодо дієти: вживати малошлякову м'яку їжу, що не подразнює шлунок, у теплому вигляді. Виключити продукти, що містять лактозу, багатоатомні спирти, жирні кислоти, сиру рослинну клітковину. Дозволені і рекомендовані: нежирні сорти м'яса, риби, яйця, каші, білий хліб, макаронні вироби, невелика кількість овочів і фруктів у кулінарній обробці.

Медикаментозна терапія: призначена Нольпаза по 40 мг вранці і ввечері за 30 хв до їди протягом 1 місяця, потім по 20 мг 2 р/день протягом 1 місяця. Вибір препарату зумовлений тим, що Нольпаза має багато переваг, а саме:

- біоеквівалентність оригінальному пантопрозолу;
- рН-селективність;
- мінімальна вірогідність виникнення небажаних побічних ефектів;
- стабільна біодоступність;
- тривалість дії;
- незначний вплив на метаболізм інших лікувальних засобів;
- швидкість настання ефекту;
- зниження ризику рецидивів ГЕРХ;
- наявність двох форм випуску й різних дозувань;
- у разі наявності вираженого больового синдрому доцільно починати лікування з в/в введення з переходом на пероральний прийом 40 мг, а потім 20 мг;
- вигідне співвідношення ціна/ефективність;
- список В під час вагітності.

Пацієнтці також призначений Улькавіс® по 120 мг 3 р/день за 20-30 хв до їди та 1 таблетка на ніч протягом 2 місяців, Альфа Нормікс по 200 мг 4 р/день протягом 12 днів, Ітомед по 50 мг 3 р/день за 30 хв до їди протягом 8 тижнів. УДХК призначити не змогли через хологенну діарею. Незважаючи на це, при повторному візиті в березні 2021 р. пацієнтка В. відзначила значне поліпшення свого самопочуття: майже повна відсутність печії та гіркоти у роті, припинення епізодів нестачі повітря (ймовірно, ми справедливо вважали їх проявом ДГЕР), нормалізацію дефекації (ймовірно, мав місце СИБР, і лікування препаратами Альфа Нормікс та Улькавіс® сприяло ерадикації СИБР і нормалізації кишкової перистальтики). І, нарешті, отримана чітка позитивна динаміка при ендоскопії.

При езофагогастроудоденоскопії 13.03.2021 огляд виконаний у звичайному (WL), вузькоспектральному (NBI) режимі, із застосуванням дистального ковпачка (рис. 4).



Рис. 4. Верхня ендоскопія пацієнтки В. у динаміці, 39 р., після лікування

Стравохід вільно прохідний. Слизова стравоходу помірно гіперемована в нижній третині, з незначними рубцевими змінами над Z-лінією. В просвіті стравоходу жовч. Палісадні судини візуалізуються. Z-лінія на відстані 36 см від різців, вище рівня діафрагми і верхівки шлункових складок на 1 см. Кардія не змикається. Кардіальна складка IV типу по Хіллу. Шлунок звичайної форми. Містить натщесерце до 50 мл жовчі. Розправляється при інсуфляції вільно. Складки шлунка звичайної форми. Перистальтика активна. Слизова оболонка шлунка вогнищево гіперемована. Воратар звичайної форми, змикається, прохідний для ендоскопа. Цибулина ДПК звичайної форми, прохідна для ендоскопа, вільно розправляється повітрям. Слизова оболонка цибулини рожева. Ретробульбарний відділ ДПК не деформований, складки виражені. Слизова оболонка рожева. Фатерів сосок не змінений.

Висновок: рефлюкс-езофагіт, недостатність кардії, еритематозна гастропатія, ДГР.

Пацієнтці рекомендований прийом препарату Нольпаза по 20 мг протягом 1 місяця, Улькавіс® по 1 таблетці 3 р/день протягом 1 місяця.

Список літератури знаходиться в редакції.

За підтримки компанії KRKA.

Передракові ураження, рак і спадкові синдроми раку шлунка

На рак шлунка припадає близько 6% онкологічних захворювань у всьому світі, він є п'ятою за частотою злоякісною пухлиною і третьою провідною причиною смерті, пов'язаною з раком. Незважаючи на те що протягом останніх 15 років спостерігається стійке зниження рівня захворюваності та смертності від раку шлунка внаслідок зменшення поширеності *Helicobacter pylori* та покращення дієтичних звичок, абсолютна частота захворюваності продовжує зростати через старіння населення світу.

Канцерогенез у шлунку є багатоступеневим і багатофакторним процесом, це результат складної взаємодії між генетичною сприйнятливостю та факторами навколишнього середовища. До факторів ризику, що сприяють розвитку раку шлунка, належать інфекція *Helicobacter pylori*, куріння, дієтичні звички [3] (значне споживання копченої їжі, що зберігається у солі, червоного й обробленого м'яса, низьке споживання свіжих фруктів та овочів), вірус Епштейна — Барр (EBV) [4], а також модифікації мікробіоти шляхом тривалого використання інгібіторів протонної помпи [5]. Виділяють низку передракових станів, таких як хронічний атрофічний гастрит і метаплазія кишечника внаслідок інфекції *Helicobacter pylori* або аутоімунної реакції (перніціозна анемія), виразкова хвороба шлунка, кука шлунка після часткової резекції органа та поліпи шлунка.

Хоча більшість випадків раку шлунка є спорадичними, сімейний анамнез спостерігається приблизно у 10% пацієнтів. Серед них спадкові випадки, пов'язані з відомими синдромами схильності до раку та/або генетичними причинами, становлять 1-3% усіх видів раку шлунка [6, 7]. Три основні спадкові синдроми, які в першу чергу уражають шлунок, — це спадковий дифузний рак шлунка (HDGC), аденокарцинома шлунка, проксимальний поліпоз шлунка (GAPPS) і сімейний рак шлунка й кишечника (FIGC).

Передракові ураження

Атрофічний гастрит і метаплазія кишечника

Канцерогенез шлунка — багатоступеневий процес, що включає у більшості випадків трансформацію нормальної слизової оболонки через хронічний гастрит (хронічне запалення слизової оболонки шлунка), її атрофію (втрата шлункових залоз) і метаплазію кишечника (заміщення епітелію шлунка кишковим епітелієм) до дисплазії (інтраепітеліальна неоплазія) та карциноми. Така послідовність подій може тривати кілька років і названа каскадом Соггеа [8]. Відповідно до цієї моделі, тривале запалення є основним патогенним фактором, що спричиняє розвиток раку шлунка.

Серед факторів зовнішнього середовища, що призводять до опосередкованого запалення раку шлунка, інфекція *Helicobacter pylori* асоціюється з майже 90% нових випадків раку шлунка (некардіальної його частини) [9], і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 1994 р. класифікувала її як канцероген I типу. Приблизно половина населення світу інфікована *Helicobacter pylori*, однак лише у невеликій частині в кінцевому підсумку розвинеться карцинома шлунка. Це свідчить про те, що в канцерогенному процесі беруть участь додаткові чинники, включаючи фактори вірулентності *Helicobacter pylori*, генетичну сприйнятливості, дієту, куріння та, можливо, інші види бактерій [10]. Фактори вірулентності *Helicobacter pylori*, які, імовірно, впливають на патогенність бактерії, а також на ризик розвитку раку шлунка, включають CagA (cag-патогенний вогнищево кодований цитотоксинасоційований ген A) і VacA (вакуолізуючий цитотоксин A) [11]. Поліморфізм генів, що беруть участь в ініціюванні та модуляції запальної реакції (такі як гени, що кодують інтерлейкін (IL)-1β, антагоніст рецептора IL-1, IL-10 і фактор некрозу пухлини), є чинником генетичної сприйнятливості хазяїна, пов'язаним з індивідуальною чи сімейною схильністю до канцерогенезу, та опосередковується інфекцією *Helicobacter pylori* [12]. Хоча рівень ризику не визначений, атрофічний аутоімунний гастрит пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку дисплазії та аденокарциноми [13], а також нейроендокринних новоутворень і поліпів шлункового епітелію, таких як аденоми кишкового типу й аденоми воратарної частини шлунка.

Розроблено кілька класифікацій хронічного гастриту, наприклад Сіднейська система класифікації [14], Індекс ризику шлунка [15] та Система стадіювання гастриту OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) [16]. Ці системи, зокрема п'ятирівнева (0-IV) система OLGA, забезпечують основу для прогнозування ризику розвитку раку шлунка, пов'язаного з атрофічним гастритом і метаплазією кишечника, та дають змогу удосконалити клінічне спостереження [17]. Відомі дані щодо зв'язку метаплазії кишечника з раком шлунка кишкового типу [18]. Повна метаплазія кишечника — це келихоподібні клітини, поглинаючі ентероцити з люмінальною щітковою облямівкою та експресія муцину

кишечнику (MUC2). На відміну від цього, неповна кишкова метаплазія передбачає наявність келихоподібних клітин, поглинаючих ентероцитів без люмінальної щіткової облямівки та коекспресії кишкових і шлункових муцинів (MUC5AC, MUC6) [19]. Достовірними індикаторами ризику розвитку раку шлунка є топографічне поширення кишкової метаплазії та ступінь кишкової метаплазії неповного типу [20].

Інший тип метаплазії, який, як вважають, представляє альтернативний шлях канцерогенезу шлунка, — це псевдопілорична або спазмолітична експресуюча поліпептид метаплазія (SPEM), що експресує спазмолітичний поліпептид сімейства фактора 2 (TFF2) і становить собою метапластичну заміну кислотосекретуючих залоз дна й тіла шлунка антральними залозами, які виділяють муцин. SPEM розвивається в дні та тілі шлунка й асоціюється з хронічною інфекцією *Helicobacter pylori* та розвитком раку шлунка [21].

Дисплазія шлунка

Дисплазія шлунка визначається як чіткі неопластичні зміни шлункового епітелію без ознак інвазії власної пластинки. Діагностичні критерії базуються на наявності клітинної атипії, аномальної диференціації, архітектурної дезорганізації та підвищеної мітотичної активності. Ендоскопічно дисплазія шлунка може проявлятися як плоскі, депресивні або поліпоподібні ураження. Вона може виникнути *de novo* чи в межах вже наявних доброякісних спорадичних (гіперпластичних) поліпів і поліпів дна шлунка або гамартонних поліпів, таких як ювенільні поліпи та поліпи Пейтса — Егерса.

На підставі гістоморфологічного профілю можна виділити дисплазію кишкового або шлункового типу. Дисплазія шлунка кишкового типу має ознаки аденоми товстої кишки з трубчастими залозами, вистеленими стовпчастими клітинами, із псевдостратифікованими та пеніцилатними ядрами, що перекриваються, які можуть бути гіперхроматичними та/або плеоморфними. Можуть спостерігатися келихоподібні, абсорбційні клітини та клітини Панета. Дисплазія кишкового типу виявляє імунореактивність на MUC2, CD10 та CDX2 [22]. Фенотип шлункового (фовеолярного) типу дисплазії характеризується кубоїдними та низькоколончастими клітинами, що нагадують шлункові (фовеолярні) клітини, з круглими й овальними ядрами та прозорою або еозинофільною цитоплазмою. Шлункова диференціація може бути підтверджена експресією MUC5AC та MUC6. Використовуючи імуногістохімічне дослідження, можна виявити також гібридні або змішані випадки з вираженням як кишкового, так і шлункового маркерів, а також нульові випадки, негативні для вищезазначених маркерів. Дисплазія фовеолярного типу частіше є високодиференційованою й асоціюється з аденокарциномою шлунка [22].

Виділяють дисплазію низького або високого ступенів на основі змін архітектоники, особливостей ядерних і цитоплазматичних клітин та мітотичної активності. При дисплазії низького ступеня залозиста архітектура відносно збережена, клітинний плеоморфізм м'який або відсутній, ядра підтримують базальну полярність, а мітотична активність помітно не підвищена. Особливості дисплазії високого ступеня включають складну залозисту архітектуру, виражену цитологічну атипію з великими ядрами та помітними ядерцями, втрату полярності клітин і часті мітотичні фігури. Визначити відмінність між дисплазією високого ступеня та внутрішньослизовою інтестинальною аденокарциномою може бути складно, особливо у невеликих зразках біопсії, існує лише обмежений консенсус щодо діагностичних критеріїв, особливо між азіатськими та західноєвропейськими патоморфологами. Корисні ознаки для діагностики внутрішньослизової аденокарциноми включають виражену скупченість залоз, крибриформну форму і повзучий малюнок, брунькування, інфільтрацію ізольованих клітин і внутрішньозалозові некротичні часточки. Наявність десмоплазії не є необхідною для визначення стромальної інвазії. Розрізнити реактивні/регенеративні зміни та справжню дисплазію може бути складно, особливо у невеликих біоптатах і зразках із технічними артефактами. У цих випадках можна застосовувати термін «невизначений стосовно дисплазії». Дисплазія шлунка, обмежена заглибленнями, без поверхневого ураження епітелію, визначається як дисплазія крипт.

Аденоми шлунка

Класифікація, запропонована W.M. Hackeng та співавт., виділяє шлункові поліпи відповідно до частини слизової оболонки шлунка, з якої вони виникають. Аденоми шлунка, що формуються у фовеолярній частині, включають аденоми фовеолярного типу (виникають із фовеолярного епітелію без кишкової метаплазії) й аденоми кишкового типу (утворюються із фовеолярного епітелію з кишковою метаплазією). Аденоми шлунка, що виникають із залозистої частини, включають аденому воратарних залоз (pyloric gland adenoma, PGA) та аденому залоз тіла шлунка (oxyntic gland, OGA). Відповідно до їхнього залозистого гістогенезу, OGA та PGA демонструють дифузну імунореактивність щодо MUC6.

PGA складаються з щільно упакованих каналців або розширених залоз епітелію пілоричного типу, вистелених кубоподібними/низькостовпчастими клітинами з білою, прозорою або злегка еозинофільною цитоплазмою. PGA можуть виникати при сімейному аденоматозному поліпозі та синдромі Лінча.

OGA складаються із диспластичних залоз, що демонструють змінну диференціацію до головних і тім'яних клітин. Між OGA й аденокарциномами шлунка типу фундальної залози наявний морфологічний зв'язок. Чи є вони окремими хворобами (перші становлять собою попередники других), чи становлять морфологічний спектр того самого ураження, досі обговорюється.

Доброякісні поліпи шлунка

з можливою дисплазією і раком шлунка

Гіперпластичні поліпи — доброякісні ураження епітелію шлунка, що складаються з гіперпластичного та дистично розширеного фовеолярного епітелію на тлі помітних запальних змін. Оскільки гіперпластичні поліпи становлять собою гіперпроліферативну реакцію на пошкодження тканин, більшість із них виникають на тлі тривалого запалення слизової оболонки шлунка і є частим типом поліпів у країнах із високою поширеністю інфекції *Helicobacter pylori*. Дисплазія фовеолярного чи кишкового типу й аденокарцинома (кишкового або дифузного типу) можуть виникнути приблизно у 2% більших гіперпластичних поліпів (рис.). Зміни кількості копій і мутації *TP53* обмежені компонентом аденокарциноми.

Поліпи фундальних залоз — це доброякісні ураження епітелію шлунка, що складаються з неупорядкованих розширених і дистично розширених залоз тіла шлунка, вистелених парієтальними та пептичними клітинами, а також слизовим епітелієм шийки шлункової ямки. Поліпи фундальних залоз є переважним типом поліпів у західних країнах, вони асоційовані з використанням інгібіторів протонної помпи і зворотньо пов'язані з гастритом, викликаним *Helicobacter pylori*. У поліпах фундальних залоз може розвинути дисплазія фовеолярного типу, яка зазвичай є низькодиференційованою. У спорадичних поліпах фундальних залоз дисплазія спостерігається рідко, і виявлення дисплазії має викликати підозру щодо спадкового синдрому, особливо у разі молодого віку пацієнтів, множинних поліпів фундальних залоз і (у разі сімейного спадкового поліпозу) поліпів в інших частинах шлунково-кишкового тракту. У контексті спадкових синдромів дисплазія у поліпах фундальних залоз може спостерігатися при аденокарциномі шлунка та проксимальному поліпозі шлунка (див. нижче) та сімейному спадковому поліпозі. Геномний ландшафт синдромних і спорадичних поліпів фундальних залоз відрізняється. Асоційовані з сімейним спадковим поліпозом поліпи фундальних залоз можуть спричиняти інактивацію гена *APC*, але не мати мутацій CTNNB1 (бета-катеніну), тоді як спорадичні поліпи фундальних залоз містять мутації CTNNB1 і зазвичай не мають змін APC.

Рак шлунка

Визначення

Аденокарцинома шлунка — злоякісне епітеліальне новоутворення із залозистою диференціацією, що виникає із слизової оболонки шлунка і є біологічно неоднорідною групою пухлин щодо етіології, гістогенезу, морфології та молекулярних особливостей. У цілому аденокарцинома шлунка становить 90-95% злоякісних пухлин органа.

Залежно від глибини проникнення в стінку шлунка рак шлунка класифікують як ранній або прогресуючий. Ранній рак шлунка визначається як карцинома, обмежена слизовою оболонкою (pT1a) або слизовою і підслизовою (pT1b), незалежно від розміру пухлини чи наявності метастазів у лімфатичних вузлах. Шлункові аденокарциноми, що проникають у власний м'яз і далі (>pT2), визначаються як поширені.

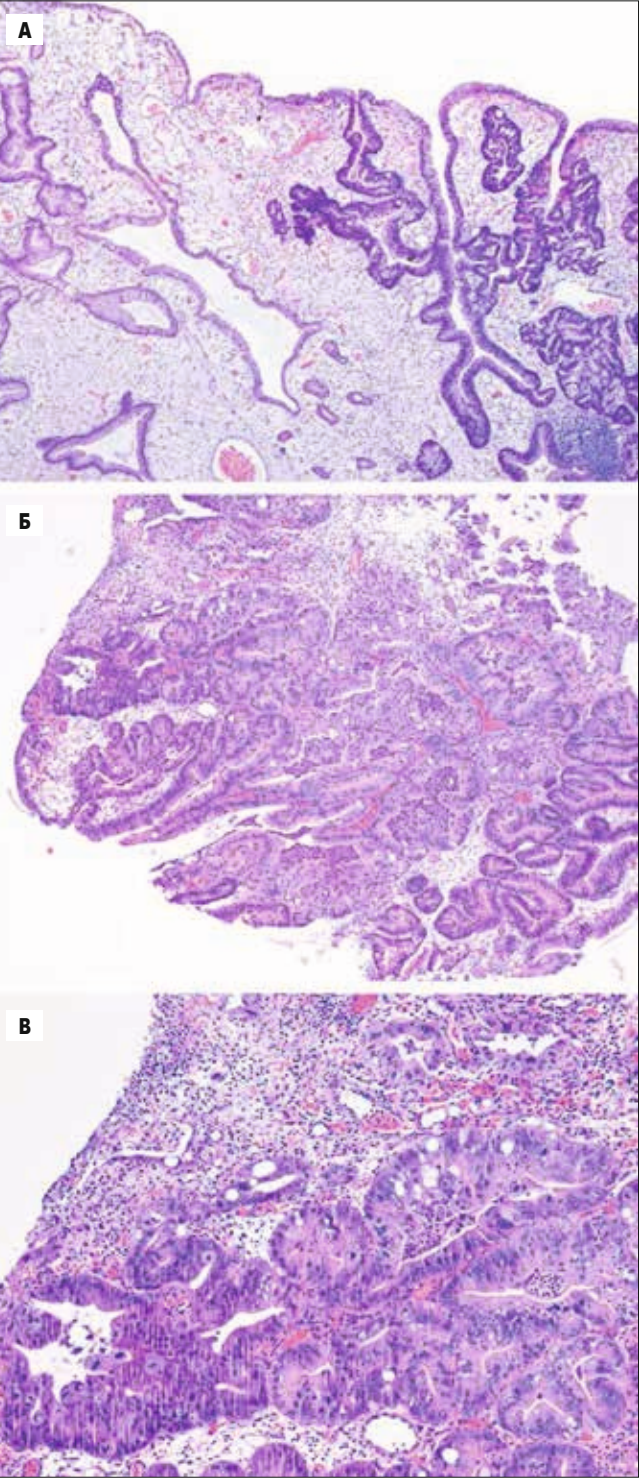


Рис. Гіперпластичний поліп із дисплазією (А – ×4) та внутрішньослизовою карциномою (Б – ×40; В – ×10), фарбування гематоксиліном та еозином

Клінічні особливості

Клінічна картина раку шлунка в основному пов’язана з топографією та стадією захворювання. Більшість ранніх пухлин шлунка мають безсимптомний перебіг на момент діагностування. Програми скринінгу груп ризику (Японія, Корея) сприяли ранній діагностиці у пацієнтів без симптомів та кращій загальній виживаності. На поширеній стадії захворювання загальними ознаками та симптомами є диспепсія, біль в епігастрії, абдомінальна маса та тривожні симптоми («червоні прапорці»), такі як дисфагія, значна втрата маси тіла, ознаки та симптоми шлунково-кишкової кровотечі та блювання.

Ендоскопічне дослідження з біопсією – золотий стандарт діагностики раку шлунка. Ендоскопія з поліпшеним зображенням і збільшенням може покращити рівень виявлення ранніх уражень шлунка. Точне діагностування (TNM) є наріжним каменем для визначення прогнозу та терапевтичних підходів при раку шлунка. Порівняно з поширеним раком шлунка, прогноз при ранньому раку шлунка набагато кращий, 5-річна виживаність після хірургічної резекції становить понад 90%. За відсутності лікування у 63% випадків ранній рак шлунка прогресує до поширених пухлин протягом 5 років. Прогноз при поширеному і нерезектабельному раку шлунка поганий з очікуваною виживаністю у кілька місяців. Ендоскопічна ультрасонографія є кращим методом визначення глибини інвазії в стінку шлунка (стадія рТ).

Ендоскопічна резекція рекомендована при ранньому раку шлунка з низькою ймовірністю метастазування в лімфатичні вузли. До факторів ризику розвитку метастазів у лімфатичних вузлах, щодо яких слід розглянути операцію з видаленням останніх, належать підслизова інвазія, діаметр пухлини >20-30 мм, судинна венозна або лімфатична інвазія, депресивні чи виразкові макроскопічні підтипи та недиференційована гістологічна форма пухлини. Лікування поширеного раку шлунка передбачає хірургічне втручання та хіміопроменеву терапію. Для пацієнтів із неоперабельним раком шлунка єдиним підходом є системна терапія, що

включає стандартну хіміотерапію та мішеневу терапію моноклональними антитілами проти HER2, VEGFR2 та інгібіторами імунних контрольних точок. Відповідно до останніх європейських рекомендацій, єдиним встановленим прогностичним біомаркером при лікуванні раку шлунка є статус HER2, оцінений за допомогою імуногістохімічного дослідження HER2 та гібридизації ERBB2 *in situ*, з метою відбору пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним раком шлунка для анти-HER2 терапії. Неоднорідність оцінки HER2 при раку шлунка широко документована, і це має практичне значення, коли HER2 оцінюють шляхом ендоскопічної біопсії (мінімальний набір з 5 біопсій виявився необхідним для надійної оцінки HER2). Нові прогностичні біомаркери для відбору пацієнтів з раком шлунка, яким може бути корисною імунотерапія на основі інгібіторів імунних контрольних точок, включають високий статус мікросателітарної нестабільності (MSI), інфекцію EBV, експресію PD-L1 (комбінований позитивний бал $\geq 1\%$), навантаження та щільність пухлинних мутацій внутрішньопухлинних CD8+ Т-клітин. До несприятливих прогностичних факторів у резекційних випадках належать більш високі стадії рТ та рN, обмежена дисекція лімфатичних вузлів, лімфатична та судинна інвазія й позитивні хірургічні краї резекції.

Мікроскопічні характеристики та гістопатологічні класифікації

Рак шлунка має широку різноманітність морфологічних фенотипів, що відображається великою кількістю гістопатологічних класифікацій. Найчастіше використовуваними гістопатологічними класифікаціями є класифікації, запропоновані Lauren та BOO3. Класифікація Lauren виділяє два основних типи – кишковий і дифузний. Перший представлений залозами або сосочками, а другому типу притаманні інфільтративна картина росту та пухлинні клітини без клітинної згуртованості. Пухлини, що містять як кишкові, так і дифузні компоненти, називаються змішаними карциномами. Солідні пухлини – слабо диференційовані або недиференційовані карциноми, які не підходять до жодного з цих підтипів, належать до невизначеної категорії. Рак шлунка кишкового типу здатний легше виживати у венозних судинах і схильний метастазувати гематогенним шляхом, тоді як дифузний рак шлунка, як правило, поширюється через перитонеальні поверхні. Змішаний рак шлунка характеризується гіршим прогнозом порівняно з кишковим або дифузним типами і демонструє подвійну метастатичну картину (гематогенні метастази та перитонеальна дисемінація з метастазами в лімфатичних вузлах), ймовірно, через сукупний несприятливий ефект двох компонентів у межах однієї пухлини.

За класифікацією BOO3 виділяють п’ять основних гістопатологічних підтипів раку шлунка: тубулярну аденокарциному, що складається з трубчастих, залозистих або ацинарних структур різного діаметра та ступеня диференціації (деякі солідні карциноми можна класифікувати як високодиференційовані тубулярні аденокарциноми); папілярний рак, який демонструє пальцеподібну сосочкову архітектуру, зрештою змішаний із залозистими структурами (тубуло-папілярний фенотип); дискогезивна карцинома (poorly cohesive carcinoma), що складається з пухлинних клітин, ізольованих або у невеликих скупченнях без клітинної згуртованості; муцинозна аденокарцинома, яка визначається наявністю пулів муцину, що становить >50% пухлини; змішані карциноми, які мають виражений тубуло-папілярний погано згуртований компонент. У змішаних карциномах два компоненти можуть бути поєднані, суміжні або повністю розділені.

Система оцінювання (аденокарцинома шлунка низького або високого ступеня диференціації) застосовується насамперед до тубулярних, папілярних і тубуло-папілярних підтипів. Тубулярні та папілярні карциноми приблизно відповідають раку шлунка кишкового типу, тоді як дискогезивні карциноми – дифузному підтипу Lauren.

Класифікація пухлин травної системи BOO3 (2019) підкреслює важливість розрізнення різних підтипів у категорії дискогезивних карцином на основі наявності та кількості пальцеподібних клітин. За визначенням, перснеподібні клітини мають багато муцину у вакуолі, що заповнює цитоплазму та виштовхує ядро на периферію клітини. Дискогезивні карциноми типу перснеподібноклітинних складаються переважно або виключно (наприклад, >90%) із перснеподібних клітин, тоді як перснеподібноклітинні дискогезивні карциноми утворені з дискогезивних та інфільтруючих клітин без класичної морфології. Важливо розпізнати цей останній підтип дискогезивного раку шлунка, оскільки прогноз при ньому гірший, ніж при суто перснеподібній карциномі.

Ранній рак шлунка

Ранній рак шлунка – карцинома, що обмежується слизовою оболонкою шлунка та/або підслизовою, незалежно від стану лімфатичних вузлів, із хорошим прогнозом. На жаль,

при деяких видах раннього раку шлунка виникають метастази у лімфатичних вузлах, а останні дослідження зосереджені на ключових параметрах, які можуть бути пов’язані з погіршенням прогнозу. Зокрема, розміри, глибина інфільтрації та гістологічний тип пухлин, а також розподіл метастазів у лімфатичних вузлах є маркерами погіршення виживаності у підгрупі пацієнтів із цими пухлинами.

Корисна класифікація була впроваджена Kodama у 1983 р., вона визначає закономірності росту раннього раку шлунка та співвідносить їх із прогнозом (табл.). Новітні дослідження підтвердили важливість цієї класифікації, яка повинна бути частиною патоморфологічного звіту як у хірургічних матеріалах, так і, що важливіше, в матеріалах ендоскопічної біопсії.

Таблиця. Класифікація Kodama моделей росту раннього раку шлунка	
Пухлина	Тип росту
Невелика внутрішньослизова (M)	Внутрішньослизовий РРШ розміром <4 см
Невелика внутрішньослизова (SM)	Внутрішньослизовий РРШ розміром <4 см з мінімальною інвазією субмукозного шару
Супермукозна (M)	Внутрішньослизовий РРШ розміром >4 см
Супермукозна (SM)	Внутрішньослизовий РРШ розміром >4 см з мінімальною інвазією субмукозного шару
Пенетруюча (PEN) A	РРШ розміром <4 см з масивною інвазією субмукозного шару та вузловим типом росту
Пенетруюча (PEN) B	РРШ розміром <4 см з масивною інвазією субмукозного шару та типом росту «пилка»
РРШ – ранній рак шлунка.	

Імуногістохімічні біомаркери та молекулярні підтипи

Рак шлунка є результатом накопиченого геномного пошкодження, яке впливає на необхідні для розвитку раку клітинні функції. При раку шлунка виявлено численні мутації генів, зміни кількості соматичних копій, епігенетичні та транскрипційні зміни, що підкреслює його молекулярну гетерогенність. Молекулярні класифікації на основі інтегративного аналізу кількох геномних і протеомних даних включають класифікацію Singapore-Duke group на основі профілювання експресії генів, а також молекулярні класифікації, запропоновані The Cancer Genome Atlas та Asian Cancer Research Group.

Знакове дослідження раку шлунка з його стратифікацією на основі молекулярного профілю було проведено дослідницькою мережею The Cancer Genome Atlas (TCGA). Вона визначає чотири молекулярні підтипи: рак шлунка, асоційований з EBV, який характеризується повторними мутаціями *PIK3CA*, високим рівнем гіперметилування ДНК, частим JAK2 і CD274 (PD-L1), ампліфікацією та збагаченням генами, що беруть участь у імунній сигналізації; рак шлунка з високим рівнем MSI, який характеризується пригніченням MLH1 і, як наслідок, високим рівнем гіперметилування ДНК; геномно стабільний рак шлунка, асоційований із дифузною морфологією та періодичними CDH1 та RHOA; рак шлунка з хромосомною нестабільністю, що демонструє велику кількість мутацій *TP53* та ампліфікацію рецепторів тирозинкінази. Прогностична цінність молекулярної класифікації TCGA полягає в тому, що при раку шлунка, асоційованому з EBV та високим рівнем MSI, прогноз є найкращим, можливе досягнення відповіді на мішеневу імунотерапію; при хромосомно нестабільних пухлинах прогноз помірно поганий, але вони чутливі до хіміотерапії, тоді як при геномно стабільних пухлинах прогноз найгірший, вони стійкі до хіміотерапії.

Загалом морфологія злоякісного новоутворення може дати уявлення про біологію пухлини, її слід використовувати як основу для ідентифікації клінічно значущих підгруп, як основу побудови алгоритмів для спрямованої та економічно ефективної молекулярної характеристики. Крім того, практичні алгоритми, засновані на імуногістохімічному дослідженні та гібридизації *in situ*, можуть застосовуватися в рутинній діагностичній практиці для переведення специфічних імунофенотипів у молекулярні підгрупи з предиктивною та прогностичною значущістю. Таким чином, позитивна гібридизація *in situ* для EBV-кодованої малої РНК (EBER) дає змогу відрізнити EBV-асоційований рак шлунка, втрата експресії білків відновлення невідповідності ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) – ідентифікувати більшість видів раку шлунка з високим статусом MSI. Геномно стабільний рак шлунка ідентифікується за дискогезивною морфологією й аномальною імунореактивністю E-кадгерину (зниження мембранного, пунктирного, цитоплазматичного або його відсутність); аберантна експресія p53 (надмірна експресія або загальна втрата) уможлиблює відрізнити тип хромосомно нестабільного раку шлунка від активації TP53.

Підготував Назар Лукавецький



Ефективність і перспективи застосування трансплантації фекальної мікробіоти при синдромі подразненого кишечника

Огляд рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень і власні дані

Синдром подразненого кишечника (СПК) – хронічне захворювання, що уражає у середньому близько 10-12% населення світу, найбільш поширене на півдні Америки та найменше – у Південно-Східній Азії. СПК є доброякісним функціональним розладом, який не пов'язаний зі збільшенням смертності і не трансформується у серйозне захворювання, однак значно знижує якість життя пацієнтів. Етіологія СПК невідома, але припускають, що разом із порушенням осі мозок – кишечник, дисмоторними розладами та вісцеральною гіперчутливістю мікрофлора кишечника, так звана кишкова мікробіота (КМ), відіграє ключову роль у його патофізіології. Бактеріальний профіль у пацієнтів з СПК відрізняється від такого у здорових осіб, зокрема, пацієнти з СПК мають меншу різноманітність кишкових бактерій (кишковий дисбіоз), ніж здорові, менший уміст бактерій, що продукують бутират, лактобацил і біфідобактерій. Тому останнім часом з метою застосування при СПК досить інтенсивно вивчають різні методи модифікації КМ, зокрема трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ).

ТФМ є порівняно новим методом лікування, при якому змінена КМ реципієнта одномоментно замінюється на КМ здорового донора. На думку гастроентерологів N. Bencich, H. Sokol, застосування ТФМ при розладах шлунково-кишкового тракту – це початок нової ери в гастроентерології. На сьогодні існує поки що одне офіційно затверджене показання для проведення ТФМ – рецидивуючий асоційований з *Clostridium difficile* псевдомембранозний коліт. При інших захворюваннях кишечника (СПК, запальні захворювання кишечника, антибіотик-асоційована діарея, кишковий дисбіоз) і деяких позакишкових захворюваннях (цукровий діабет, ожиріння, псоріаз, хвороба Альцгеймера, аутизм, розсіяний склероз та ін.) дослідження ефективності ТФМ тривають.

Вивчення ефективності ТФМ у пацієнтів із СПК поки що проводили у семи рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), у чотирьох із яких виявлено позитивний результат, тоді як у решті ефекту не спостерігалося. На перший погляд видається складним порівняння результатів цих РКД через варіації у критеріях, що використовувалися для відбору донорів і пацієнтів, різні шляхи введення трансплантата (колоноскопія, назогастральний зонд, клізма, капсули) та дози калу для трансплантації, різні критерії ефективності та різні протоколи ТФМ. Так, у РКД, проведеному El-Salhy та співавт., ефективність ТФМ встановлювали як за симптомами тяжкості СПК (за шкалою IBS-SSS), так і за суворими вимогами Європейського агентства з лікарських засобів та Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США, що визначало як кінцеву точку кількість респондентів. Зниження оцінки за шкалою IBS-SSS для вимірювання ефективності ТФМ було застосовано у п'яти РКД, а зменшення інтенсивності абдомінального болю та здуття живота – в одному РКД.

Результати усіх РКД щодо ТФМ при СПК, незалежно від її ефективності, матимуть вирішальне значення, а отримана інформація має бути використана для поліпшення ефективності ТФМ у пацієнтів з СПК. Цей огляд включає аналіз можливих факторів, що впливають на успіх чи невдачу проведених РКД, та ставить за мету висвітлення прогалин у наших знаннях, які необхідно заповнити, а також розроблення моделі успішної ТФМ у пацієнтів з СПК.

Вибір донора

Встановлено, що при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) відповідь на ТФМ залежала від певної характеристики та особливостей донорів. Це зумовило появу терміна «супердонор», що позначає донора, ТФМ від якого забезпечувала бажані ефекти у реципієнтів. Оскільки поки що немає чіткого критерію поняття «супердонор», прогнозувати клінічну ефективність ТФМ від нього досі неможливо. Щоб подолати цю проблему, запропоновано поєднувати кал різних донорів для збільшення ймовірності отримання ефективного матеріалу. Однак застосування цього підходу не збільшило частоту відповіді на ТФМ, можливо, через те, що кал супердонора може бути розбавленим, а реципієнти у такому випадку не отримають достатню дозу нормальної КМ.

Донори у всіх дослідженнях, присвячених ТФМ при СПК, були здорові і мали нормальний індекс маси

тіла (ІМТ). Супердонорів для пацієнтів з СПК підбирали на основі клінічної ефективності в пілотному режимі дослідження або за клінічними критеріями та профілем мікробіоти калу. У пілотному дослідженні Holvoet та співавт. було використано двох ефективних донорів. В іншому РКД відібрано двох донорів, у матеріалі яких містилася найбільша кількість гена бутирил-КоА-трансферази. El-Salhy та співавт. при виборі єдиного донора використовували як клінічні критерії, так і профіль КМ.

За відсутності чітких критеріїв супердонора El-Salhy та співавт. розглянули фактори, що можуть негативно чи позитивно впливати на КМ, і намагалися відповідно підібрати супердонора для ТФМ. На думку дослідників, фактори, що чинять негативний вплив на мікрофлору кишечника та зменшують бактеріальну різноманітність, включають старіння (вік >50 років), куріння/припинення куріння, народження шляхом кесаревого розтину та/або перебування на штучному вигодовуванні, часте лікування антибіотиками та регулярний прийом інших ліків. Регулярні фізичні вправи та дотримання специфічної для спортсменів дієти асоційовані зі сприятливою КМ. Крім того, оскільки на КМ впливає генетичний чинник, супердонор не має бути родичем першого ступеня будь-якого реципієнта, оскільки генетична подібність може бути пов'язана з подібністю мікробіоти кишечника.

За цими критеріями автори підібрали ідеального, на їхню думку, донора для ТФМ. Це здоровий молодий чоловік (37 років) із нормальним ІМТ, народжений шляхом вагінальних пологів, який перебував на грудному вигодовуванні, не курив, впродовж всього життя лише кілька разів лікувався антибіотиками, не приймав постійно ніяких ліків і регулярно виконував фізичні вправи. Його дієта була в межах нормального діапазону 35 здорових осіб, що виміряно за допомогою опитувальника частоти харчування МоВа, але він споживав також характерний для спортсменів раціон, збагачений білком, клітковиною, мінералами і вітамінами. Донор не мав генетичного зв'язку з жодним із реципієнтів. За результатами дослідження фекальної мікробіоти донор був нормобіотиком (тобто мав високу мікробну різноманітність), але мав відхилення від нормальної кількості 165 здорових суб'єктів за 14 із 39 перевірених маркерів бактерій. Дванадцять бактерій були типу *Firmicutes*, по одному типу *Proteobacteria* та *Verrucomicrobia*. Бактеріальне відхилення включало велику кількість *Streptococcus*, *Dorea*, *Lactobacillus* та *Ruminococcaceae* spp., що розглядалися як сприятливі для донора.

Holvoet та співавт. помітили, що фекальний бактеріальний склад одного із двох донорів, яких вони використовували, був стабільним з плином часу, і матеріал цього донора був більш ефективним, ніж другого, чия КМ з часом змінювалася. На основі цих спостережень автори дійшли висновку, що поряд з високим бактеріальним різноманіттям стабільність складу КМ з часом також є важливим фактором при виборі ефективного донора. Примітно, що склад фекальних бактерій супердонора, матеріал котрого використовували в РКД El-Salhy та співавт., був стабільним протягом 18 місяців – періоду, протягом якого він надавав свої фекалії для ТФМ. Поєднання та змішування матеріалу від різних донорів не забезпечувало відповіді або зумовлювало лише тимчасове



С.М. Ткач

А.Е. Дорофєєв



Ю.Г. Кузенко



поліпшення. Таким чином, поєднування (змішування) донорських фекалій для ТФМ хворим із СПК (як і при ЗЗК) не рекомендується.

У РКД, проведеному Lahtinen та співавт., донором був здоровий молодий дорослий чоловік з нормальним ІМТ, який народився шляхом вагінальних пологів, не приймав антибіотиків протягом попереднього року і не вживав постійно будь-які ліки. Таким чином, 6 із 11 клінічних критеріїв для ефективного донора, описані El-Salhy та співавт., були дотримані; рештою неврахованих критеріїв були грудне вигодовування, відмова від куріння, регулярне виконання фізичних вправ, дієта, багата білками, волокнами, мінералами та вітамінами, а також відсутність генетичного зв'язку донора та реципієнта. Тоді як у РКД Lahtinen та співавт. було отримано тимчасове поліпшення симптомів протягом 12 тижнів, El-Salhy та співавт. за допомогою тієї ж дози трансплантата (30 г) досягали у більшості пацієнтів тривалішого ефекту, що спостерігався навіть через 1 рік після ТФМ. Складно визначити, який із п'яти чинників відповідальний за різницю результатів цих двох РКД. Однак можна припустити, що дієта донора в РКД, проведеному El-Salhy та співавт., могла бути головним фактором, оскільки дієтичні зміни та харчові добавки істотно впливають на КМ.

Відбір донорів у двох РКД, які показали найбільш позитивний вплив ТФМ у пацієнтів із СПК, ґрунтувався або на клінічній ефективності у пілотному дослідженні, або на специфічних характеристиках донора, що були пов'язані зі сприятливим складом КМ. Останній підхід є кращим, оскільки накопичення даних про КМ ефективних (супер)донорів надає можливість стандартизувати ТФМ і створювати банки калу для ТФМ, щоб розробити індивідуальні мікробні консорції. Це також дозволило б ідентифікувати корисні донорські мікробіоти та їх імовірне відновлення у лабораторії. При виявленні сприятливого складу КМ у донора його бактеріальний профіль слід порівнювати з тим, що є у здорових осіб.

Сумісність пари донор – реципієнт також слід враховувати, коли донор відбирається для ТФМ з погляду КМ, імунного профілю та генетичного складу, оскільки ці фактори можуть впливати на клінічний результат. Хоча

в успішних РКД при СПК для ТФМ використовували зазвичай донорів-чоловіків, роль статі донора у результатах ТФМ для пацієнтів із СПК ще слід визначити.

Вибір пацієнта

Пацієнти, що були включені до РКД з вивчення ефективності ТФМ при СПК, задовольняли Римські критерії III діагностики СПК, за винятком РКД, проведеного El-Salhy та співавт., учасники якого відповідали Римським критеріям IV. Пацієнти з СПК та діареєю і змішаним СПК брали участь у чотирьох РКД, а особи з СПК та діареєю, змішаним СПК та СПК із запором були включені в інші три дослідження. Пацієнти, включені до РКД, що проводив El-Salhy та співавт., спочатку пройшли 12-годинний курс «Як жити з СПК», що зумовило незначне зменшення вираженості симптомів. Вони також мали помірні або виражені симптоми СПК, незважаючи на 3-місячне дотримання дієти, що рекомендує британський Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги. У РКД, проведеному Holster та співавт., ефективність ТФМ досліджували тільки у пацієнтів із СПК, що мали низьку кількість бутиратпродукуючих бактерій. У дослідження Holvoet та співавт. були включені пацієнти з рефрактерним СПК і сильним здуттям живота, що не відповідали щонайменше на три види традиційної терапії СПК. Таке обмеження підгруп пацієнтів із СПК свідчить про необхідність обережно екстраполювати результати проведених РКД на усіх хворих із СПК.

Дозування, шляхи введення та форма фекального трансплантата

Збільшення дози фекального трансплантата з 30 до 60 г зумовлювало збільшення частки позитивної відповіді пацієнтів з СПК після процедури ТФМ, що свідчить про наявність дозозалежного ефекту. Аналогічна ситуація була описана раніше при лікуванні інфекції *Clostridium difficile*, де використання >50 г трансплантата забезпечувало вищу ефективність ТФМ. Крім того, у 70% пацієнтів без відповіді на пересадку 30 г калу отримано відповідь після введення 60 г трансплантата. У п'яти РКД з вивчення ефективності ТФМ при СПК використовували дозу щонайменше 30 г. У двох дослідженнях доза була нижчою за 30 г або не вказана. Необхідність виконання одноразової або повторної ТФМ потребує подальшого вивчення.

Слід підкреслити, що введення фекального трансплантата ефективно як у товсту, так і в тонку кишку. Однак ефект плацебо був вищим у пацієнтів, яким трансплантували кал у товсту кишку через робочий канал колоноскопа (43-44%), ніж у тонку кишку через робочий канал гастроскопа або назоеюнальний зонд (23,6-26,0%). Вища відповідь на плацебо у цих дослідженнях може бути зумовлена самою процедурою, оскільки колоноскопія часто болюча і займає більше часу, ніж ТФМ за допомогою гастроскопа або назоеюнального зонда, а також потребує попередньої підготовки й очищення кишечника, що нерідко позитивно впливає на симптоми СПК. Чи є різниця ефективності ТФМ залежно від шляху введення фекального трансплантата у тонку або товсту кишку, поки що до кінця не вивчено та потребує додаткових досліджень.

Проведення ТФМ шляхом прийому капсул, що містять ліофілізований фекальний матеріал, у хворих із СПК виявилось неефективним. Це дуже прикро, враховуючи легкість і прийнятність цього методу для пацієнтів. Відсутність відповіді у РКД на використання капсул для введення донорського трансплантата може бути зумовлена іншими факторами, такими як вибрані донори, низька доза трансплантата та/або поєднання донорського матеріалу. Але слід підкреслити, що ТФМ шляхом прийому капсул була успішною у хворих з інфекцією *Clostridium difficile*. Подальші дослідження щодо ефективності введення фекального трансплантата у формі капсул пацієнтам із СПК, безумовно, необхідні.

Виявлено, що донорські зразки замороженого калу забезпечували таку саму ефективність ТФМ у хворих із СПК, як і нативний матеріал. За останніми даними, застосування зразків калу, що зберігалися при -80 та -20 °C, було однаково ефективним. Якщо це спостереження буде підтверджено у подальших дослідженнях, це дозволить уникнути логістичних проблем, пов'язаних із використанням свіжого донорського калу, та значно полегшить проведення ТФМ в клініці. Це надасть можливість спростити створення банків донорського калу та сприятиме ширшому клінічному застосуванню ТФМ.

Безпечність ТФМ при СПК

Побічні ефекти, про які повідомлялося після ТФМ у пацієнтів із СПК упродовж спостереження протягом 1 року, включали нудоту, абдомінальний біль, діарею, запор і розвиток дивертикуліту (у 2 хворих у дослідженні El-Salhy

та співавт.). Ці побічні явища були легкими і спостерігалися лише протягом кількох перших днів після ТФМ. Дивертикуліт було зафіксовано у 52-річного чоловіка і 55-річної жінки відповідно через 2 та 3 місяці після ТФМ. Однак ці два пацієнти мали діагностований дивертикульоз і декілька нападів дивертикуліту до проведення ТФМ, тому складно встановити, чи були ці нові атаки причинно пов'язані з ТФМ. Частка пацієнтів, які отримували ТФМ і мали легкі побічні ефекти у вигляді болю в животі, діареї та запору, була трохи більшою, ніж у групі плацебо.

У 2019 р. повідомлялося, що у двох пацієнтів після ТФМ розвинулися серйозні побічні ефекти, які призвели до одного випадку смерті. Ці події викликали дискусію щодо безпечності ТФМ у хворих на СПК, особливо враховуючи, що СПК є доброякісним захворюванням шлунково-кишкового тракту. Ці двоє пацієнтів віком 69 та 73 роки мали імуносупресію, прогресуючий цироз печінки та мієлодиспластичний синдром. Вони отримували фекальні капсули, що містили матеріал, отриманий від донора зі стійким до антибіотиків метицилінорезистентним штамом *Escherichia coli*.

Після цього для зменшення ризику інфікування було запропоновано скринінг донорів для ТФМ, який повинен включати перевірку донорського калу на розширений спектр *E. coli*, що продукують бета-лактамазу, та SARS-CoV-2. Крім того, з метою подальшого зниження ризику відбір пацієнтів із СПК для проведення ТФМ слід обмежувати тими, у кого немає системних захворювань, імунodefіциту, які не проходять лікування імунomodulatory та не мають іншої тяжкої патології.

Власні дані щодо ефективності ТФМ при СПК

Займаючись протягом останніх 4 років вивченням ТФМ при різній патології, ми з'ясовували клінічну та мікробіологічну ефективність, а також безпечність ТФМ у хворих на постінфекційний СПК (ПІСПК). Усього було обстежено 56 хворих (35 жінок, 21 чоловік; середній вік — 36±12 років) із ПІСПК та діареєю. Усім хворим проводили комплексні лабораторні та інструментальні дослідження, гастродуоденоскопію та колоноскопію із сегментною біопсією, дослідження калу на кальпротектин, бактеріологічне дослідження калу, вивчення КМ на рівні основних мікробних філотипів шляхом визначення ДНК *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria* у зразках калу за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу.

Залежно від лікування усі пацієнти за допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел у співвідношенні 1:1 були рандомізовані на 2 групи. Пацієнтам 1-ї групи призначали базисну терапію (дієта з обмеженням клітковини, отилонію бромід і мультикомпонентний пробіотик протягом 1 місяця). Хворим 2-ї групи виконували одну процедуру ТФМ шляхом введення при колоноскопії у купол сліпої кишки фекального матеріалу від здорового супердонора, що був протестований відповідно до Європейського консенсусу з проведення ТФМ. Клінічну ефективність лікування у кожній групі оцінювали через 2, 4 та 12 тижнів за динамікою абдомінальних симптомів, що вимірювали за шкалою IBS-SSS, зниженням втоми (шкала FAS), а також зміною якості життя (шкала IBS-QoL).

Результати дослідження показали, що в обох групах лікування було ефективним у більшості хворих з ПІСПК, і на всіх проміжних етапах (через 2, 4, і 12 тижнів) його оцінки достовірно не відрізнялися. Через 12 тижнів лікування кількість респондентів в обох групах була достовірно більша, ніж через 2 тижні лікування.

Ступінь тяжкості симптомів СПК за шкалою IBS-SSS в обох групах прогресивно знижувався порівняно з початковими показниками вже через 2 тижні ($p<0,01$), досягаючи максимуму через 12 тижнів лікування. Достовірних відмінностей показників IBS-SSS між обома групами через 2, 4 та 12 тижнів не було, однак зменшення абдомінального болю та здуття, а також покращення дефекації у хворих групи ТФМ було більш вираженим. Ступінь втоми за шкалою FAS вірогідно зменшився порівняно з початковим в обох групах ($p<0,05$) через 4 тижні. Показники якості життя за шкалою IBS-QoL вірогідно перевищували початковий рівень тільки через 3 місяці. Через 1 місяць після лікування в обох групах виявлено вірогідне зменшення частоти кишкового дисбіозу та ступеня його тяжкості, що вірогідно частіше відмічалось у групі ТФМ ($p<0,05$). Через 4 тижні в обох групах зафіксовано зміну співвідношення основних мікробних філотипів у вигляді підвищення відносної кількості *Bacteroidetes*, зниження відносної кількості *Firmicutes* та індексу *F/B*, що були вірогідними та більш вираженими в групі ТФМ.

У 2-й групі пацієнтів з ПІСПК проводилося моніторування побічних реакцій, ймовірно, зумовлених проведенням ТФМ. Якихось серйозних побічних реакцій

не відмічено. Легкі побічні реакції відзначали у 8 (28,6%) хворих. Найчастіше фіксували короточасне посилення абдомінального больового синдрому та здуття живота (6 хворих, 21,4%), а також діареї (5 хворих, 17,9%). Рідше відзначали запор (3 хворих, 10,7%) і нудоту (2 хворих, 7,1%).

Таким чином, проведене порівняльне вивчення результатів застосування ТФМ у хворих з ПІСПК продемонструвало її ефективність, порівнянню з такою традиційної фармакотерапії, а також високу безпечність і хорошу переносимість. За нашими даними, одноразове проведення ТФМ пацієнтів з ПІСПК істотно впливає на КМ, зменшуючи частоту та вираженість дисбіотичних змін, а також супроводжується вірогідним клінічним покращенням у більшості з них, що зіставне з ефективністю фармакотерапії та зберігається до 3 місяців спостереження включно.

Можливі механізми ефективності ТФМ

Хоча зарано остаточно визначати механізми, які лежать в основі ефективності ТФМ при СПК, є кілька спостережень, що можуть пролити світло на такі механізми. Так, у пацієнтів із СПК через 1 місяць після ТФМ було зафіксовано збільшення загальної кількості коротколанцюгових жирних кислот (SCFAs) у калі, цей рівень залишався підвищеним навіть через 1 рік після ТФМ. Як відомо, SCFAs регулюють перистальтику кишечника, секрецію та всмоктування води й електролітів. Можливо, ці ефекти SCFAs можуть бути викликані збільшенням секреції та регулюванням експресії гена пептиду YY, який є медіатором гальмування у клубовій кишці, що стимулює поглинання води та електролітів у товстій кишці.

Рівень такої SCFA, як масляна кислота (бутират), у калі пацієнтів із СПК був підвищеним через 1 місяць і залишався підвищеним через 1 рік після проведення ТФМ. Таке явище можна пояснити збільшенням вироблення бутирату *Eubacterium* і *Lactobacillus* spp. у кишечнику. Бутират — це важливе джерело енергії для епітеліальних клітин товстої кишки, що впливає на імунну відповідь, модулює окисний стрес хазіяїна, зменшує кишкову проникність і гальмує перистальтику кишечника. Бутират також модулює гіперчутливість товстої кишки, а його застосування зменшує біль у животі у пацієнтів із СПК. Примітно, що після ТФМ у пацієнтів із СПК рівень бутирату зворотно корелював із загальними симптомами СПК, що оцінювалися за шкалами IBS-SSS та FAS.

Протягом 1 року після ТФМ у пацієнтів із СПК спостерігали підвищені рівні таких розгалужених SCFA, як ізомасляна та ізовалеріанова кислоти, що свідчить про зміну мікробної ферментації від сахаролітичної до протеолітичної та може мати патофізіологічне значення. Крім того, через 1 рік після ТФМ у хворих із СПК рівень оцтової кислоти значно знизився, що може бути важливим, оскільки в експерименті у гризунів оцтова кислота викликала вісцеральну гіперчутливість.

Перспективи та висновки

ТФМ можна розглядати як перспективний метод лікування СПК. Результати ТФМ майже завжди залежать від селекції донорів, це свідчить про необхідність їх ретельного обстеження як за клінічними критеріями, так і за сприятливим профілем КМ. Однак поки що не зрозуміло, чи деякі з цих критеріїв важливіші за інші, чи слід задіювати всі критерії при виборі ефективного (супер) донора. Майбутні дослідження мають перевірити надійність цих критеріїв, а також порівняти профіль КМ в ефективних донорів і здорових суб'єктів.

Достатня доза матеріалу для ТФМ важлива для ефективності процедури. Дози нижче 30 г не забезпечують ефекту і їх застосовувати не слід. Введення трансплантата калу в тонку або товсту кишку є ефективним, але для встановлення оптимального шляху введення потрібні подальші дослідження. Також у майбутньому належить визначити, чи відрізняється ефективність ТФМ при проведенні одиничної та повторних процедур.

Література

- Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014; 6: 71-80.
- El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. World J Gastroenterol. 2012; 18: 5151-5163.
- El-Salhy M. Recent advances in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Exp Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 9: 1161-1174.
- El-Salhy M., Hausken T., Hatlebakk J. Current status of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology & Motility. 2021; 00: e14157. <https://doi.org/10.1111/nmo.14157>.
- Wilson B., Vatanen T., Cutfield W., O'Sullivan J. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. Front Cell Infect Microbiol. 2019; 9: 2.
- Brummer R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 104-119.

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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

