



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 3 (69) 2023 р.

12 750 примірників*

Передплатний індекс 37635



Доктор медичних наук,
професор
Олена Левченко

Синдром подразненої кишки: сучасні підходи до діагностики та лікування коморбідних пацієнтів

Читайте на сторінці **4**



Доктор медичних наук

Лідія Бабінець

Патогенетичні засади лікування хронічного панкреатиту: можливість інтеграції академічної та біорегуляційної терапії

Читайте на сторінці **21**



Доктор медичних наук

Андрій Лукашенко

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Читайте на сторінці **29**



Рекомендації

Целіакія: оновлені рекомендації ACG 2023 з діагностики і лікування

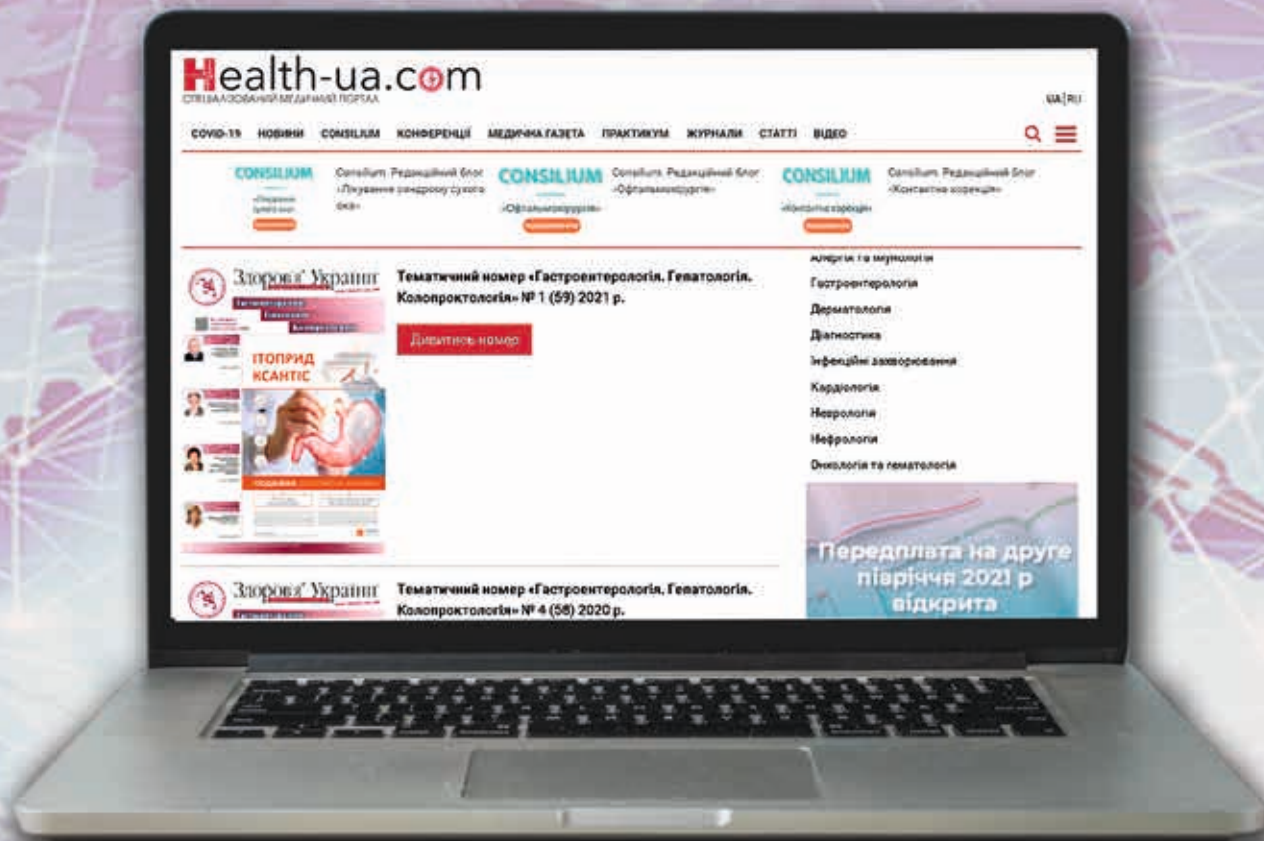
Читайте на сторінці **12**



Рекомендації

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах

Читайте на сторінці **24**



Всі випуски тематичного номера

«Гастроентерологія.

Гепатологія. Колопроктологія»

на порталі:

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA_MEZ_13_2022_V1-visual 13/12/2022.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті 1 і 2 типу

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – патологічний стан, який характеризується недостатньою секрецією панкреатичних ферментів (амілази, ліпази, протеази та/або бікарбонату натрію) і призводить до порушення перетравлення їжі та недостатнього всмоктування поживних речовин у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [1, 2]. При сильно вираженому зниженні активності ферментів підшлункової залози (ПЗ) у пацієнтів може відмічатися стеаторея, втрата маси тіла, виражений метеоризм, дискомфорт у животі, ознаки дефіциту вітамінів (А, D, Е, К) та зниження рівня альбуміну в сироватці крові [2-4].

Поширеність ЕНПЗ у хворих на цукровий діабет

У той час, як частота розвитку ЕНПЗ у здорових людей залишається невідомою [3], наявність цукрового діабету (ЦД) значно підвищує ризик розвитку ЕНПЗ. У нещодавньому дослідженні було показано, що у 12,7% пацієнтів із ЦД було встановлено наявність ЕНПЗ на підставі отриманих результатів визначення рівня еластази-1 (Е-1) у калі (<200 мкг/г), при цьому поширеність ЕНПЗ була вищою при ЦД 1 типу, ніж при ЦД 2 типу [8]. У даному дослідженні [8] тривалість захворювання на ЦД виявилася фактором підвищеного ризику розвитку ЕНПЗ, тоді як в інших клінічних випробуваннях не було виявлено взаємозв'язку між тривалістю ЦД та наявністю ЕНПЗ [9-11]. У метааналізі 17 досліджень за участю 3662 пацієнтів із ЦД наявність ЕНПЗ було зареєстровано у 38,62% пацієнтів із ЦД 1 типу та 28,12% хворих на ЦД 2 типу [14]. В іншому клінічному випробуванні у 40% пацієнтів із ЦД 1 типу об'єм жиру в калі був у нормі та становив <7 г/добу (при наявності у раціоні 100 г жиру/добу), незважаючи на помітне зниження рівня Е-1 у калі, який становив ≤100 мкг/г. І тільки у 12% пацієнтів із ЦД 1 типу зі значно зниженим рівнем Е-1 спостерігалось значне збільшення екскреції жиру з калом (більше, ніж 15 г/добу) [15]. Подібним чином, в іншому дослідженні тільки у 8 з 19 пацієнтів із ЦД 1 типу та екскрецією жиру з калом >7 г/добу рівень Е-1 у калі становив ≤200 мкг/г, тоді як у 5 з 7 пацієнтів з екскрецією жиру з калом >7 г/добу концентрація Е-1 у калі становила ≤100 мкг/г [9]. Згідно з цими даними, Hahn та ін. припустили, що концентрація Е-1 та підвищення об'єму екскреції жиру з калом не були надійними прогностичними факторами ризику розвитку ЕНПЗ, діагностованої за допомогою золотого стандарту – секретин-церулеїнового тесту у пацієнтів із ЦД 1 типу [16].

Клінічні прояви ЕНПЗ

Клінічні ознаки ЕНПЗ у хворих на ЦД мають переважно легкий чи помірний ступінь вираженості. Тяжкий перебіг захворювання характеризується наявністю стеатореї та втрати маси тіла, тоді як легкий і помірний – типовим дискомфортом або болем у животі, діареєю та метеоризмом, які також можуть спостерігатися при прийомі деяких лікарських засобів (метформіну, агоністів глюкагоноподібного пептиду 1), що може призвести до помилкового встановлення діагнозу [6]. Попередньо проведені дослідження, в яких відмічалася наявність слабого кореляційного взаємозв'язку між екскрецією жиру з калом, функціональними тестами ПЗ та рівнем Е-1 у пацієнтів із ЦД, ще більше підкреслюють необхідність проведення диференційної діагностики стеатореї при ЕНПЗ з целиакією, надмірним ростом бактеріальної мікрофлори тонкої кишки або поганим контролем глікемії у хворих на ЦД [9, 16]. У нещодавньому популяційному дослідженні було показано тісний взаємозв'язок між еластазою ПЗ та різноманітністю мікроорганізмів, що підкреслювало складний взаємозв'язок між кишечником та екзокринною функцією ПЗ. У цьому дослідженні у пацієнтів із ЕНПЗ при рівні Е-1 у калі <200 мкг/г спостерігалася низька різноманітність мікроорганізмів кишечника та збільшення видів мікробних агентів, пов'язаних із розвитком хронічного запалення. Результати клінічного випробування також корелювали з такими факторами, як вік, стать, куріння, індекс маси тіла (ІМТ) та харчові звички, однак найбільш значущим фактором був рівень Е-1 [19].

У пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту спостерігалось зростання дефіциту вітамінів Е, D і К, а також розвиток остеопенії та остеопорозу [20].

В іншому дослідженні наявність ЕНПЗ була пов'язана з саркопенією [21]. Однак невідомо, чи стосуються ці дані також хворих на ЦД із ЕНПЗ.

Патофізіологічні основи розвитку ЕНПЗ при ЦД

Етіологія ЕНПЗ при ЦД до кінця не з'ясована, оскільки ця проблема найбільш часто вивчалася в умовах аутоімунної депривації інсуліну, ніж при станах інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Можливими факторами, які сприяють розвитку ЕНПЗ при ЦД, вважають: зниження трофічного ефекту інсуліну, розвиток запалення, фіброзу і стеатозу. Крім того, широко обговорюється роль діабетичної мікроангіопатії, наявність якої призводить до розвитку порушень екзокринної функції ПЗ та пошкодження ентеропанкреатичного взаємозв'язку через розвиток вегетативної нейропатії [6, 22-24].

Роль острівцево-ацинарної осі у розвитку ЕНПЗ при ЦД

У 1962 р. Hellman та ін. повідомили, що ацинарні клітини розташовуються навколо панкреатичних острівців та сполучені між собою капілярною сіткою [26-29]. Було встановлено, що через певні особливості кровопостачання ПЗ (екзокринна частина ПЗ кровопостачається через спеціальні острівцево-ацинарні портальні судини) рівень інсуліну при локальному периострівцевому вимірюванні був дуже високим порівняно з його значеннями в системному колі кровообігу [30]. Сьогодні встановлений трофічний вплив інсуліну на ацинарні клітини, оскільки їх атрофія на аутопсії у пацієнтів із ЦД 1 типу була найбільш вираженою навколо інсулінодефіцитних острівців при порівнянні з результатами оцінки інсулін-експресуючих острівців [35]. Окрім інсуліну, ендокринні острівці ПЗ також виробляють глюкагон, соматостатин, грелін, панкреатичний поліпептид та інші пептидні гормони, які беруть участь у регуляції острівцево-ацинарної осі. Вважається, що дисрегуляція або дефіцит цих гормонів при ЦД також сприяють розвитку ЕНПЗ.

Оцінка розміру загальної маси ПЗ шляхом аутопсії, ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії відіграє важливу роль в оцінці розмірів екзокринної частини ПЗ. Так, при ожирінні загальний об'єм ПЗ зростає, тоді як у пацієнтів із ЦД 2 типу не спостерігалось збільшення її об'єму [40]. Проте середній розмір ПЗ пацієнтів із ЦД 1 типу зменшується [41], що, ймовірно, пов'язано зі зниженням трофічних ефектів інсуліну. Розміри ПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу також є меншими порівняно зі здоровими особами [42]. Philippe та ін. повідомили, що зменшення розміру ПЗ у пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу також пов'язане з наявністю ЕНПЗ [43].

Фіброз і стеатоз

При вивченні ЦД на моделях тварин було встановлено зниження активності процесів ремоделювання позаклітинного матриксу з наступним відкладенням колагену (особливо у ділянці острівцево-ацинарного сполучення) та активацією ангіогенезу [26, 44, 45]. У нещодавньому метааналізі було повідомлено, що у 59,4% пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу було виявлено гістопатологічні ознаки фіброзу в екзокринній частині ПЗ [14]. Активация цитокінів, таких як тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту β у поєднанні з гіперглікемією призводять до активації зірчастих клітин ПЗ, що супроводжується збільшенням виробництва колагену [46-48]. Крім фіброзу, ЦД також супроводжується ектопічним відкладенням жиру в ділянці ПЗ [49, 50]. Роль стеатозу ПЗ у розвитку ЕНПЗ до кінця не вивчена, оскільки у літературі

зустрічаються неоднозначні результати щодо наявності взаємозв'язку між відкладенням жиру в ПЗ та рівнем Е-1 [51, 52].

Запалення

При ЦД 1 типу інфільтрація острівців ПЗ імунними клітинами добре відома, однак Rodriguez-Calvo та ін. [53] також встановили високу інфільтрацію CD8+ Т-клітин екзокринної частини ПЗ. При тривалому перебігу ЦД в екзокринній частині ПЗ були виявлені не тільки CD8+ Т-клітини, але також CD4+ Т-клітини та CD11c+ клітини. Патофізіологічна роль імунних клітин в атрофії ацинусів і фіброзі не відома. Варто відзначити, що ЦД 2 типу також пов'язаний з підвищеною інфільтрацією імунними клітинами екзокринної частини ПЗ [53, 54].

Діагностичний підхід і лікування

Інвазивні, дорогі та трудомісткі функціональні тести ПЗ, включаючи тест стимуляції секретин-холецистокінін або секретин-церулеїну, вважалися золотим стандартом діагностики ЕНПЗ в минулому [56]. Сьогодні 72-годинний тест екскреції жиру з калом є золотим стандартом підтвердження стеатореї, однак він має значні обмеження при необхідності виявлення ЕНПЗ легкого та помірного ступеня вираженості [7]. ¹³С-дихальні тести, включаючи ¹³С змішаний дихальний тест на тригліцериди, не часто використовують у повсякденній клінічній рутині, оскільки їх виконання вимагає багато часу [57-60]. Тому з метою діагностики ЕНПЗ проводять визначення концентрації панкреатичної Е-1 у калі, що свідчить про секрецію ферментів ПЗ, які при проходженні через кишечник залишаються у незміненому стані [7]. Існує сильний взаємозв'язок між рівнем Е-1 у калі та секрецією Е-1 ПЗ, а також амілазою, ліпазою та трипсином [61, 62]. Чутливість та специфічність тесту Е-1 сильно залежить від вираженості симптомів ЕНПЗ. Пороговий рівень Е-1 у калі ≤200 мкг/г вказує на ЕНПЗ, тоді як концентрація Е-1 у калі менше ≤100 мкг/г вказує на тяжкий перебіг ЕНПЗ [64]. В осіб із захворюваннями ПЗ середня чутливість тесту визначення рівня Е-1 із використанням порогової норми ≤200 мкг/г калу становила 63% при легкому ступені вираженості ЕНПЗ та 100% при помірному і тяжкому перебігу ЕНПЗ при специфічності тесту 93% [65]. Враховуючи високу поширеність ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД, важливим є проведення скринінгу пацієнтів із симптомами ЕНПЗ за допомогою тесту Е-1, особливо в осіб з ознаками дефіциту маси тіла [67].

Терапія ЕНПЗ базується як на дотриманні дієтичних рекомендацій, так і на застосуванні екзогенних панкреатичних ферментів. Як правило, при ЕНПЗ рекомендується обмежити жири та споживання їжі з дуже високим вмістом клітковини [67, 68]. Проте сьогодні немає чітко виокремлених рекомендацій щодо харчування пацієнтів із ЦД та ЕНПЗ. Для лікування хворих на ЕНПЗ рекомендовано призначати ферментні препарати з мінімальною дозою ліпази 40 000 ОД на основний прийом їжі та 10 000-25 000 ОД на перекус [69]. У двох попередніх дослідженнях застосування замісної терапії ферментними препаратами було пов'язане з покращенням глікемічного контролю або підвищенням відповіді на інсулін та інкретин у пацієнтів із захворюваннями ПЗ та порушенням толерантності до глюкози [70, 71].

Висновок

ЕНПЗ є дуже поширеним патологічним станом при ЦД 1 типу, який також часто зустрічається при ЦД 2 типу. Патофізіологія ЕНПЗ при ЦД 1 і 2 типу до кінця не вивчена, однак сьогодні важливе значення в її розвитку надають запаленню, фіброзу і стеатозу екзокринної частини ПЗ та зниженню трофічного ефекту інсуліну. Тобто, незважаючи на високу поширеність, ЕНПЗ як при ЦД 1, так і 2 типу залишається недостатньо вивченим захворюванням. Проте застосування замісної терапії ферментними препаратами у рекомендованій дозі може стати одним зі шляхів зменшення вираженості ЕНПЗ при ЦД 1 та 2 типу.

Підготувала Ірина Неміш



Актуальність проблеми гастроентерологічної патології: виклики сучасності

Гастроентерологічна патологія є серйозною проблемою сучасного суспільства, що вимагає уваги спеціалістів та досліджень. Захворювання шлунка, кишечника, печінки, жовчного міхура та інших органів травного тракту впливають на якість життя пацієнта, зменшують продуктивність і спричиняють значні медичні та економічні втрати. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові» провідні експерти галузі розглянули найактуальніші питання сучасної гастроентерології.



З доповіддю «Синдром подразненої кишки (СПК): сучасні підходи до діагностики та лікування коморбідних пацієнтів» виступила професор кафедри внутрішньої медицини Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук **Олена Михайлівна Левченко:**

— Близько 30% людей у світі мають СПК-подібні симптоми і лише половина з них звертається по медичну допомогу. СПК є досить поширеним захворюванням, яке істотно впливає на якість життя. Серед усіх патологій, з якими пацієнти звертаються до гастроентеролога, СПК посідає перше місце.

СПК трактується як функціональний розлад кишечника, коли під час дефекації людина відчуває абдомінальний біль, відбуваються зміни функції кишечника, а також з'являються розлади дефекації. Ця патологія має загальні тривалі асоціації з багатьма захворюваннями, зокрема з психологічними проблемами, урогенітальними інфекціями, м'язово-скелетними симптомами тощо.

Сучасна термінологія трактує СПК як поширену біопсихосоціальну функціональну патологію, діагностика якої ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів (Римські критерії IV), які стосуються дистальних відділів кишечника, обмежена виключенням симптомів «тривоги», органічних захворювань та необхідністю повторного перегляду діагнозу за результатами первинного курсу лікування.

Згідно з Римськими критеріями IV, СПК характеризується рецидивуючим боєм у животі не рідше 1 разу на тиждень:

- пов'язаним із дефекацією;
- таким, що асоціюється зі зміною частоти дефекації;
- таким, що асоціюється зі зміною форми або зовнішнього вигляду випорожнень.

Для встановлення діагнозу СПК ці ознаки повинні спостерігатися у пацієнтів протягом 6 місяців.

Виділяють такі субтипи СПК:

- СПК із запором (СПК-3);
- СПК із діареєю (СПК-Д);
- змішана форма СПК;
- невизначений СПК.

Природний перебіг СПК не є загрозливим станом для життя і прогноз його, як правило, сприятливий, а ймовірність трансформації досить низька. Згідно з останніми дослідженнями, при тривалому спостереженні за пацієнтами із СПК виявлено, що приблизно у половині випадків симптоми то наростають, то спадають, проте залишаються.

До патогенетичних факторів, які впливають на виникнення СПК, відносять генетичні порушення, стресові чинники, розлади центральної нервової системи, дисбіоз кишечника, мікрозапалення тощо. Усе це призводить до посилення вісцеральної гіперчутливості та розладу моторики кишечника.

Порушення моторики, мікробіоценозу та психопатологічні розлади провокують розвиток основних симптомів СПК – болю, діареї або запору. Однак довірливі стосунки з лікарем, прийом спазмолітиків, антидепресантів та психотерапія полегшують перебіг захворювання (F. Meglin, UEGW, 2010).

Сучасна терапія СПК базується на даних доказової медицини. Спазмолітики, НТЗ-агоністи, неабсорбуючі антибіотики, антидепресанти та психотерапія мають достатній рівень доказової бази, щоб бути рекомендованими для терапії СПК.

Спазмолітичні препарати для лікування СПК поділяють на міотопні спазмолітики (селективні та неселективні), антихолінергічні препарати, кишкові опіати, специфічні антагоністи М3-рецепторів. Також використовуються олія м'яти перцевої. Однак єдиним доказовим спазмолітиком для лікування СПК є отилонію бромід. Його клінічна та протирецидивна ефективність доведена у дослідженні OBIS.

У більшості пацієнтів симптоми СПК зазвичай мають хронічний перебіг, що пояснює довготривалу лікувальну тактику із застосуванням різних препаратів. Вплив фармакотерапії на симптоми СПК наразі слід розглядати з урахуванням 3-х важливих практичних аспектів:

- впливу на симптоматику під час лікування;
- частоти та термінів повернення симптомів;
- ефективності повторного призначення препаратів.

Однак сьогодні медикаменти навіть із високою доказовою базою після припинення лікування швидко втрачають свою ефективність, а повторне призначення цих засобів не гарантує минулого успіху в лікуванні.

СПК є одним із найчастіших гастроентерологічних діагнозів. Його первинна діагностика базується насамперед на сукупності симптомів, а не на виключенні схожих захворювань. Ведення хворих із СПК стало комплексним, а сучасні препарати мають глибоко диференційований механізм дії та відповідні мішені при різних симптомах. Проте сьогодні неможливо повністю модифікувати перебіг хвороби, а лікування є симптоматичним.



Про роль та місце overlap-синдрому серед гастроентерологічних функціональних розладів у пацієнтів під час воєнного стану розповів **директор Українсько-німецького гастроентерологічного центру «ВУК-КІВ», доцент кафедри терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Руслан Наїльович Хайрасов:**

— Функціональні гастроентерологічні (гастроінтестинальні) розлади – це найбільш поширені види патології в гастроентерології, що характеризуються морфогістологічними та фізіологічними порушеннями, які часто поєднуються із такими станами:

- порушенням моторики кишечника;
- вісцеральною гіперчутливістю;
- змінами мікробіому кишечника;
- імунною дерегуляцією, запаленням та бар'єрною дисфункцією;
- порушенням функції центральної нервової системи.

Функціональні гастроентерологічні розлади є досить поширеною проблемою, тому, з позиції біопсихосоціальної моделі, потребують детального вивчення. Характерними ознаками функціональних розладів є невротичний синдром, періодичний біль, його зв'язок зі стресом чи емоційним навантаженням. При пальпації органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) визначається незначна болючість у період загострення та відсутність болю в період ремісії. Однак під час прояву болювого синдрому відсутні лихоманка, зміни з боку крові та ознаки запалення за результатами ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ; A. Douglas et al., 2016).

Біопсихологічна концептуальна модель функціональних розладів ШКТ показує, що психологічний стрес або

емоційна відповідь на стрес підсилюють шлунково-кишкові симптоми і можуть сприяти розвитку функціональних розладів ШКТ. Такі розлади є продуктом взаємодії між психологічними факторами та зміненою кишковою фізіологією через вісь «головний мозок – кишечник».

Зв'язок між головним мозком та кишечником є складною схемою, яка передає інформацію від емоційних і когнітивних центрів головного мозку за допомогою нейро-медіаторів для периферичного функціонування ШКТ. За структурою існують прямі зв'язки між ЦНС і вісцеральними м'язами та іншими структурами органів, які впливають на сенсорні, моторні, ендокринні, вегетативні, імунні та запальні функції.

Такі емоції, як страх, гнів, тривога, можуть порушувати роботу шлунку і кишковий транзит, а саме – стимулювати ободову моторну функцію, знижувати тривалість ободових транзитів, призводити до підвищення скоротливої активності ШКТ та провокувати індукцію дефекації. Також стрес може порушити поріг кишкового болю і погіршити секреторні та бар'єрні функції слизової оболонки. З іншого боку, посилена моторика, вісцеральне запалення та пошкодження можуть посилити висхідний вісцеральний шлях і вплинути на ділянки головного мозку, що призведе до посилення болю і сприятиме зміні психічного функціонування (Emeran A. Mayer et al., 2015).

Досить актуальним також є питання лікування функціональної диспепсії (ФД), адже від 10 до 50% населення в різних країнах мають цю патологію. Симптоми ФД частіше спостерігаються у жінок, а близько 25% усіх хворих на ФД звертаються до лікарів більше 4 разів на рік. За даними Всесвітньої гастроентерологічної організації, функціональні гастроінтестинальні розлади зустрічаються у 30% дорослого населення Європи.

Згідно з Римськими критеріями IV, ФД визначається як комбінація наступних критеріїв:

- постпрандіальне переповнення;
- ранне насичення;
- епігастральний біль та печія.

Ці прояви є досить сильними та виникають щонайменше 3 дні на тиждень протягом останніх 3 або 6 місяців.

Відповідно до симптоматики, виділяють 2 типи ФД:

- епігастральний больовий синдром (переважає біль в епігастрії);
- постпрандіальний дистрес-синдром (відчуття переповнення та раннього насичення).

Синдромом перехреста функціональних порушень (overlap-синдром) трактують стан, при якому відзначається синхронна течія декількох функціональних порушень або перехід одного захворювання в інше. Частота виникнення overlap-синдрому ШКТ (ФД+СПК) становить 15-44,6% популяції пацієнтів. Цей синдром асоціюється з більш тяжкими клінічними проявами, а досягнення ремісії при звичайному його перебігу відбувається тільки у 12% випадків.

Клінічний випадок

У період з грудня 2022 по лютий 2023 р. до Українсько-німецького гастроентерологічного центру «ВУК-Київ» звернулися 2 пацієнта-військовослужбовця практично одного віку зі скаргами на набридливий біль в епігастрії, печію після прийому їжі, постпрандіальне здуття після їжі, часті водянисті випорожнення, абдомінальний біль після дефекації, загальну дратівливість та занепокоєння. Скарги виникли через 1 місяць після початку служби у збройних силах України та повторювалися через 1 день. Медикаментозне лікування (спазмолітики та ферментні препарати) позитивного ефекту не дали.

Усім пацієнтам було виконано дихальний уреазний тест, який виявився негативним. Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження, ліпідограма, фекальний кальпротектин) не показали ознак запалення. На УЗД органів черевної порожнини, фіброгастроудоденоскопії та колоноскопії патологічних змін виявлено не було.

На підставі проведених досліджень були встановлені діагнози: ФД, епігастральний больовий синдром, СПК-Д. В обох пацієнтів виник overlap-синдром. Лікування полягало у прийомі інгібіторів протонної помпи (ІПП), трициклічних антидепресантів і проносних засобів.

Поглиблене розуміння патофізіологічних механізмів overlap-синдрому у функціональній гастроентерології дозволить поліпшити результати лікування пацієнтів. Ведення пацієнтів із цією патологією повинно обов'язково включати довірливі відносини між лікарем та пацієнтом. Також важливим є ознайомлення пацієнта з характером захворювання. На жаль, через продовження військової агресії росії проти України кількість пацієнтів з overlap-синдромом буде збільшуватися.



Доповідь на тему «Порушення моторики верхніх відділів ШКТ: шляхи корекції» представив доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Микола Миколайович Руденко:

– Нормальна моторика органів ШКТ забезпечується роботою стравоходу та шлунка. Стравохід – це м'язова трубка, яка має 2 постійно закритих сфінктера.

При надходженні перистальтичної хвилі вони розслаблюються. У випадку нерозслаблення сфінктерів виникає ахалазія, незачинення – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). При потрапленні їжі у шлунок виникає його акомодация, подрібнення їжі (блендеризация) та фільтрація. При нерозширенні шлунка розвивається ФД, невчасна евакуація їжі провокує гастростаз, а при незакритті сфінктерів шлунка виникає рефлюкс.

Розповсюдженість патологій, які порушують моторику органів ШКТ, різноманітна. Частота виникнення ГЕРХ становить 8-33%. У половини пацієнтів із захриплістю голосу спостерігається ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР). Поширеність ФД становить 16% у загальній популяції. Проте часто зустрічається поєднання цих захворювань (С.Р. Guawali et al., 2018).

Механізм виникнення ГЕРХ базується на езофагеальних та шлункових чинниках. При збільшенні інтрагастрального тиску або уповільненні евакуації вмісту шлунка виникає закидування їжі у стравохід (рефлюкс). Окрім соляної кислоти, там містяться пепсин, жовчні кислоти та мікробіом, що має особливе значення при ЛФР.

Лікування ГЕРХ полягає в корекції способу життя та прийомі ІПП. Проте ЛФР погано реагує на антисекреторну терапію, тому лікування доповнюють Н₂-блокаторами гістамінових рецепторів, прокінетиками, альгінатами, ГАВА-агоністами, у рідких випадках вдаються до хірургічного втручання (Р. Sharma et al., 2021).

ФД характеризується порушенням моторики, зміною секреції, вісцеральною гіперчутливістю, зміною складу мікробіому та хронічним запаленням. Здуття або видиме збільшення епігастрію – типові симптоми ФД. Досить часто ФД також проявляється нудотою, відрижкою, симптомами ГЕРХ та СПК. Симптоми ФД не впливають на тривалість життя, проте значно знижують його якість.

Додаткова діагностика ФД потрібна лише за наявності так званих червоних прапорців, якими є:

- безпричинне схуднення;
- рак органів ШКТ у сімейному анамнезі;
- вік більше 50 років;
- нічні симптоми;
- кровотечі або анемія;
- ознаки запалення;
- тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів, антикоагулянтів, антиагрегантів.

Наявність принаймні одного червоного прапорця є показанням до проведення фіброгастроуденоскопії.

У ході дослідження порушення акомодации органів ШКТ було діагностовано у половини обстежуваних пацієнтів,

уповільнення евакуації – у 37%, вісцеральна гіперчутливість – у 43%. Ефективність антисекреторної терапії становить 30-70%, прокінетиків та ерадикації *H. pylori* – до 80%, а фітотерапії – 20-95% (I. Masuy et al., 2019).

Лікування ФД починається з дієти з обмеженням кофеїну, алкоголю, жирів та виробів з борошна. Слід уникати продуктів індивідуальної непереносимості. У 20% пацієнтів симптоми ФД полегшуються після ерадикації *H. pylori* (S.J. Kang et al., 2019).

Згідно з японськими рекомендаціями, препаратами 1-ої лінії лікування ФД є антисекреторні засоби, акотіамід та іткуншито. До засобів 2-ої лінії відносять прокінетики, антидепресанти та фітопрепарати.

Антисекреторні препарати ефективні при будь-якому типі ФД. ІПП у низьких та високих дозах настільки ж ефективні, як Н₂-гістаміноблокатори та прокінетики. Лікувальний ефект останніх полягає у прискоренні евакуації, прокінетики достовірно зменшують симптоми на 20%. При порушенні акомодации ефективними є бупірон, суматриптан, ондансетрон, а також антидепресанти (амітриптилін). При відсутності ефекту від ІПП слід додати прокінетики, які є ефективними в усуненні симптомів ЛФР.



З доповіддю «Спадковий хронічний панкреатит: особливості діагностики та лікування» виступив президент Асоціації дієтологів України, член президії Української гастроентерологічної асоціації, консультант з громадського здоров'я спільних проєктів МОЗ і Світового банку, професор НУБіП України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець:

– Панкреатит буває декількох видів. Гострий панкреатит (ГП) – це гостре запалення підшлункової залози (ПЗ) будь-якої етіології. У третини пацієнтів із ГП розвивається рецидивуючий або хронічний панкреатит (ХП). Під спадковим панкреатитом (СП) розуміють рецидивуючий ГП або ХП, які розвиваються за Менделівськими законами успадкування. А термін «сімейний панкреатит» характеризується запаленням ПЗ з будь-якої причини, коли його поширеність у родині вища, ніж у популяції.

Для СП притаманний аутосомно-домінантний тип успадкування, у разі виникнення мутації *PRSS1*. Розлад характеризується високою пенетрацією та викликає гострий рецидивуючий і ХП у дітей і дорослих. Уперше випадок СП зареєстрований у 1952 р., однак цей термін з'явився лише у 1971 р.

Близько 30-80% дітей із діагнозом рецидивуючий ГП і ХП мають специфічні генетичні поліморфізми. А 42% перших епізодів ГП були пов'язані з генетичними факторами (Н.Х. Bai et al., 2011).

80% випадків панкреатиту з аутосомно-домінантним типом успадкування пов'язані з мутацією гену *PRSS1*, 19,5% – гену *SPINK1* і менше 1% – генів *SFTR* і *CTRC*. До протективних генетичних варіантів, котрі знижують ризик виникнення ГП, відносять мутації *G191R* у гені *PRSS2* і протективний галотип у локусі *PRSS1/PRSS2* (S.J. Schwarzenberg et al., 2015).

Клінічні особливості СП:

- середній вік дебюту припадає на 10-19 років;
- виникає екзокринна недостатність ПЗ;
- велика поширеність панкреатичного болю, атак ГП, кальцинатів та псевдокісти;
- часте ускладнення у вигляді цукрового діабету.

Найчастіше захворювання дебютує у вигляді рецидивуючих атак ГП. Після одужання від першого епізоду пацієнт почувається добре протягом тривалого часу. У невеликої кількості пацієнтів спостерігається клінічна картина ХП без попередніх епізодів гострих атак.

СП асоційований із виникненням раку ПЗ, котрий виникає у 7-20% людей у віці старше 50 років. Додатковим фактором ризику розвитку раку у пацієнтів із СП є куріння, що збільшує ймовірність виникнення захворювання на 20% (С.А. Shelton et al., 2018).

Клінічні рекомендації скринінгу на рак ПЗ базуються переважно на позиції експертів. Застосування основних інструментальних досліджень (магнітно-резонансна холангіопанкреатографія – МРХПГ) може бути утрудненим унаслідок хронічних запальних змін ПЗ. Доцільно починати скринінг із використанням візуальних методів у віці після 40 років.

Діагностика СП базується на:

- клінічних проявах захворювання (ідіопатичні атаки ГП, рецидивуючий ГП);
- анамнезі захворювання (вік виникнення патології, кількість рецидивів, сімейний анамнез);
- результатах використання візуальних методів дослідження (МРХПГ, ендосонографії, КТ, ультрасонографії);
- визначенні рівня ферментів ПЗ у крові (еластази та ліпази);
- результатах генетичних тестів;
- специфічних маркерах захворювань ПЗ (фекальна панкреатична еластаза-1, С13-тригліцеридний дихальний тест).

Пацієнти, яким рекомендовано проведення генетичних тестів:

- ранній вік виникнення захворювання;
- незрозуміла причина виникнення захворювання;
- обтяжений сімейний анамнез;
- рецидивуючі атаки;
- ймовірна хронізація панкреатиту.

Генетичне дослідження повинно обов'язково супроводжуватися консультацією генетика. Моногенетичні тести повинні включати *PRSS1*, *SPINK1*, *SFTR* та *CTRC*. До найбільш поширених аутосомно-домінантних мутацій *PRSS1* відносяться р.А16V, р.Н29I, р.Р122Н та р.Р122С.

Проведення КТ або МРТ рекомендовано як перша лінія візуальної діагностики панкреатиту. Ехосонографію доцільно використовувати у випадках сумнівного діагнозу після попередніх КТ-обстежень. У випадку, коли після проведених обстежень діагноз не встановлений, слід виконати МРХПГ. Останнім етапом діагностики повинно бути гістологічне дослідження при потужних функціональних проявах панкреатиту.

Серед лабораторних методів дослідження СП досить часто використовується визначення фекальної панкреатичної еластази І. Цей метод досить точно розділяє панкреатичну мальабсорбцію від позапанкреатичної, є непрямим та неінвазивним, високочутливим. Ще одним методом лабораторної діагностики є С13-тригліцеридний дихальний тест. Він є досить точним, високочутливим і дає змогу оцінити ефективність замісної ферментної терапії.

До загальних лікувальних підходів пацієнтів із панкреатитом відносять уникання вживання алкоголю та куріння, прийом антиоксидантів та знеболюючих засобів, ендоскопічні та хірургічні інтервенції.

Основою харчування пацієнтів із панкреатитом є збалансована дієта, а її калорійність має бути адекватною енергетичним потребам. Дієтичні інтервенції мають враховувати нутритивний статус та звичне харчування пацієнта. Основні рекомендації дієтичного харчування наступні:

- уникали обмежень (необґрунтовані рестриктивні дієти призводять до погіршення нутритивного статусу);
- вживання алкоголю та куріння повинні бути повністю припинені;
- не слід застосовувати шаблонні дієти з недоведеною ефективністю;
- рекомендований прийом дієтичних добавок.

Серед позитивних ефектів замісної терапії слід відмітити полегшення симптомів, поліпшення якості життя, компенсацію дефіцитів нутрієнтів, нормалізацію маси тіла, зменшення смертності та зниження ризику виникнення ускладнень. Замісна терапія показана пацієнтам із підтвердженим панкреатитом за наявності клінічних симптомів та лабораторних ознак мальабсорбції. Більші дози ферментних препаратів зумовлюють кращу абсорбцію жиру, а при постійному застосуванні ферментів спостерігаються кращі результати усунення симптомів, нормалізація маси тіла, покращення якості життя.

СП є одним із найпоширеніших варіантів запального ураження ПЗ у дитячому та підлітковому віці. При ймовірності спадкової етіології до діагностичних інструментів додаються генетичні дослідження. Для лікування СП застосовуються переважно такі ж стратегії, що і при інших формах ХП.

Підготувала Оксана Габрук



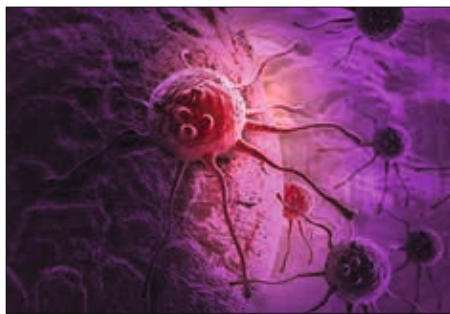
5 червня 2023 р. на 66-му році життя після тяжкої хвороби пішов з життя **Микола Миколайович Руденко**, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, автор понад 250 наукових праць, співавтор 12 навчальних посібників по терапії та гастроентерології, активний учасник наукових міжнародних конференцій. Він був взірцем професіоналізму, гідним прикладом для майбутніх поколінь.

Редакція Медичної газети «Здоров'я України» разом з колективом Національного медичного університету імені О.О. Богомольця висловлює щирі співчуття рідним, близьким, друзям і колегам Миколи Миколайовича.

НОВИНИ

**«ОНКОсвідомість» українців:
рак підшлункової залози**

Листопад – місяць обізнаності про рак підшлункової залози (РПЗ). Протягом цього місяця вийде 7 відео, в яких йтиметься про все, що стосується хвороби.



Найкращі онкологи України об'єдналися задля інформування українців про останні досягнення доказової медицини щодо різних видів раку. Створений на початку 2023 року проєкт із відеопрограм про колоректальний рак (який поєднує рак товстої, прямої, сліпої, сигмоподібної та ободової кишок) розрахований на 7 циклів, присвячених різним пухлинним захворюванням. 1 листопада 2023 року почався новий етап: відбулася презентація циклу про РПЗ. За словами авторів, проєкт дозволить розширити межі обізнаності, надавши тисячам українців спеціалізовану інформацію про рак. У випусках можна отримати відповіді на питання не тільки стосовно своєчасної діагностики, а й дізнатися про те, як і коли необхідно її здійснювати, як стабілізувати психічний стан хворого, як обрати свого лікаря і не помилитися в терапії.

У реалізації першого циклу програм проєкту «ОНКОсвідомість»

Національному інституту раку допомогла компанія «Серв'є Україна». Її генеральний директор Клаврель Ніколя Бертран ділиться цілями програми: «Онкологія для «Серв'є» є пріоритетним напрямком діяльності з фокусом на інноваційність і терапію тих видів раку, які важко піддаються лікуванню. Рак підшлункової залози є саме таким. Сьогодні разом із ДНП «Національний інститут раку» ми запускаємо другий цикл програм «ОНКОсвідомість», щоб допомогти тисячам українців отримати більше необхідної інформації про це агресивне захворювання. Ми віримо, що цей проєкт допоможе пацієнтам та їхнім родичам зорієнтуватися у подальших кроках щодо діагностики, лікування, зміни способу життя тощо, а лікарям надасть можливість покращити ефективність спілкування з пацієнтами».

За статистикою, щороку в Україні реєструють приблизно 4500 випадків захворювань на РПЗ. Дві третини хворих помирають на першому році лікування, чверть пацієнтів мають шанс прожити рік після встановлення діагнозу, а 5 років – лише 6%. Загалом в Україні за 2022 рік на РПЗ захворіло понад 3200 людей, із них 52% – чоловіки, померло 1255 чоловіків і 1023 жінки.

За матеріалами
<https://www.youtube.com/@onkosvidomist>
<https://health-ua.com>

АНОНС

**До 80-річчя з дня народження доктора медичних наук,
професора Дегтярьової Ірини Іванівни**
Науково-практична конференція з міжнародною участю

**Від новітніх наукових концепцій
у гастроентерології та гепатології
до конкретного пацієнта**

7-8 грудня 2023 року

Організатори заходу

ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (УГА)
Полтавський державний медичний університет



Наукова тематика заходу:

- епідеміологія захворювань органів травлення;
- етіологія та патогенез хвороб органів травлення (експериментальні й клінічні дослідження);
- діагностика, лікування і профілактика захворювань органів травлення;
- новітні технології хірургічного лікування;
- актуальні питання дієтології та лікувальне харчування при захворюваннях органів травлення;
- новітні досягнення сучасної гастроентерології і гепатології (новини зі світових і європейських наукових форумів 2023 року).

Участь безкоштовна. По закінченню роботи учасники отримують сертифікати (10 балів).

Запрошуються гастроентерологи, дитячі гастроентерологи, лікарі загальної практики, сімейної медицини, терапевти, педіатри, хірурги, проктологи, дієтологи, сонологи, ендоскопісти й лікарі інших спеціальностей.

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України

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

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

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

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

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

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

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

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

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

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

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

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

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

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

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

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

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

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

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України

В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Адреса для листів

Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція a.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ВІННЕР ПРОЖЕКТ»

Вул. Фізкультури, 30-В, м. Київ, 03150.

Підписано до друку: жовтень 2023 р.

Замовлення № 2101123.

Наклад **12 750** прим.

Юридично підтверджений наклад.

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

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

Т.Д. Звягінцева, д. мед. н., професор, А.І. Чернобай, к. мед. н., доцент,
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Холецистектомія та метаболічний синдром: патогенетичний взаємозв'язок

Сьогодні з'являється все більше даних про зв'язок холецистектомії (ХЕ) з надмірним ризиком розвитку метаболічного синдрому (МС) та його ускладнень – цукрового діабету 2 типу (ЦД2), атеросклеротичних судинних захворювань та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). ХЕ може спричинити аномальні метаболічні наслідки, такі як зміни рівня глюкози, інсуліну (а також індексу інсулінорезистентності – НОМА-ІR), рівнів ліпідів (підвищення тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької щільності – ЛПДНЩ), розвиток стеатозу печінки та МС [3, 6, 10].

Когортне дослідження в США, засноване на NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III – Американська національна програма соціального дослідження, яку проводить Національний центр статистики охорони здоров'я США), показало, що НАЖХП як печінковий прояв МС була пов'язана з ХЕ, але не з камінням у жовчному міхурі (ЖМ), і цей зв'язок був сильнішим у чоловіків, ніж у жінок, оскільки у 68% чоловіків після ХЕ було виявлено НАЖХП. Відзначався також зв'язок між ХЕ та підвищеним рівнем печінкових ферментів (аланінамінотрансферази – АЛТ, аспартатамінотрансферази – АСТ, гамма-глутамінтранспептидази – ГГТП), і ця тенденція була більш значущою, якщо ХЕ проводилася після 10-річного анамнезу жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) [4].

С. Ruhl та J. Everhart (2013) показали незалежний зв'язок НАЖХП із ХЕ у великому популяційному дослідженні в США. Серед 12 232 учасників поширеність ЖКХ становила 7,4%, ХЕ – 5,6% та НАЖХП – 20,0%. В учасників із ХЕ була більш висока скоригована за віком та статтю поширеність НАЖХП (48,4%), ніж у пацієнтів із ЖКХ (34,4%) або без неї (17,9%; $p < 0,01$ в усіх порівняннях). Тобто багатоваріантний скоригований аналіз підтверджує зв'язок НАЖХП із ХЕ, але не з ЖКХ. Отже, ХЕ як така може бути чинником ризику розвитку НАЖХП [15].

МС також є серйозною проблемою громадської охорони здоров'я. Основними факторами ризику є атерогенна дисліпідемія, підвищений кров'яний тиск, підвищений рівень глюкози в плазмі, протромботичний та прозапальний стан.

Зв'язок ХЕ з різними компонентами МС відзначають багато авторів [3, 4, 6, 8, 10], що підтверджується збільшенням індексу маси тіла (ІМТ), рівня глюкози натще і високою поширеністю ЦД2, підвищеною концентрацією тригліцеридів, холестерину, ЛПДНЩ (що вказує на стеатогенний ефект у печінці) більшою мірою, ніж у цих пацієнтів до оперативного втручання щодо

ЖКХ. Ці спостереження підтверджують досі невідому роль ЖМ у регуляції системного метаболізму ліпідів. Видалення ЖМ може призвести до порушення профілю ліпідів, стимулювати накопичення жиру в печінці (стеатоз) та посилювати метаболічний стрес.

Наведені вище дані переконливо свідчать про те, що ХЕ сама по собі є фактором ризику розвитку МС і може серйозно вплинути на загальне регулювання обміну речовин та стан здоров'я людини.

Основні патогенетичні механізми, за допомогою яких ХЕ може викликати МС, повністю не з'ясовані, проте привертають увагу такі положення:

- ЖМ, виконуючи резервуарну функцію, виступає фізіологічним водієм ритму enteroгепатичної циркуляції жовчних кислот (ЖК). Ця функція опосередкована різними механізмами нейрогормональної координації, які включають печінку та кишечник. Втрата множинних функцій ЖМ призводить до прискорення enteroгепатичної циркуляції як печінкових первинних кислот (холевої, хенодезоксихолевої), так і кишкових вторинних (дезоксихолевої, литохолевої) і третинних (урсодезоксихолевої – УДХК);

- у пацієнтів із ХЕ знижено пул первинних жовчних солей, холату та хенодезоксихолату, в той час як пул дезоксихолату залишається нормальних розмірів. У результаті цих змін загальний пул жовчних солей зменшується майже вдвічі порівняно з нормальним розміром, а дезоксихолат стає переважно жовчною сіллю [9];

- ХЕ впливає на enteroгепатичну циркуляцію жовчних солей та супутню передачу сигналів через рецептори жовчних солей, що беруть участь у метаболічному гомеостазі. Це може свідчити про те, що ХЕ є біомаркером метаболічних порушень через викликані ЖК зміни в enteroгепатичній циркуляції, а також біомаркером НАЖХП [8];

- через відсутність моторної та скорочувальної функції ЖМ, що виступає в ролі резервуара жовчі та скорочувальної помпи,

порушується модулювання потоку ЖК в enteroгепатичній циркуляції, яка відповідає за регуляцію гомеостазу тригліцеридів, ЖК та холестерину в організмі;

- після ХЕ випадає концентраційна функція ЖМ, тому печінкова жовч концентрується сильніше в 4-5 разів через відсутність міхурової жовчі, при цьому збільшується пул ЖК і «перетравлювальна здатність» печінкової порції жовчі;

- після втраченої резервуарної функції ЖМ пул ЖК циркулює швидше, змінюючи enteroгепатичну циркуляцію. ХЕ може вплинути на гомеостаз глюкози і ліпідів і збільшити ризик високого кров'яного тиску та серцево-судинних захворювань [10];

- ХЕ може визначати порушення регуляції енергетичного гомеостазу всього організму шляхом значного скорочення часу рециркуляції ЖК, при цьому ЖК виробляють метаболічні сигнали, які діють без ритмічної функції ЖМ. ХЕ через викликані ЖК зміни enteroгепатичної циркуляції є фактором ризику розвитку метаболічних порушень ще одним фактором ризику розвитку МС (рис. 1).

Втрата множинних функцій ЖМ призводить до прискорення enteroгепатичної циркуляції як печінкових первинних кислот (холевої, хенодезоксихолевої), так і кишкових вторинних (дезоксихолевої, литохолевої) і третинних (УДХК). У цих умовах зміни можуть відбуватися на рівні взаємодії:

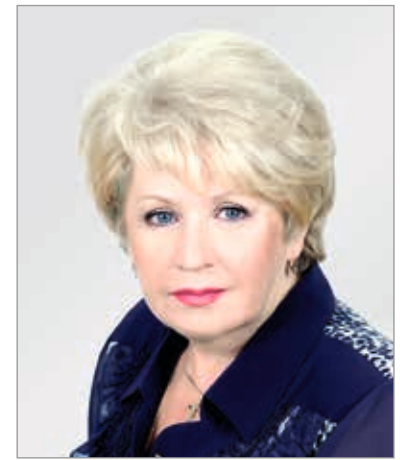
- кишкових ЖК – фарнезоїдного X-рецептора (FXR) та вивільнення фактора росту фібробластів 19 (FGF19);

- кишкові ЖК – рецептор ЖК-1, пов'язаний із G-білком (GPBAR-1, також відомий як TGR5), і вивільнення глюкагоноподібних пептидів-1 і 2 (GLP1/2) і пептиду YY (PYY) із важливими метаболічними впливами (на рівень глюкози, метаболізм інсуліну і апетит);

- ЖК сироватки та FXR гепатоцитів і клітин Купфера GPBAR-1 з інгібуванням синтезу ЖК, а також GPBAR-1 бурого жирової тканини та поперечно-смугастих м'язів із додатковими метаболічними ефектами. Виявляється також роль однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) із впливом на механізми, опосередковані ядерними рецепторами, що призводять до розвитку МС та підвищення ризику у деяких осіб.

Нещодавно було виявлено, що слизова оболонка ЖМ є основною enteroгепатобілярною ділянкою експресії фактора росту фібробластів 19 (FGF19), який у високих концентраціях секретується у жовч. FGF19 може функціонувати як ендокринний гормон та проявляти метаболічну дію в різних тканинах організму. FGF19 допомагає регулювати метаболізм ліпідів, глюкози та енергії під час їжі та натще, здатний пригнічувати індукований інсуліном синтез жирних кислот у печінці, що є ключовим процесом, який контролює толерантність до глюкози та накопичення триацилгліцеринів (ліпідів) у печінці, крові та жировій тканині [7].

Зниження рівнів циркулюючого FGF15/19, пов'язане з ХЕ, може викликати ряд метаболічних порушень: зміну гомеостазу глюкози, ЦД2, інсулінорезистентність (ІR), зміну



Т.Д. Звягінцева

вмісту ліпідів у печінці, що сприяє розвитку діабету та метаболічно-асоційованої неалкогольної жирової хвороби печінки (МАЖХП), а також шлунково-кишкових дисфункцій [4].

Фундаментальні дослідження, проведені за останні два десятиліття, виявили нові функції ЖК, такі як «гормональні» сигнальні молекули та метаболічні інтегратори [3].

Зміна гомеостазу ЖК впливає на метаболічний гомеостаз печінки, викликає запалення та сприяє патогенезу метаболічних захворювань, таких як МАЖХП, ЦД, ожиріння та запальні захворювання кишечника (ЗЗК).

Метаболічна дія ЖК є результатом активації ними різних внутрішньоклітинних ліганд-активованих ядерних рецепторів, таких як фарнезоїдний X-рецептор (FXR), прегнанний X-рецептор (PXR), конститутивний андростановий рецептор (CAR) та рецептор вітаміну D (VDR), а також рецептори, пов'язані з G-білком на поверхні клітини (GPCR), такі як рецептор ЖК, пов'язаний із G-білком (TGR5 і Gpbar-1), і рецептор сфінгозин-1-фосфату-2 (S1PR2) у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), що зумовлює появу системних сигнальних ефектів поза enteroгепатичними тканинами [11].

ЖК безпосередньо активують 3 ядерні рецептори: FXR, PXR і VDR, які високо експресуються в тканинах, що піддаються впливу ЖК, включаючи печінку та кишечник (рис. 2).

ЖК активують сигнальні шляхи, опосередковані FXR і GPBAR1/TGR5. У гепатоцитах активація FXR ЖК може активувати SHP, PPAR і VLDL-R, що знижує ліпогенез і посилює ліполіз. У результаті рівень ЛПДНЩ у плазмі знижується. FXR також збільшує глікогенез та знижує глікогеноліз. В enteroцитах передача FXR-сигналів підвищує експресію FGF19. Потім FGF19 циркулює в печінці та інгібує глюконеогенез за допомогою зв'язування та активації FGFR4. Активація TGR5 PK стимулює секрецію GLP-1 enteroендокринними L-клітинами, що збільшує секрецію інсуліну з панкреатичних β-клітин та підвищує ІR. У клітинах бурого жиру та скелетних м'язів активація TGR5 призводить до підвищення внутрішньоклітинного рівня цАМФ і експресії Dio2. Dio2 перетворює неактивний тироксин (Т4) на активний 3,5,3'-трийодтиронін (Т3) для збільшення витрати енергії.

Активация FXR:

- координує білярну секрецію ЖК, холестерину і фосfolіпідів, які утворюють змішані міцели в жовчі, тим самим запобігаючи утворенню жовчного камення та пошкодженню ЖК епітелію жовчних протоків;

- індукує печінкову експресію PPARγ (рецептор активації проліферації пероксисом), що спричинює накопичення жиру в печінці, яке призводить до стеатозу;

- бере участь у чутливості до інсуліну та регуляції рівня глюкози і ліпідів, відіграє протизапальну роль при пошкодженні печінки і ЗЗК;

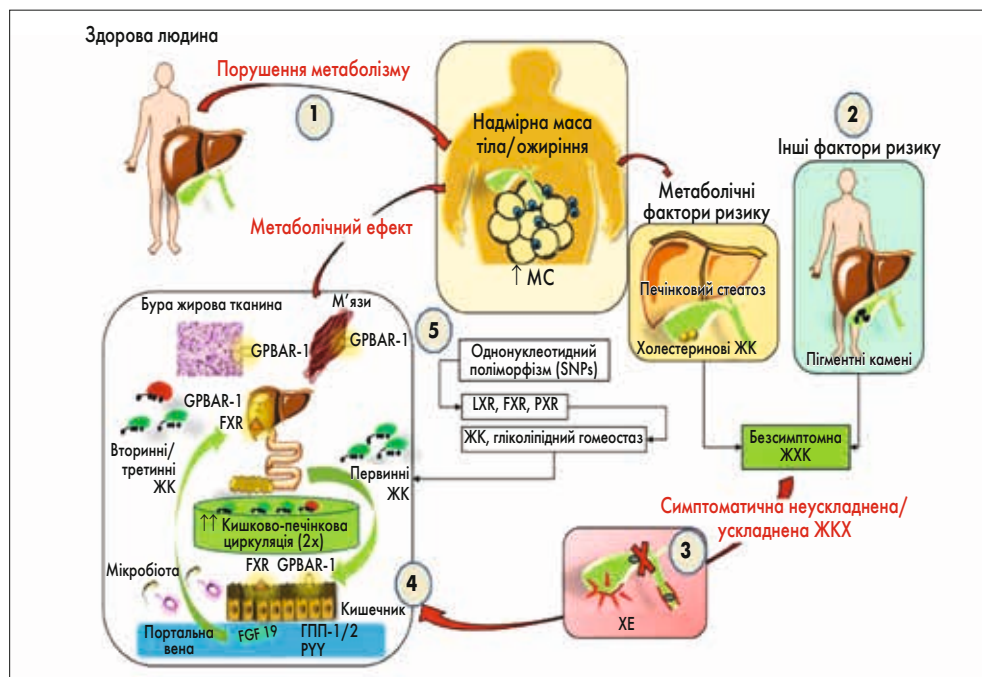


Рис. 1. Патогенетичні механізми зв'язку ХЕ та метаболічних порушень (за А. Di Ciaula et al., 2018)

Примітки: ГПП – глюкагоноподібний пептид; PYY – пептид YY; GPBAR-1 – G-білок, пов'язаний із рецептором ЖК; FXR – фарнезоїдний рецептор; LXR, FXR, PXR – ядерні рецептори.

Продовження на стор. 10.

Т.Д. Звягінцева, д. мед. н., професор, А.І. Чернобай, к. мед. н., доцент,
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Холецистектомія та метаболічний синдром: патогенетичний взаємозв'язок

Продовження. Початок на стор. 9.

- бере участь у передачі сигналів ядерного транскрипційного фактора NF-κB, що знижує продукцію прозапальних цитокінів у печінці;

- збільшує експресію печінкового переносника жирних кислот транслокази FAT/CD36 [6, 11].

Мембранний рецептор ЖК – TGR5 – має важливі метаболічні ефекти: активація TGR5 збільшує витрату енергії і запобігає накопиченню жиру в печінці. У тонкій кишці TGR5 позитивно регулює секрецію GLP1 L-ентероендокринними клітинами і, таким чином, сприятливо модулює чутливість до інсуліну та метаболізм глюкози [3].

Рецептори ЖК – PXR і CAR – також діють як регулятори метаболізму (так звані ендобіотичні рецептори) при фізіологічних та патологічних станах і можуть бути залучені в розвиток і лікування метаболічних захворювань.

Ці ядерні рецептори діють як датчики рівнів ЖК у гепатоцитах та ентероцитах і опосередковують плейотропні ефекти ЖК у регуляції метаболічного гомеостазу, що патогенетично пояснює доцільність застосування препаратів, які містять ЖК, зокрема, УДХК, у лікуванні МС, що розвинувся.

Планова ХЕ збільшує індекс вмісту жиру в печінці, НОМА-IR та концентрацію аполіпопротеїну В (apoB) у сироватці крові. Ці результати підтверджують припущення, що ХЕ є чинником ризику розвитку НАЖХП та інших станів, асоційованих із ІР.

Проспективне дослідження типу «випадок – контроль» у пацієнтів латиноамериканського походження без ожиріння із ЖКХ, які перенесли планову ХЕ, показало, що, за даними магнітно-резонансної терапії, через 2 роки після операції спостерігалось значне збільшення рівня інсуліну в сироватці, індексу НОМА-IR, рівнів apoB у сироватці та вмісту жиру в печінці. Підвищення рівнів apoB свідчить про системну та печінкову ІР [17].

Останнім часом найбільший інтерес щодо ролі ХЕ у розвитку захворювань печінки пов'язаний із її прямим патогенетичним впливом на розвиток **стеатотичного захворювання печінки, пов'язаного з метаболічною дисфункцією (МАСХП)** [10, 16, 18].

Стеатотичне захворювання печінки, пов'язане з МАСХП, є всеосяжним терміном нової номенклатури захворювань печінки, про яку було оголошено Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) у червні 2023 року, замість терміну МАЖХП. МАСХП включає пацієнтів зі стеатозом печінки та наявністю принаймні одного з п'яти кардіометаболічних факторів ризику. Стеатогепатит, пов'язаний з метаболічною дисфункцією (МАСГ), є терміном, що замінює НАСГ [10, 16].

Роттердамське дослідження (S. Latenstein, S. Carmen et al., 2020) повідомляє про проведений регресійний аналіз, що пов'язує ХЕ з МС та НАЖХП. Учасники дослідження

пройшли ультразвукове дослідження (УЗД) печінки в період з 2009 по 2014 роки для оцінки стеатозу після ХЕ та поширеності МС і НАЖХП [8].

Дослідження у США показало сильніший зв'язок НАЖХП із ХЕ проти наявності лише каменів у ЖМ і передбачає, що ХЕ може бути чинником ризику розвитку самої НАЖХП [8].

Останні досягнення в розумінні передачі сигналів ЖК та їх ролі у регуляції метаболічного гомеостазу пояснюють необхідність застосування терапевтичних засобів на основі ЖК для лікування метаболічних захворювань. ЖК та їхні похідні є потенційними терапевтичними агентами для лікування метаболічних захворювань печінки.

Досвід застосування УДХК як лікарського засобу має багаторічну історію. За цей час показано досить високу її клінічну ефективність. Про патогенетично обґрунтоване застосування УДХК при МС та МАСХП повідомляють багато авторів [1, 9, 10]. Біологічні ефекти УДХК добре відомі, вона має широкий діапазон плейотропних властивостей. Встановлено, що УДХК виконує роль молекулярного шаперону, регулює гомеостаз ендоплазматичного ретикулу, фолдинг і посттрансляційну модифікацію білків, покращує функції кишкового бар'єру і модулювання складу кишкової мікробіоти, взаємодіє з глюкокортикоїдним рецептором, позитивно впливає на цитокіновий статус, допомагає знизити рівень прозапальних цитокінів інтерлейкіну (IL)-6, IL-17, резервує клітинні структури гепатоцитів і стимулює антиапоптозні шляхи, усуває мітохондріальну дисфункцію, має нейроцитопротекторну дію, покращує функціонування дофамінергічних нейронів, знижує нейротоксичність [10].

УДХК є агоністом та лігандом GPCR (G protein-coupled bile acid receptor), усуває проатерогенний ліпідний профіль та зменшує стеатоз, тому її призначення терапевтично обґрунтоване при лікуванні запаленої печінки (НАСГ) та товстої кишки.

Про патогенетично обґрунтоване застосування УДХК при МАСХП повідомляють багато авторів [1, 9, 10]. УДХК активує ліпопротеїназу плазми крові – фермент, який гідролізує жири ліпопротеїдів, та холестерол-7α-гідроксилазу – фермент, який контролює синтез холестерину в печінці. Проведене дослідження високих доз УДХК послаблювало

печінкову ІР, що підтверджують V. Rutzia та співавт. (2011), які провели 12-місячне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатопроцентне дослідження для оцінки ефективності й безпеки HD-УДХК (високодозова УДХК; 28-35 мг/кг/день) у 126 пацієнтів із підтвердженим за допомогою біопсії НАСГ та підвищеним рівнем АЛТ. HD-УДХК значно знизила середній рівень АЛТ на 28,3% від вихідного через 12 місяців порівняно з плацебо на 1,6% (p<0,001). Наприкінці дослідження рівні АЛТ нормалізувалися (≤35 МО/л) у 24,5% пацієнтів, які отримували HD-УДХК, і у 4,8% пацієнтів, які отримували плацебо (p=0,003). Обидва результати пояснюються змінами маси тіла під час дослідження. HD-УДХК значно знижувала маркер фіброзу сироватки FibroTest® (p<0,001) порівняно із плацебо. HD-УДХК також значно покращувала маркери глікемічного контролю та ІР. Проблем із безпекою у цій популяції не було.

Автори роблять висновок про те, що лікування HD-УДХК було безпечним, покращувало рівні амінотрансфераз, маркери сироваткового фіброзу та деякі метаболічні параметри. Дослідження з гістологічними кінцевими точками також були виправдані та достовірні [19].

Результати численних клінічних досліджень підтверджують, що патогенетично обґрунтованим способом профілактики і корекції МС та коморбідних патологій може бути застосування препарату УДХК – Урсофальк. Його призначення дозволяє скоригувати множинні клінічні прояви МС, що розвинулися після ХЕ: нормалізувати метаболізм глюкози, знизити ІР, зменшити атеросклеротичні ураження судин і вираженість стеатозу та МАСХП.

ЖК регулюють конфігурацію кишкового мікріобіома, а мікріобіом впливає на склад пулу ЖК та експресію генів, контрольованих рецептором FXR. Вісь «мікріобіота – кишечник – печінка» грає вирішальну роль в обміні ліпідів, глюкози та енергетичному обміні всього організму.

Розуміння взаємодії ЖК та мікріобіома дуже важливе для лікування і профілактики МС, МАСХП, ЗС ШКТ, ЦБ й ожиріння.

Для корекції МС і МАСХП, що розвинулися після ХЕ, патогенетично доцільним є призначення препаратів УДХК у комбінації з пре- та пробіотичними препаратами, які модулюють кишкову мікріобіоту, зберігають її різноманіття, якісний склад: препаратами інсуліну, масляної кислоти, які є колонопротекторами, енергетичними субстратами мікріобіоти [1].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України є новий високоефективний натуральний препарат-колонопротектор для лікування МС, патології печінки, дисбіозу кишечника і порушень мікріобіоти та нейропротекції – Зафакол IQ.

Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:^{1,2}

Дискінезія жовчного міхура
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1-3 місяці

Хронічний безкам'яний холангіт
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1-3 місяці

Біліарний сладж
• 8–10 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 3-6 місяців

Холестероз жовчного міхура
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

ЖКХ (жовчокам'яна хвороба)
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–18 місяців

Постхолецистектомічний синдром
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1-3 місяці

Біліарний рефлюкс
• по 1 капсулі 250 мг на ніч
• від 10–14 днів до 2 місяців

Профілактика колоректального раку
• 8–15 мг/кг на день
• безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки:^{1,2}

Первинний біліарний цироз
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Первинний склерозуючий холангіт
• 15–25 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Алкогольна хвороба печінки
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6 місяців

Вірусний гепатит
• 10 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

Неалкогольний стеатогепатит
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 12 місяців та більше

Ураження печінки при муковісцидозі
• 20–40 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних
• 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми
• три тижні

Профілактика гепатоцелюлярної карциноми
• 250–750 мг на день
• безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³



¹ Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38. ² Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72(11):71-79. ³ Paris A et al. Gastroenterology. 2006; 130(3):715-20. ⁴ Taniai K, Fujimura S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(11):1646-9. ⁵ Brok S, Kono M, Akimoto T. Patients treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007; 32(4):398-400. ⁶ Weigand T, Matzanski Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008; 38(2):123-31. ⁷ Liu K, Oso E, Liu L, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of metabolic cholestasis of pregnancy. Hanzhong Univ Sci Technology Med Sci. 2006; 28(2):350-2. ⁸ Wolf JM, Rydzicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(9):793-8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції. Урсофальк системний РТ № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РТ № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки РТ № UA/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистрибутор: ПРАТ «Натурфарм», вул. Лесна, 30а, м. Київ, Пуща-Водича, 04075; телефон: (044) 401-81-03, d.falkpharma.de

Виробник: Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
 Постачальник: Альфа Фарма АТ (Україна)

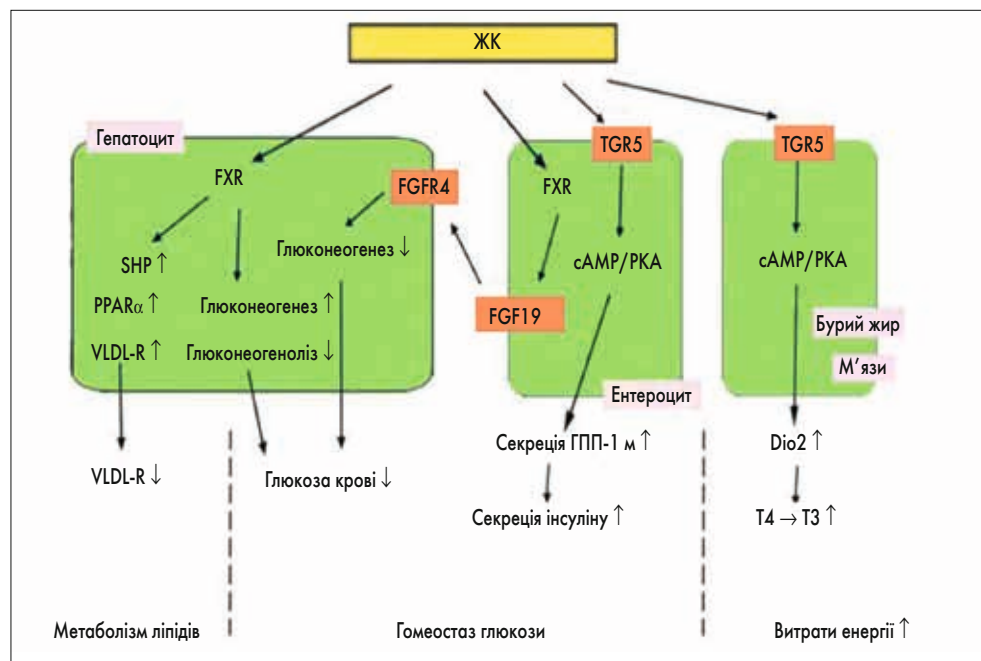


Рис. 2. Метаболічні ефекти ЖК (Y. Chen, S. Wu, Y. Tian, 2020)

Примітки: Dio2 – йодтиронін-дейодиназа типу 2; FGFR4 – рецептор FGF4; FXR – фаревоїдний рецептор; ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; PPARα – α-рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами; SHP – малий гетеродимерний партнер; VLDL – ЛПДНЩ; VLDL-R – рецептор ЛПДНЩ; cAMP – циклічний аденозинмонофосфат; PKA – протеїнкіназа; T4 – тироксин; T3 – трийодтиронін.

Зафакол IQ містить метаболіт нормальної мікробіоти масляну кислоту 250 мг (у вигляді бутирату кальцію), вітамін холекальциферол D₃ – 600 IU, пребіотик інулін 100 мг і пробіотик *Lactobacillus Helveticus* LH060-LMG-P31392 – 3×10⁹ CFU, *Bifidobacterium Longum Synbalance* BI072-DSM26197 – 3,18×10⁸ CFU.

Зафакол IQ, враховуючи його склад, є колонопротектором, постбіотиком (метабіотиком). І вперше інноваційним є включення до препарату лактобактерії *Lactobacillus Helveticus* 3×10⁹ CFU, що разом із *Bifidobacterium Longum* 3,18×10⁸ CFU дозволило вважати Зафакол IQ психобіотиком.

T.G. Dinan та співавт. (2013) представили концепцію психобіотика, що визначається як пробіотик, який володіє нейроповедінковими або психіатричними перевагами [18].

Lactobacillus Helveticus LH060-LMG-P31392 визнаний американською FDA безпечним мікроорганізмом (GRAS) та отримав у 2007 році статус безпеки (QPS) від Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA), не має набутої стійкості до антибіотиків.

Bifidobacterium Longum Synbalance BI072-DSM 26197 – один із найпоширеніших з 32-х видів, присутніх у ШКТ людини, належить до роду *Bifidobacterium* – грампозитивна, каталазонегативна, паличкоподібна, анаеробна бактерія. *Bifidobacterium Longum Synbalance* BI072-DSM 26197 має один з найбільших бактеріальних геномів, що пояснює високу здатність до адгезії до кишкового епітелію та активної і пасивної колонізаційної резистентності, спрямованої на запобігання заселенню ШКТ умовно-патогенними та патогенними мікробами.

Lactobacillus Helvecii має властивості психобіотика – це пробіотик, що має характеристики модуляції функцій центральної нервової системи (ЦНС) або узгоджених дій осі «кишечник – мозок» (GBA) через нервові, гуморальні та метаболічні шляхи для поліпшення шлунково-кишкової активності, а також анксиолітичних і навіть антидепресивних функцій [20].

Ефекти *Lactobacillus helveticus* і *Bifidobacterium longum* як психобіотика полягають у зниженні депресії, тривожності, рівня стресу, підвищенні когнітивних функцій, ангедонії (втрати здатності відчувати задоволення), якості сну та життя.

Зростання даних показує, що депресія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку МС, ЦД і серцево-судинних захворювань [5, 12, 17].

P. An та співавт. (2012) систематично проаналізували 29 поперечних досліджень за участю 155 333 суб'єктів та виявили зв'язок депресії (визначається або за симптомами, про які повідомляють самі пацієнти, або за психічним розладом) та МС. Результати аналізу вказують на двоспрямований зв'язок між депресією та МС і підтримують необхідність раннього виявлення й лікування депресії у пацієнтів із МС [14].

F.L. De Oliveira та співавт., використовуючи динамічну модель мікробіому, вперше показали (2023) позитивний вплив *Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175 на мікробіоту кишечника у людей із легкою тривожністю [12].

Пацієнти після ХЕ і розвиненого МС мають підвищений рівень тривожності й порушення когнітивних функцій, тому призначення препарату Зафакол IQ є патогенетичним і терапевтично правомочним, що дозволить зменшити поліпрагмазію у таких пацієнтів і зменшити негативний вплив фармакологічних засобів при розвиненій МАСХП на тлі МС та після ХЕ.

Мукофальк є натуральним пребіотиком для модуляції мікробіоти та усунення синдрому надлишкового бактеріального зросту (СНБЗ) у пацієнтів із МС після ХЕ. Діюча речовина – *Israghula husk* (лушпиння насіння подорожника *Plantago ovata* Forssk). Мукофальк створює умови для фізіологічної

життєдіяльності нормальної мікрофлори товстої кишки та сприяє регенерації пошкоджених клітин кишкового епітелію. Літотичний ефект засобу Мукофальк дозволяє використовувати його для запобігання формуванню біліарного сладжу в біліарному тракті після ХЕ. При його використанні у разі гіперхолестеринемії від легкого до помірного ступеня відзначається зниження холестерину ЛПНЩ приблизно на 7% [13].

При МС після ХЕ призначення засобу Мукофальк обґрунтовано його гіполіпідемічною, гіпохолестеринемічною, енергозберігаючою, пребіотичною діями. Препарат є природним регулятором і модулятором моторики кишечника за рахунок вмісту природних баластових речовин, що скорочує транзитний час у кишечнику.

У проведеному багатоцентровому рандомізованому проспективному дослідженні повідомляється про лікування 721 хворого віком від 19 до 91 року. Обґрунтовано застосування псиліуму (Мукофальк) у багатоцільовій терапії хворих з гіперліпідемією, МС та запором. Доведено гіполіпідемічну дію засобу Мукофальк в усіх групах хворих, продемонстровано можливість його одночасного призначення зі статинами для синергізму дії у групах хворих із високим та дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. При тривалому застосуванні засобу відмічається нормалізація випорожнень у більшості пацієнтів. Відміна препарату не знадобилася жодному пацієнту. На тлі 24-тижневого прийому засобу знизився ІМТ у середньому на 4,75-9,80% без суттєвих обмежень харчових звичок пацієнтів [7].

Група авторів опублікувала рекомендації щодо профілактики МАЖХП у пацієнтів із ЖКХ після лапароскопічної ХЕ. Автори провели лікування, що включало прийом засобів Урсофальк, Мукофальк і Хофітол. Урсофальк призначали по 10 мг/кг маси тіла на ніч протягом місяця. Курс профілактики повторюють через 3 місяці. Зазначена профілактична схема лікування дозволяє знизити частоту розвитку НАЖХП у пацієнтів із ЖКХ після лапароскопічної ХЕ [7].

Висновок

ХЕ може бути додатковим фактором ризику розвитку МС, незалежно від причин і механізмів виникнення конкрементів у ЖМ навіть за відсутності серйозних метаболічних порушень до операції. Це вимагає ретельного відбору пацієнтів на підставі наявних клінічних та епідеміологічних даних для виконання оперативного втручання, а також корекцію розвинених метаболічних порушень, щоб звести до мінімуму додаткові метаболічні ризики, визначити індивідуальні профілактичні і терапевтичні стратегії.

Для лікування МС після ХЕ слід використовувати як патогенетичну терапію препарати УДХК (Урсофальк), психобіотики (Зафакол IQ), природні модулятори моторики кишечника з пребіотичним ефектом (Мукофальк), які є синергістами і потенціюють терапевтичні ефекти один одного – гіполіпідемічну, нейропротекторну, дезінтоксикаційну дію (за рахунок ентеросорбуючої дії псиліуму), що модулює кишкову мікробіоту.

Виконання «профілактичної» ХЕ за відсутності чітких показань може бути недоцільним, враховуючи ризик пізніх ускладнень МАСХП та прогресування МС із коморбідною патологією.

Зростання поширеності МС, особливо серед пацієнтів, які перенесли ХЕ, підкреслює необхідність вивчення фактичного причинно-наслідкового зв'язку в майбутніх проспективних епідеміологічних та інтервенційних дослідженнях. Дослідження метаболічної функції ЖМ можуть покращити наше розуміння механізмів взаємозв'язку між видаленням ЖМ і розвитком МС.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Анкета читача

Здоров'я України

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. 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 контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий Дім «Здоров'я України. Медичні видання», 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: _____

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?

Анкети також можна заповнити тут:



Целіакія: оновлені рекомендації ACG 2023 з діагностики і лікування



Целіакія – хронічне захворювання тонкої кишки, зумовлене непереносимістю глютену. Характеризується аутоімунним запаленням слизової оболонки тонкої кишки через вживання продуктів, що містять глютен. У 2023 р. Американська колегія гастроентерологів (ACG) оновила рекомендації щодо діагностики і лікування целіакії. Документ опубліковано в журналі The American College of Gastroenterology.

Визначення та епідеміологія

Поширеність целіакії становить близько 1% серед загальної популяції, але в останні десятиліття має тенденцію до зростання. Це пов'язано як з поліпшенням діагностики захворювання, так і зі збільшенням загальної кількості випадків аутоімунної патології. Характеризується ураженням не лише тонкої кишки, а й інших органів і систем, тому її слід розглядати як системне захворювання.

Діагностика

Згідно з сучасними рекомендаціями, для верифікації діагнозу дорослим і дітям з підозрою на целіакію рекомендовано проводити езофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. У дітей альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну (Ig) А до тканинної трансглутамінази і позитивних антитіл до ендомізію у двох зразках крові. Ті ж критерії можуть бути використані для встановлення ймовірного діагнозу целіакії у дорослих, які відмовляються від проведення ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або за наявності протипоказань до процедури.

Позитивний серологічний тест може свідчити на користь діагнозу целіакії, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целіакії, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Тому для верифікації діагнозу обов'язковим є морфологічне дослідження біоптатів слизової тонкої кишки (1 або 2 зразки з цибулинного відділу та 4 – з дистального).

Езофагогастродуоденоскопія та біопсія дванадцятипалої кишки також можуть бути корисними для проведення диференційної діагностики з мальабсорбцією або ентеропатіями.

Показанням для обстеження є характерні для целіакії симптоми і відхилення лабораторних показників. Лімфоцитарний дуоденоз (≥ 25 інтраепітеліальних лімфоцитів на 100 епітеліальних клітин) за відсутності атрофії ворсинок не є специфічною ознакою целіакії.

Дієта

Єдиним доведеним ефективним методом лікування целіакії є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. Метою дієтотерапії є досягнення клінічної ремісії та відновлення морфологічної структури слизової тонкої кишки. У разі відсутності повної клінічної і серологічної відповіді на дієту цілі лікування визначаються індивідуально для кожного пацієнта.

Дотримання безглютенової дієти, як правило, призводить до швидкого зменшення симптомів целіакії. Проте повне загоєння слизової тонкої кишки може відбуватися поступово, протягом тривалого часу. При недостатній клінічній відповіді

або рецидиві симптоматики, незважаючи на безглютенову дієту, для оцінки динаміки доцільно провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ з біопсією. У дорослих пацієнтів за відсутності симптоматики протягом двох років від початку дотримання безглютенової дієти можливе проведення контрольної біопсії для оцінки загоєння слизової (за згодою пацієнта). При суворому дотриманні дієти позитивна динаміка, зазвичай, відзначається вже протягом кількох днів. Загоєння слизової при цьому відбувається не одразу і у деяких пацієнтів може бути неповним або відсутнім, при цьому відзначається підвищений ризик лімфопроліферативної малігнізації, ураження кісткової тканини (особливо стегнової кістки) і діагностування рефрактерної целіакії у пацієнтів із симптоматичним перебігом захворювання при дотриманні дієти.

Пацієнтам з целіакією рекомендовано вживати безглютенові продукти. Відповідно до рекомендацій, допустимо вживання вівсяних продуктів, але в такому випадку необхідне спостереження за станом пацієнта, оскільки цей злак може бути контамінований глютену (у різних сортах вівса ступінь токсичності може відрізнитися), а також існує невеликий ризик розвитку імунних реакцій на протеїн вівса – авенін. Загалом вживання продуктів з вівса безпечно для більшості людей з целіакією, але в деяких може викликати алергію. Різна переносимість різних сортів вівса може бути пов'язана з походженням чи збиранням урожаю зернових. Інтервали часу, протягом яких необхідно оцінювати симптоматику і проводити серологічне тестування після введення у раціон безглютенових вівсяних продуктів, не встановлено.

Засоби контролю

Пацієнтам із целіакією не рекомендовано повсякденне застосування детекторів



глютеноу. Для оцінки результатів дотримання дієти, згідно зі стандартами допомоги, необхідна консультація дієтолога, який має досвід використання в роботі безглютенової дієти. Технічні пристрої, що дозволяють провести кількісну оцінку вмісту глютену в їжі або біологічних зразках, можуть не диференціювати клінічно значущий і незначний вміст глютену.

Немає переконливих даних, які підтверджують, що застосування детекторів глютену дозволяє покращити дотримання дієти і загалом якість життя.

Використання пробіотиків

Недостатньо доказів, щоб надати рекомендації щодо доцільності застосування пробіотиків для лікування целіакії. Незважаючи на широке застосування пробіотиків при целіакії, їхня клінічна користь не встановлена. І хоча для захворювання характерний дисбіоз, його роль у патогенезі розладу незрозуміла. У пацієнтів з целіакією часто спостерігаються функціональні розлади, зокрема синдром подразненого кишечника. В таких випадках пробіотики можуть позитивно вплинути на симптоматику захворювання.

Вакцинація проти пневмококової інфекції

Пацієнтам з целіакією рекомендовано проведення вакцинації проти пневмококової інфекції. Вона безпечна, ефективна й особливо рекомендована людям старше 65 років і пацієнтам, що палять, віком від 19 до 64 років.

В осіб із целіакією ризик розвитку пневмококових інфекцій (сепсису, пневмонії) значно підвищений, що, ймовірно, пов'язано з гіпоспленізмом (нерідко у субклінічній формі), що виявляється приблизно у третини пацієнтів.

Скринінг

Пацієнтів із симптоматикою або лабораторними даними, що вказують на мальабсорбцію, наприклад, з хронічною діареєю із втратою маси тіла, стеатореєю, абдоминальним боєм і метеоризмом, слід обстежити на наявність целіакії. Скринінг також рекомендований пацієнтам, які мають родичів першої лінії з підтвердженою целіакією. Стани, за яких слід розглянути обстеження пацієнта на целіакію, наведені в таблиці.

Обстеження дітей

Дітям молодше 2 років, у яких немає дефіциту антитіл IgA, для встановлення діагнозу рекомендоване визначення титру антитіл класу IgA до тканинної трансглутамінази. У разі дефіциту IgA діагностику целіакії слід проводити за допомогою визначення титру антитіл IgG (антитіл до деамідованих пептидів гліадину DGP-IgG або антитіл до тканинної трансглутамінази TTG-IgG).

Повідомляється, що аналізи на титр антитіл класу IgA до тканинної трансглутамінази й антитіл класу IgA до ендомізію у дітей віком до 2 років менш достовірні. Дітям до 2 років для діагностики целіакії слід виконувати аналізи на титр антитіл класу IgA до тканинної трансглутамінази і на титр антитіл до деамідованих пептидів гліадину DGP-IgG.

Отже, целіакія є захворюванням, до діагностики і лікування якого потрібен комплексний підхід. Згідно з оновленими рекомендаціями ACG, верифікація діагнозу базується на даних ендоскопії та морфологічного дослідження біоптатів слизової тонкої кишки, а також результатах серологічного тестування. Єдиним ефективним методом лікування є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. Додаткові методи діагностики і лікування («глютенові детектори» і пробіотики) поки не мають переконливих доказів ефективності.

Реферативний огляд статті Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C. et al. (2023). American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2023 Jan 1; 118 (1): 59-76. doi: 10.14309/ajg.000000000002075.

Підготувала **Анна Хиць**

Таблиця. Стани, при яких рекомендовано обстеження пацієнта на целіакію	
Целіакія виявляється часто	Целіакія виявляється не часто, але піддається лікуванню
Симптоматична мальабсорбція	Легеневий гемосидероз
Діарея із втратою маси тіла	Чоловіче чи жіноче безпліддя
Хронічна діарея з/без болю в животі	Диспепсія
Хронічний дефіцит заліза та анемія неясного генезу	Аменорея
Порушення метаболізму кісткової тканини	Хронічна втома
Метеоризм і газоутворення після їди	Виражена мальабсорбція препаратів, що використовуються для замісної терапії гормонами щитоподібної залози
Втрата маси тіла неясного генезу	Епілепсія чи атаксія
Аномальне підвищення рівня печінкових ферментів	Запор
Випадкове виявлення атрофії ворсинок при ендоскопічному чи гістологічному обстеженні	Рецидивуючий біль у животі
Герпетичний дерматит	Хронічний біль у суглобах
Периферична нейропатія	Когнітивні порушення
Афтозні виразки порожнини рота	Рецидивуючий головний біль або мігрень
Відставання у зростанні	
Знебарвлені зуби або втрата емалі	
Захворювання щитоподібної залози	
Синдром запального кишечника	
Синдроми Дауна і Тернера	
Рекурентний панкреатит неуточної етіології	

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Знання про генетичну схильність до раку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) постійно поглиблюються з виявленням нових генів. Подібним чином краще розуміння зв'язку генотип/фенотип у пацієнтів із синдромом Лінча (LS) або сімейним аденоматозним поліпозом (САП) уможливорює надання індивідуалізованих рекомендацій щодо спостереження. Крім того, було показано, що визначення молекулярного профілю хворих на рак може мати вплив на таргетну терапію, таку як імунотерапія. Фахівці, які займаються лікуванням пацієнтів із пухлинами ШКТ, повинні бути ознайомлені з основними спадковими раковими синдромами та направляти пацієнтів до спеціалізованих онкологічних відділень для належного генетичного консультування і вирішення конкретних проблем, пов'язаних із кожним випадком генетичної схильності.

Синдром спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча) Поширеність і пенетрантність

LS становить 1-3% усіх діагностованих випадків колоректального раку (КРР). Це спричинено мутаціями зародкової лінії в одному з генів відновлення невідповідності (*MMR* – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* або *PMS2*) чи в молекулі адгезії епітеліальних клітин (*EPCAM*, яка викликає епігенетичне мовчання *MSH2*) і успадковується за аутосомно-домінантним типом. Понад 70% мутацій ідентифікуються в *MLH1*, *MSH2* або *EPCAM* у пухлинах з мікросателітною нестабільністю (*MSI*).

LS характеризується підвищеним ризиком появи КРР (30-73%) і злоякісних новоутворень інших органів поза ободовою кишкою, таких як ендометрій (30-51%), яєчники (4-15%), шлунок (до 18%), тонка кишка (3-5%), сечові шляхи (2-20%), підшлункова залоза (4%), головний мозок. Носії патогенних варіантів генів *MLH1* і *MSH2* мають значно вищий ризик розвитку КРР у молодшому віці на момент встановлення діагнозу порівняно з носіями патогенних варіантів *MSH6* або *PMS2*. Кумулятивна захворюваність

на рак ендометрія та сечових шляхів вища у носіїв *MSH2*. Дані про оцінки ризику раку для носіїв *EPCAM* поки обмежені.

Історично склалося так, що 2 клінічних фенотипи LS були описані в осіб із зародковими патогенними варіантами гена *MMR*, які поєднуються із пухлинами центральної нервової системи (синдром Тюрко) або шкірних залоз (синдром Муїра – Торре). Нещодавно третій фенотип, що називається конституційним, або двоалельним дефіцитом *MMR* (*CMMRD*), був описаний у тих осіб, які є гомозиготними або складними гетерозиготами для патогенних варіантів гена *MMR*. Він характеризується плямами на шкірі кольору кави з молоком і пухлинами, що виникають у дитинстві.

Клінічна та молекулярна діагностика

Зміни в генах *MMR* призводять до накопичення помилок під час реплікації ДНК, особливо в повторюваних послідовностях, відомих як мікросателіти, спричиняє *MSI* в асоційованих із LS пухлинах. Через зміни в генах *MMR* у пухлинах LS може бути відсутня експресія відповідного білка *MMR* (перевірено

імуногістохімічним – ІГХ – фарбуванням). ІГХ-тест на *MMR* у пухлинах КРР має чутливість і специфічність 94 і 88% відповідно і сильно корелює зі статусом *MSI*.

Клінічні критерії, що використовуються для ідентифікації осіб із ризиком розвитку LS, такі як критерії Amsterdam II і переглянуті рекомендації Bethesda, базуються на віці та сімейному анамнезі раку (табл. 1).

Через обмежену чутливість і специфічність клінічних критеріїв було запропоновано ширший молекулярний ІГХ-скринінг КРР із *MMR* та/або *MSI* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (рис. 1). Було показано, що універсальний ІГХ-тест на *MMR* пухлини у пацієнтів із КРР є більш чутливим за рекомендації Bethesda для ідентифікації осіб із ризиком LS (100 проти 87,8%). Крім того, клінічні критерії дедалі більше поступаються універсальному ІГХ-тесту на *MMR* завдяки ролі *MSI* як біомаркера для прогнозування хорошої відповіді на лікування інгібіторами імунних контрольних точок у пацієнтів із прогресуючим раком. Генетичне тестування зародкових мутацій можна розглядати у пацієнтів, які відповідають критеріям Amsterdam, незалежно від статусу *MMR*. Якщо доступне мультигенне панельне тестування, гени *MUTYH*, *POLE* і *POLD1* можна додати до генів *MMR*, особливо в осіб, у яких пухлину діагностовано у віці до 50 років (клас рекомендацій III; рівень доказовості C).

Колоноскопічне спостереження. Була продемонстрована прискорена послідовність аденоми-карциноми в осіб із LS. Періодичне колоноскопічне спостереження дозволяє видаляти поліпи

та діагностувати ранню стадію КРР. Колоноскопія, що проводиться кожні 3 роки, дає змогу знизити захворюваність на КРР і смертність на 62 і 66% відповідно, тоді як частіші скринінгові обстеження асоціюються з ранньою стадією КРР на момент діагностики та зниженням смертності від КРР до 72%. Оскільки діагностика КРР в осіб із LS у віці до 25 років мало ймовірна, а ризик КРР у носіїв мутацій генів *MSH6* і *PMS2* значно нижчий, ніж *MLH1* і *MSH2*, початок колоноскопічного спостереження рекомендується у віці 25 років для носіїв мутацій *MLH1* і *MSH2* та у віці 35 років для носіїв мутацій *MSH6* та *PMS2* (III; C). В усіх випадках слід враховувати вік початку захворювання у наймолодшого члена сім'ї та починати спостереження на 5 років раніше (V; B). Оглядова колоноскопія рекомендована через кожні 1-2 роки особам із LS без симптомів (III; A).

Показано, що хромоендоскопія з індигокарміном додатково до стандартної колоноскопії є значно ефективнішою, ніж лише колоноскопія в осіб із LS. Рекомендується проведення високоякісної колоноскопії у спеціалізованих центрах (IV; C).

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. Немає чітких доказів на користь ендоскопічного спостереження верхніх відділів ШКТ в усіх пацієнтів із LS. Слід розглянути можливість тестування та усунення *Helicobacter pylori* у всіх носіїв мутації. У регіонах із високим рівнем захворюваності на рак шлунка та в сім'ях з новоутвореннями шлунка в анамнезі можна розглядати можливість ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту через кожні 1-3 роки, починаючи з 30-35 років. Рутинне обстеження тонкої кишки при LS характеризується високою частотою хибнопозитивних результатів і не вважається економічно ефективним (IV; C).

Профілактика. Програма профілактики колоректальної аденоми/карциноми 2 (CAPP2) продемонструвала зниження на 60% частоти розвитку КРР

Продовження на стор. 14.

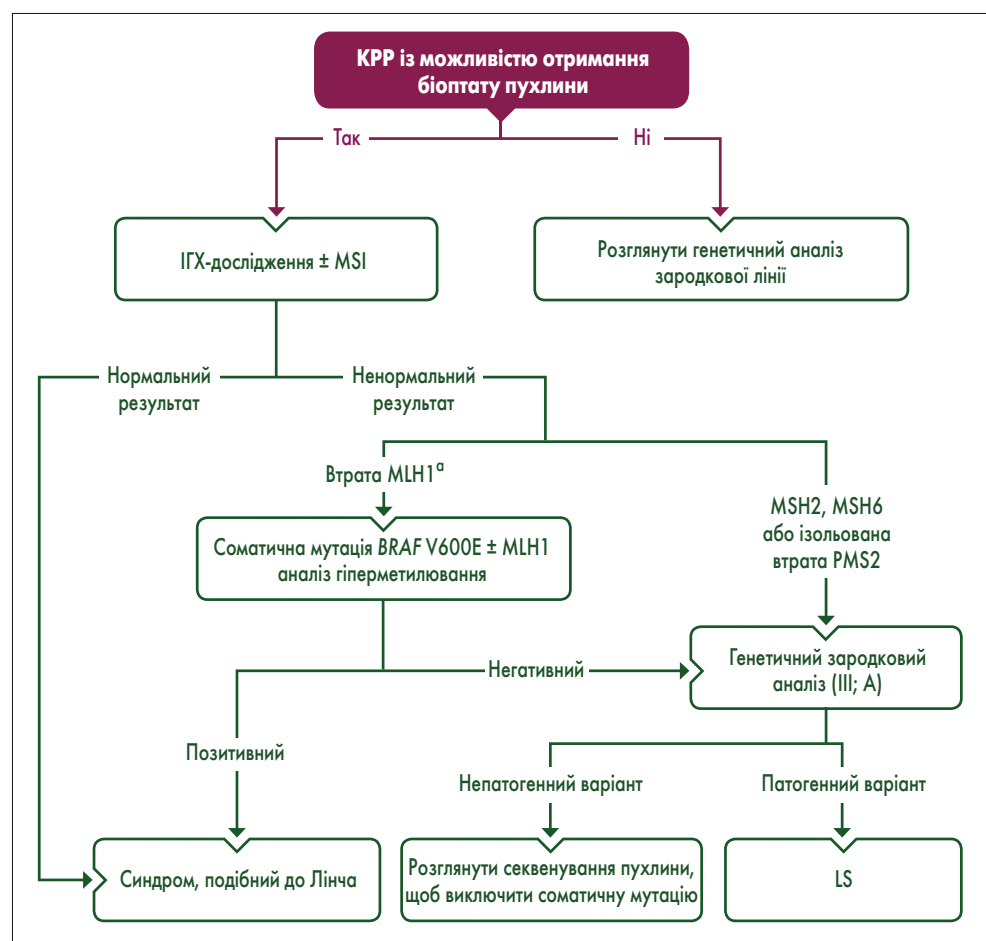


Рис. 1. Алгоритм молекулярної діагностики LS

* Якщо втрата експресії *MLH1* відбувається одночасно з втратою експресії *MSH2* або *MSH6*, слід рекомендувати генетичний аналіз зародкової лінії.

Таблиця 1. Критерії Amsterdam II та переглянуті рекомендації Bethesda

Критерії Amsterdam II	Рекомендації Bethesda
<p>Принаймні троє родичів повинні мати асоційовану з LS пухлину (КРР, рак ендометрія, тонкої кишки, сечоводу або ниркової миски); мають бути наявні всі критерії з наведених:</p> <ul style="list-style-type: none"> • один пацієнт має бути родичем першого ступеня спорідненості двох інших; • повинні хворіти щонайменше представники двох послідовних поколінь; • принаймні в одного родича із асоційованою з LS пухлиною вона має бути діагностована до 50 років; • САП слід виключити у випадку (випадках) КРР (якщо є); • пухлини потрібно верифікувати морфологічно, коли це можливо. 	<p>Пухлини окремих осіб слід перевіряти на <i>MSI</i> у таких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> • КРР діагностований у пацієнта віком до 50 років; • наявність синхронної або метакронної колоректальної чи іншої асоційованої з LS пухлини^a, незалежно від віку; • КРР з гістологією з високим <i>MSI</i>^b, діагностований у пацієнта віком до 60 років; • КРР діагностований у пацієнта, що має одного або кількох родичів першого ступеня із асоційованими з LS пухлинами, причому одна з пухлин виявлена у віці до 50 років; • КРР діагностований у пацієнта, який має двох або більше родичів першого чи другого ступеня спорідненості з асоційованими з LS пухлинами, незалежно від віку.

^aАсоційовані з LS пухлини включають рак прямої кишки, ендометрія, шлунка, яєчника, підшлункової залози, сечоводу та ниркової миски, жовчно-вивідних шляхів, головного мозку (зокрема глиобластома), рак тонкої кишки, а також аденоми сальних залоз і кератоакантоми.

^bНаявність лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, лімфоцитарна реакція, подібна до хвороби Крона, муцинозна/перспеподібноклітинна диференціація або характер росту медулярної тканини.

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Продовження. Початок на стор. 13.

та інших пухлин, асоційованих із LS, у тих осіб, які отримували 600 мг ацетилсаліцилової кислоти щодня протягом щонайменше 2 років порівняно з плацебо. Ацетилсаліцилову кислоту можна розглядати як засіб профілактики раку в осіб із LS, хоча оптимальна доза досі не визначена. Це є метою поточного дослідження CAPP3, в якому порівнюють щоденний прийом препарату в дозах 600, 300 і 100 мг (I; C).

Фактори навколишнього середовища та способу життя. Куріння й ожиріння підвищують ризик виникнення аденоми та KPP в осіб із LS. Пацієнтам рекомендується утримуватися від куріння і підтримувати нормальну масу тіла (III; C).

Лікування

Колоректальна хірургія. Показано наявність підвищеного ризику метастазування KPP після часткової колектомії. Якість життя після часткової та повної колектомії з ілеоректальним анастомозом була однаковою. Таким чином, розширена колектомія може бути варіантом лікування пацієнтів із LS, особливо молодшого віку, з приводу KPP (IV; C).

Системне лікування. Наявність MSI є доведеним прогностичним фактором і суперечливим предиктивним фактором для рутинних схем хіміотерапії (ХТ) при KPP та раку шлунка. Сучасні дані не дозволяють дати остаточні рекомендації щодо схем ХТ на основі статусу MMR або MSI. Статус дефіциту MMR або MSI може бути корисним для визначення підгрупи пацієнтів із KPP II стадії, які мають низький ризик рецидиву та для яких ад'ювантна ХТ може бути не потрібна (II; C).

У кількох дослідженнях показано, що MMR-дефіцитні пухлини містять високе мутаційне навантаження й експресують численні неоантигени, це робить їх чутливими до імунотерапії. Два інгібітори імунних контрольних точок забезпечували відповідь у пацієнтів із прогресуючим раком та дефіцитом MMR і отримали прискорене схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США: пембролізумаб для будь-якої солідної пухлини з дефіцитом MMR і ніволумаб для колоректальних пухлин з дефіцитом MMR.

X-синдром сімейного колоректального раку

Цей синдром наявний у 40% сімей, які відповідають критеріям Amsterdam II спадкового неполіпозного раку товстої кишки, але не мають пухлинного дефіциту MMR або основної альтерації гена MMR зародкової лінії. Ризик розвитку раку в цих сім'ях, імовірно, обмежується пухлинами колоректальної локалізації. Тому рекомендовано колоноскопичний огляд з інтервалом 3-5 років, починаючи з 40 років або на 10 років раніше, ніж вік виявлення «наймолодшого випадку» в сім'ї (IV; C).

Синдром дефіциту відновлення конституційної невідповідності

Пацієнти з біалельними мутаціями в одному з генів MMR зазвичай хворіють на рак у дитинстві. Реєструють високу захворюваність на KPP, аденоматозний поліпоз і пухлини тонкої кишки, гематологічні пухлини (лейкоз або лімфома), пухлини головного мозку, ендометрія та сечових шляхів. У двох експертних консенсусах запропоновано спостереження, що включає аналіз крові й ультразвукове дослідження черевної порожнини через кожні 6 місяців, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту та колоноскопію щорічно, а також на розсуд лікаря – щорічно МРТ всього тіла. В обох консенсусах зазначена відсутність надійних доказів і констатована потреба в додаткових дослідженнях.

Синдром, подібний до Лінча (Lynch-like syndrome)

Цей синдром схожий на LS через наявність дефіциту MMR або MSI (за винятком гіперметилування MLH1), але мутації зародкової лінії відсутні. У цих випадках генетичне тестування MMR на ДНК пухлини дає змогу виявити у 50-70% осіб наявні двоалельні соматичні мутації, якими можна пояснити аномальні результати ІГХ-дослідження та/або MSI. Таким чином, виключення спорадичної соматичної біалельної інактивзації цих генів позбавило б інтенсивного спостереження за пухлинами, асоційованими з LS, у родичів, які входять до групи потенційного ризику.

Синдром спадкового поліпозного колоректального раку

Колоректальний поліпоз – це група синдромів, що характеризується множинними поліпами в товстій кишці та підвищеним ризиком KPP, а також позакишковими проявами. Залежно від гістології поліпів виділяють аденоматозний, зубчастий і гамартоматозний поліпоз.

Сімейний аденоматозний поліпоз

Поширеність і пенетрантність
САП є аутосомно-домінантним спадковим розладом, асоційованим із мутаціями зародкової лінії в гені аденоматозної поліпозної палички (adenomatous polyposis coli, APC) і характеризується наявністю кількох колоректальних аденом. При класичній формі пацієнти із САП мають майже 100% ризик розвитку KPP у ранньому віці, якщо не виконати профілактичну колектомію. Це становить <1% усіх випадків KPP і є найчастішою причиною поліпозу з відомою генетичною причиною.

Клінічна та молекулярна діагностика

Клінічний діагноз включає два основні фенотипи: класичну форму, що характеризується значною кількістю (>100) аденом по всій товстій кишці, і форму ослабленого фенотипу, якій притаманні від 10 до 100 аденом, переважно локалізованих у правій половині товстої кишки, та пізніший початок. Це пов'язано з широким спектром пухлин поза ободовою кишкою, включаючи гепатобластому у дітей, рак дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, щитоподібної залози та головного мозку. Мутації зародкової лінії в гені APC виявляють у 80% випадків класичного САП і лише в 10% випадків атенуованого. Мутації, розташовані між кодонами 1250 і 1464 гена APC, пов'язані з тяжкими формами САП. У 30-40% випадків сімейний анамнез САП відсутній, що свідчить про його походження *de novo*.

Повне генетичне тестування зародкової лінії має включати як секвенування ДНК, так і великий аналіз перебудови. Аналіз APC повинен включати великі перегрупування (III; A). Завдяки введенню мультигенних панелей генетичне тестування можна проводити як єдиний аналіз кількох генів, залучених до виникнення колоректального аденоматозного поліпозу (APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1).

Спостереження та зниження ризику

Спостерігати слід усіх носіїв мутації, а також усіх членів цієї родини, для

яких причиною мутацію зародкової лінії не можна ідентифікувати (табл. 2).

Колоноскопичне спостереження. Пацієнтам із класичним САП, починаючи з 12-15 років, через кожні 2 роки слід проводити сигмоїдоскопію або колоноскопію. Після виявлення аденоми колоноскопію необхідно виконувати через кожні 1-2 роки до проведення планової колектомії. Пацієнтам із APC-ослабленим САП (АСАП) колоноскопичне дослідження слід виконувати через кожні 1-2 роки, починаючи з 18-20 років (III; C).

Лікування класичного САП є хірургічним і має проводитися до 25 років. Вибір хірургічного методу (тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом або проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом) залежить від віку на момент встановлення діагнозу, тяжкості поліпозу, наявності поліпів прямої кишки та ризику розвитку десмоїдів. Після хірургічного втручання у пацієнтів із САП рекомендується щорічне або 1 раз на 2 роки ендоскопічне спостереження (III; B).

Показано, що вторинна профілактика із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) сприяє зменшенню кількості й поширеності колоректальних аденом і, що менш достовірно, аденом дванадцятипалої кишки. Через ризик серцево-судинних подій, асоційованих із прийомом НПЗП (особливо інгібіторів циклооксигенази-2), жоден із них не схвалений для лікування САП або MUTYH-асоційованого поліпозу (МАР). При їх використанні слід брати до уваги імовірні побічні ефекти (II; B).

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. Поліпи фундальних залоз часто виявляють у пацієнтів із САП, тоді як неоплазії шлунка – рідко. Поліпи дванадцятипалої кишки наявні у близько 90% пацієнтів із САП, а рак дванадцятипалої кишки є другою причиною смерті від раку при САП із сукупним ризиком протягом життя 5%. Таким чином, гастродуоденоскопічне спостереження рекомендується через кожні 5 років, починаючи з 25-30 років або після діагностики поліпозу товстої кишки як для пацієнтів із класичним САП, так і з АСАП (III; C). Якщо виявлено аденоми, спостереження ведеться за рекомендаціями Spigelman з урахуванням кількості, розміру та гістологічних характеристик цих новоутворень (табл. 3). У разі I стадії за Spigelman ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту рекомендовано через кожні 5 років, а в разі II стадії – через кожні 3 роки, тоді як при більш запущених стадіях інтервали слід скорочувати: через 1-2 роки у разі III стадії і через 6 місяців (або превентивна операція) у разі IV стадії (III; B). Пацієнтам із III і IV стадіями за Spigelman та/або папілярним ураженням рекомендується додатковий ендоскопічний бічний огляд. Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікують за допомогою ендоскопічної поліпектомії, хоча в запущених випадках

Таблиця 2. Класичні рекомендації щодо спостереження за пацієнтами з САП

Локалізація	Метод дослідження	Вік (років)	Інтервал (років)
Товста кишка	Сигмоїдоскопія та колоноскопія (за наявності аденоми) ^a	12-15	1-2
Дванадцятипала кишка	Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^b
Щитоподібна залоза	Ультрасонографія або пальпація шийки матки	25-30	1
Печінка	Абдомінальна ультрасонографія та визначення рівня альфа-фетопротеїну	0,5 ^c	1
Десмоїд	Комп'ютерна томографія/МРТ ^d		

^a Якщо аденоми виявляють при сигмоїдоскопії, щорічно до колектомії проводять колоноскопію.

^b Періодичність згідно зі стадією за Spigelman.

^c До 7 років.

^d За наявності сімейного анамнезу або симптомів, періодичність не визначена.

Таблиця 3. Класифікація Spigelman для поліпозу дванадцятипалої кишки при САП

Характеристика	1 бал	2 бали	3 бали
Кількість поліпів	1-4	5-20	>20
Розмір поліпа (мм)	1-4	5-10	>10
Гістологія	Тубулярний	Тубуло-ворсинчастий	Ворсинчастий
Дисплазія	Слабка	Помірна	Тяжка

0 стадія – 0 балів; I стадія – 4 бали; II стадія – 5-6 балів; III стадія – 7-8 балів; IV стадія – 9-12 балів.

може знадобитися хірургічне втручання (дуоденектомія або дуоденопанкреатектомія). Ризик розвитку раку порожньої та клубової кишок надзвичайно низький, тому рутинне спостереження за допомогою ендоскопічної капсули не рекомендується (V; C).

Позакишкове спостереження. Деякі експерти рекомендують щорічну пальпацію щитоподібної залози та/або ультразвукове дослідження через 2% ризик раку щитоподібної залози протягом життя у пацієнтів із САП. Спостереження щодо гепатобластоми було запропоновано з визначенням рівня альфа-фетопротеїну в сироватці крові та ультразвуковим дослідженням черевної порожнини у дітей пацієнтів із САП 1 раз на 2 роки від народження до 7 років (IV; C). Розвиток десмоїдних пухлин в основному пов'язаний із сімейним анамнезом, операцією на черевній порожнині та місцем мутації; вони можуть виникати всередині живота або в черевній стінці. У цьому випадку необхідно проводити регулярне медичне обстеження та комп'ютерну томографію черевної порожнини або МРТ. Варіанти лікування включають фармакотерапію (НПЗП/або антиестрогени), хіміотерапію, хірургічне або променево лікування.

MUTYH-асоційований поліпоз Поширеність і пенетрантність

МАР є аутомно-рецесивним синдромом, спричиненим двоалельними мутациями зародкової лінії в гені *MUTYH*, і зазвичай характеризується фенотипом ослабленого аденоматозного поліпозу та нижчим ризиком позаободових проявів порівняно з САП. Розвиток поліпів у осіб із двоалельними мутациями в гені *MUTYH* зазвичай починається на другому або третьому десятилітті життя. Описано, що ризик розвитку КРР становить 19% у 50 років і 43% у 60 років (середній вік 48 років). Ризик розвитку аденоми дванадцятипалої кишки низький.

Клінічна та молекулярна діагностика

Клінічний спектр мутацій зародкової лінії *MUTYH* неоднорідний і включає ослаблений та класичний аденоматозний поліпоз, КРР без поліпозу і LS. Двоалельні мутації *MUTYH* слід запідозрити у пацієнтів з ослабленою формою аденоматозного поліпозу або класичним САП із рецесивним типом успадкування. Це також слід припускати у пацієнтів із КРР, який діагностовано до 50 років, і у пацієнтів

із множинними поліпами товстої кишки (>10, включаючи як аденоматозні, так і зубчасті).

Найпоширенішими мутациями в популяції білої раси є *Y179C* та *G396D*. Однак наявні етнічні та географічні відмінності в ландшафті мутації цього гена. Поширеність гетерозигот *MUTYH* у загальній популяції становить 1-2%.

Генетичне тестування має включати всі екзони *MUTYH*. Через включення мультигенних панелей та істотне перекриття клінічного фенотипу синдромів поліпозу ми рекомендуємо виявлення генів, що беруть участь у виникненні колоректального аденоматозного поліпозу (*APC*, *MUTYH*, *PELE*, *POLD1*, *NTHL1*; V; B).

Спостереження та зниження ризику

Колоноскопічне спостереження. Пацієнтам із МАР першу колоноскопію рекомендується проводити у віці 18-20 років і надалі через кожні 1-2 роки (табл. 4). Якщо поліпи неможливо контролювати ендоскопічно, слід розглянути колектомію з клубово-прямокишковим анастомозом за відсутності ураження прямої кишки. Якщо ураження прямої кишки значне, показана тотальна проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом. Після операції рекомендується продовжувати спостереження за рештою колоректального сегмента з інтервалом 1-2 роки (III; C).

Скринінг КРР у носіїв моноалельних мутацій рекомендований для родичів першого ступеня спорідненості пацієнта зі спорадичним КРР. Доказів користі хімопрофілактики при цьому стані немає.

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. У більшості випадків стратегія спостереження з використанням ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту визначається на основі моніторингу поліпів дванадцятипалої кишки, проведення першої ендоскопії у 25-30 років і продовження залежно від стадії за Spigelman (табл. 3).

Поліпоз, асоційований з корекцією полімерази

Недавні дослідження дали змогу ідентифікувати 2 гени з аутомно-домінантним успадкуванням, асоційовані із множинними аденомами та раннім розвитком КРР: *POLE* та *POLD1*. Мутації в цих генах були пов'язані з різними фенотипами, які варіюють від класичного фенотипу з гастродуоденальним залученням

до ослаблених форм або пухлин, характерних LS. Рекомендується підхід як при МАР, із регулярним колоноскопичним спостереженням (табл. 4).

Аденоматозний поліпоз, пов'язаний із зародковою мутацияю в NTHL1

У нещодавніх дослідженнях із секвенування цілого екзома виявили асоціацію двоалельної зародкової мутації *NTHL1* (16p13.3) з ослабленим аденоматозним поліпозом. Цей новий поліпозний синдром характеризується аутомно-рецесивним успадкуванням та, ймовірно, підвищеним ризиком розвитку раку ендометрія у носіїв двоалельних мутацій. Немає конкретних настанов щодо ведення цих пацієнтів, тому рекомендується підхід як при МАР, із регулярним колоноскопичним спостереженням.

Синдром зубчастого поліпозу Поширеність і пенетрантність

Синдром зубчастого поліпозу (SPS) — це стан, що характеризується поєднанням великих та/або численних зубчастих уражень, які поширюються по товстій кишці, з підвищеним ризиком розвитку КРР протягом життя (15-30%). Хоча поширеність SPS не відома, цей синдром стає одним із найчастіших поліпозних синдромів КРР.

Клінічна та молекулярна діагностика

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2019 році розробила критерії визначення SPS. Критерій 1: ≥ 5 зубчастих уражень/поліпів проксимальніше прямої кишки, усі мають розмір ≥ 5 мм, причому ≥ 2 мають розмір ≥ 10 мм. Критерій 2: >20 зубчастих уражень/поліпів будь-якого розміру, розподілених по товстій кишці, причому ≥ 5 розташовані проксимальніше прямої кишки.

Будь-який гістологічний підтип зубчастого ураження/поліпа (гіперпластичний поліп, сидяче зубчасте ураження без або з дисплазією, традиційна зубчаста аденома та некласифікована зубчаста аденома) включається в остаточну кількість поліпів. Кількість поліпів є кумулятивною для кількох колоноскопій. Генетична основа SPS залишається в основному невідомою. Повідомлялося про двоалельні мутації *MUTYH* у деяких пацієнтів, які відповідають критеріям ВООЗ, зазвичай у контексті супутньої ослабленої форми аденоматозного поліпозу. Нещодавно повідомлялося про мутації зародкової лінії RNF-43 у деяких родин із SPS.

Спостереження та зниження ризику

Останні дані свідчать про те, що спостереження за допомогою колоноскопії слід проводити через кожні 1-2 роки (це можна продовжити до 2 років у більшості пацієнтів з урахуванням певних факторів ризику, наприклад, множинності поліпів або ознак прогресування; табл. 4; III; C). Хоча потрібні додаткові докази, зазвичай рекомендується проводити колоноскопичний скринінг кожні 5 років у родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із SPS, починаючи з 45 років (або на 10 років раніше, ніж вік встановлення діагнозу наймолодшому хворому члену сім'ї). Немає жодних доказів на підтримку скринінгу з приводу КРР у пацієнтів із SPS. Хірургічне втручання призначають пацієнтам із КРР або тим, кому неможливо безпечно провести ендоскопічне лікування. Тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом

є методом вибору у пацієнтів із тяжким і рецидивуючим поліпозом, тоді як сегментарна колектомія може бути показана в менш тяжких випадках. Після колектомії рекомендується продовжувати спостереження за рештою колоректального сегмента з інтервалом 1-2 роки (III; C).

Гамартоматозний поліпоз

Синдроми гамартоматозного поліпозу — Пейтца — Єгерса і ювенільного поліпозу — є рідкісними захворюваннями. Діагностичні критерії та рекомендації щодо спостереження базуються на консенсусній думці експертів (табл. 4; IV; C).

У більшості випадків рак шлунка (РШ) є спорадичним. Сімейна кластеризація спостерігається приблизно в 10% випадків, а 1-3% є спадковими, охоплюючи спадковий дифузний РШ і сімейний РШ кишкового типу. Також може розвинути аденокарцинома шлунка та синдром проксимального поліпозу шлунка (GAPPS), який нещодавно визнано рідкісним варіантом САП. Крім того, РШ може розвинути на тлі інших спадкових ракових синдромів, таких як синдром Лі — Фраумені, САП, Пейтца — Єгерса, LS, спадкового раку грудної залози/яєчника (HBOCS), МАР та ювенільного поліпозу. Ризик виникнення РШ протягом життя при цих синдромах істотно різниться між досліджуваними популяціями, але загалом низький. Алгоритм діагностики спадкового РШ наведено на рис. 2.

Спадковий рак шлунка

Спадковий дифузний рак шлунка

Поширеність і пенетрантність. Спадковий дифузний РШ (HDGC) — це аутомно-домінантний синдром сприйнятливості до раку, що характеризується персподібноклітинним раком (SRC)/дифузним РШ (DGC) і часточковим раком грудної залози. Ген *CDH1*, що кодує E-кадгерин, був ідентифікований як генетична причина HDGC, а нещодавно також був досліджений ген *CTNNA1*, що кодує α -E-катенін. Частота гетерозиготної мутації зародкової лінії *CTNNA1* у сім'ях з DGC низька (~1-2%).

HDGC становить <3% глобальної кількості випадків РШ. Повідомляється, що сукупний ризик розвитку дифузного РШ для носіїв мутації *CDH1* у віці до 80 років становить 70% для чоловіків і 56% для жінок. Сукупний ризик виникнення часточкового раку грудної залози для жінок до 80 років з мутацияю *CDH1* оцінюється в 42%. Вік, у якому формується HDGC, може бути різним — від 14 до 85 років.

Клінічна та молекулярна діагностика.

Генетичне тестування на виявлення мутації *CDH1* рекомендується в сім'ях з клінічними критеріями HDGC. Тестування зародкових альтерацій *CDH1* рекомендується в сім'ях, які відповідають одному з таких трьох критеріїв, запропонованих Міжнародним консорціумом раку шлунка:

- 1) два або більше задокументованих випадки раку шлунка у будь-якому віці у родичів першого або другого ступеня спорідненості з принаймні одним підтвердженням РШ;
- 2) DGC в особистому анамнезі у віці до 40 років або
- 3) DGC та часточковий рак грудної залози в особистому чи сімейному анамнезі (у родичів першого або другого ступеня спорідненості), один діагноз встановлено у віці до 50 років.

Продовження на стор. 16.

Синдром	Локалізація	Метод дослідження	Вік (років)	Інтервал (років)
Атенуйований САП	Товста кишка Дванадцятипала кишка	Колоноскопія Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	18-20 25-30	1-2 1-5 ^a
МАР	Товста кишка Дванадцятипала кишка	Колоноскопія Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	18-20 25-30	1-2 1-5 ^a
PPAP	Товста кишка Матка	Колоноскопія Трансвагінальна ультрасонографія	18-20 30-35	1-2 1
SP	Товста кишка	Колоноскопія	45	1-2 ^b
PJ	Товста кишка	Колоноскопія	8 ^c	1-3
	Шлунок	Гастродуоденоскопія	8 ^c	1-3
	Тонка кишка	Капсульна ендоскопія або МРТ-ентерографія	8 ^c	1-3
	Підшлункова залоза	Ендоскопічна ультрасонографія або МРТ	30	1
Ювенільний поліпоз	Товста кишка Шлунок	Колоноскопія Гастродуоденоскопія	15	1-3
			15	1-3

^a Періодичність за Spigelman.
^b Родичі першого ступеня спорідненості — з 45 років або на 10 років раніше, ніж родич, що захворів. Якщо поліпів немає, повторювати через кожні 5 років.
^c Базова колоноскопія у віці 8 років. Якщо не виявлено поліпів, спостереження починають повторно у віці 18 років.
 PJ — синдром Пейтца — Єгерса; PPAP — поліпоз, асоційований із корекцією полімерази (polymerase proofreading-associated polyposis);
 SP — зубчастий поліпоз.

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Продовження. Початок на стор. 13.

Генетичне тестування можна розглядати в сім'ях з випадками двобічного або множинного часточкового раку грудної залози у віці до 50 років, сім'ях з кластеризацією DGC і вовчої губи/вовчого піднебіння та у будь-якого пацієнта з діагнозом *in situ* або пегетоїдного поширення перснеподібноклітинного РШ.

При визначенні віку, в якому родичі групи ризику мають пройти генетичне тестування, слід брати до уваги наймолодший вік виникнення раку в цій родині. Тестуванню з пізнього підліткового віку або з 20 років життя необхідно надати перевагу в сім'ях із раннім розвитком DGC.

Генетичне зародкове тестування має включати як секвенування ДНК, так і аналіз великої перебудови. Ідентифікація зародкових варіантів місенс-мутацій *CDH1* потребує додаткових досліджень для оцінювання їх імовірної патогенності (рис. 2).

Спостереження та зниження ризику

Ендоскопічне спостереження та профілактичне хірургічне втручання. Безсимптомним носіям патогенних мутацій *CDH1* пропонується профілактична гастректомія або, для окремих груп, щорічне ендоскопічне спостереження. Спостереження із щорічним ендоскопічним обстеженням рекомендовано для осіб віком <20 років, для тих, хто відмовляється від профілактичної гастректомії, якщо у них немає позитивного результату біопсії, для осіб із супутніми захворюваннями та для тих, хто має сімейний DGC і невідомий варіант *CDH1*. Рекомендується щонайменше 30 випадкових біопсій під час ендоскопічного обстеження, як описано в Кембриджському протоколі. Будь-яке злякисне ураження, виявлене ендоскопічно, є показанням до направлення на гастректомію. Однак усі пацієнти, які проходять ендоскопічне обстеження з приводу HDGC, мають бути проінформовані про те, що через

вогнищевий і часто ендоскопічно невидимий характер цих уражень цілком можливо, що пухлини не будуть виявлені випадковою біопсією.

Тотальну гастректомію рекомендують у віці від 20 до 30 років. Пацієнтам з позитивним результатом біопсії рекомендована повна резекція шлунка незалежно від віку. Профілактичну гастректомію у віці >75 років слід ретельно розглянути.

Спостереження за раком грудної залози. Щорічна МРТ грудної залози з мамографією з 30 років рекомендується жінкам з мутацією *CDH1*. Щорічне клінічне обстеження грудної залози і поінформованість пацієнтки та її лікарів про рак грудної залози є важливими.

Сімейний інтестинальний рак шлунка

Поширеність і пенетрантність. Сімейний інтестинальний РШ вважається таким за умови наявності в сімейному анамнезі раку шлунка з аутосомно-домінантним типом успадкування.

Клінічна та молекулярна діагностика. У 1999 р. Міжнародний консорціум раку шлунка запропонував діагностичні критерії, аналогічні Амстердамським критеріям у країнах з високим рівнем захворюваності на РШ (наприклад, Португалія, Японія).

Отже, діагностичні критерії в країнах із низьким рівнем захворюваності на РШ включають:

- наявність щонайменше двох родичів першого або другого ступеня спорідненості з РШ інтестинального типу, одному з них діагностовано пухлину до 50 років життя, або
- наявність трьох і більше родичів з інтестинальним типом РШ в будь-якому віці.

Діагноз розглядають, якщо в сімейному анамнезі є РШ кишкового типу в сім'ях без поліпозу. Генетична причина сімейного інтестинального РШ наразі невідома.

Спостереження та зниження ризику. Недостатньо доказів для надання надійних рекомендацій щодо лікування осіб із ризиком сімейного інтестинального РШ. Ерадикація *H. pylori* рекомендована членам сімей пацієнтів із кишковим типом РШ у віці <40 років або в сім'ях із кластеризацією сімейного інтестинального РШ.

Аденокарцинома шлунка і проксимальний поліпоз шлунка

Поширеність і пенетрантність. GAPPs є аутосомно-домінантним синдромом схильності до раку зі значним ризиком розвитку шлункової, а не колоректальної аденокарциноми.

Клінічна та молекулярна діагностика. Діагностика GAPPs ґрунтується на таких клінічних критеріях:

- поліпи шлунка, обмежені тілом і дном шлунка, без ознак колоректального поліпозу або поліпозу дванадцятипалої кишки;
- >100 поліпів, що вкривають проксимальний відділ шлунка в основному

випадку, або >30 поліпів у родичів першого ступеня спорідненості в іншому випадку;

- переважно поліпи фундального відділу шлунка, деякі з ділянками дисплазії (або з диспластичні поліпи фундального відділу шлунка чи аденокарцинома шлунка у родичів);
- аутосомно-домінантний тип успадкування.

Виятки включають інші спадкові синдроми поліпозу шлунка і використання інгібіторів протонної помпи.

GAPPs демонструє неповну пенетрантність. Вік початку РШ варіює (23-75 років; медіана 50 років), а типовий покривний фундальний поліпоз із дисплазією виявляється вже у віці 10 років.

Генетичний дефект був ідентифікований як точкові мутації в промоторі 1В гена *APC*, які поєднувалися із захворюванням у шести сімействах GAPPs. Тому GAPPs розглядається як варіант САП із переважним шлунковим фенотипом.

Спостереження та зниження ризику. Лікування включає ендоскопічне спостереження з вибірковою біопсією або, бажано, поліпектомією, спрямованою на великі/нерегулярні поліпи, і, зрештою, профілактичну гастректомію. Через обмеженість доступних даних рекомендується індивідуальне лікування.

Спадковий рак підшлункової залози

Поширеність і пенетрантність. Приблизно 10% пацієнтів із раком підшлункової залози (РПЗ) мають рак у сімейному анамнезі. Існують декілька спадкових синдромів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку РПЗ: HBOCS, сімейна атипична множинна меланома, LS, САП, атаксіо-телеангіктазії, Пейтца – Єгерса та спадковий панкреатит. Останні два пов'язані з найвищим накопиченим ризиком виникнення РПЗ (36 і 18-53% відповідно).

Клінічна та молекулярна діагностика

Діагноз зазвичай ґрунтується на клінічних критеріях різних пов'язаних синдромів із подальшим підтвердженням за допомогою генетичного дослідження. Ці синдроми спадкового раку спричиняють приблизно 10-15% випадків спадкового РПЗ, і найпоширенішою причиною спадкового РПЗ є мутація в гені *BRCA2*.

У більшості сімей причина спадкового РПЗ не встановлена. Це явище відоме як сімейний РПЗ і стосується сімей з двома або більше родичами першого ступеня спорідненості з РПЗ, які не відповідають критеріям будь-якого іншого синдрому спадкової пухлини. Сімейний РПЗ становить ≤80% кластерів сімей із РПЗ. У деяких останніх дослідженнях повідомляють про зародкові мутації в найбільш «частих» генах (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A*), пов'язаних зі спадковими панкреатичними синдромами, навіть без інших позапанкреатичних проявів. Це свідчить про те, що у сім'ях із сильною кластеризацією РПЗ доцільним є дослідження панелі мультигенів.

Спостереження за пацієнтами групи високого ризику. Немає переконливих доказів того, що скринінг пов'язаний зі зниженням захворюваності та смертності від РПЗ. На підставі консенсусу Міжнародного консорціуму скринінгу раку підшлункової залози спостереження щодо РПЗ рекомендоване таким пацієнтам групи високого ризику:

- особам з трьома або більше кровними родичами, хворими на РПЗ,

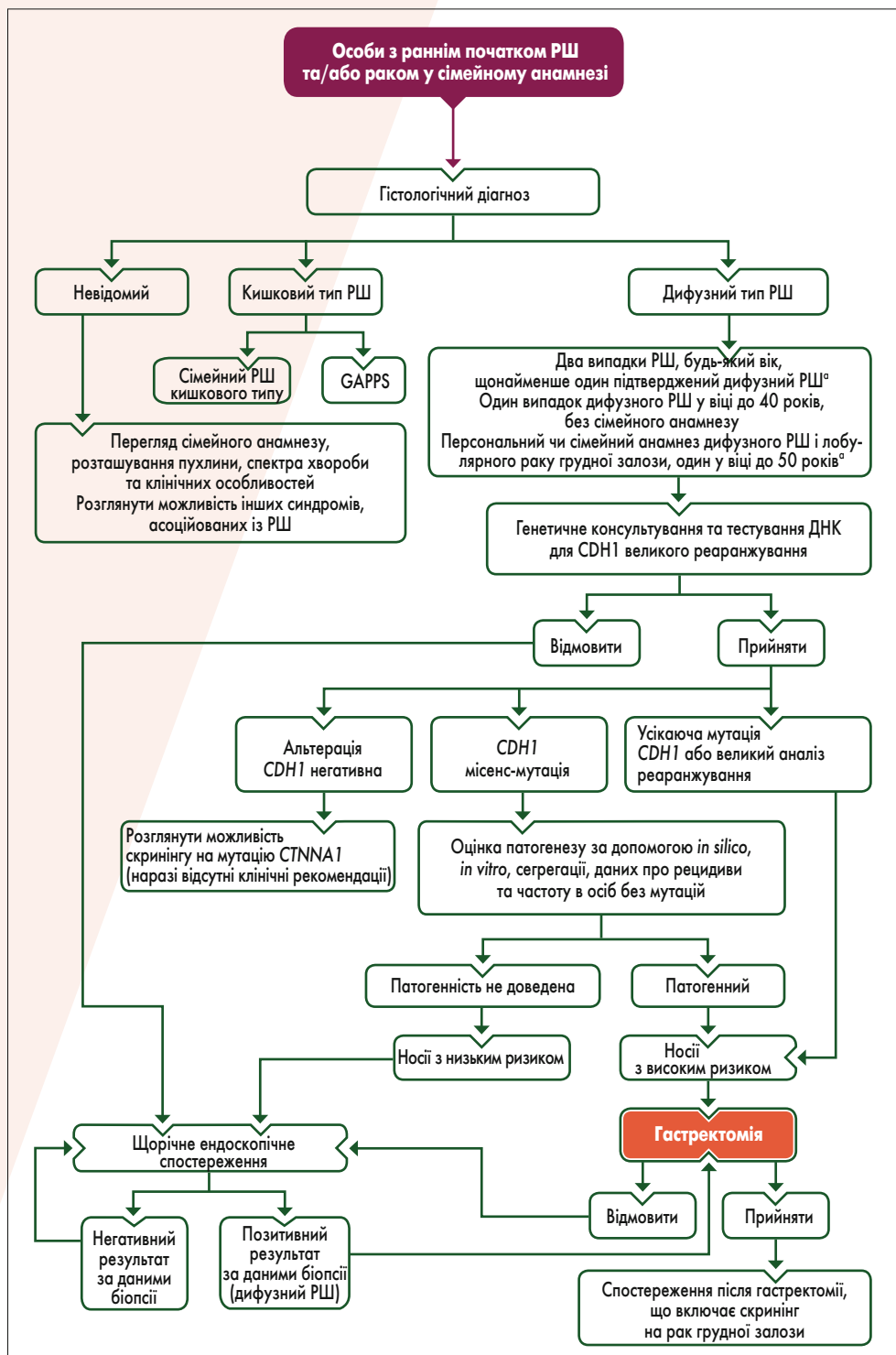


Рис. 2. Алгоритм діагностування спадкового раку шлунка

*Включаючи родичів першого чи другого ступеня спорідненості.

з принаймні одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ;

- особам із принаймні двома родичами першого ступеня, хворими на РПЗ;
- пацієнтам із синдромом Пейтца – Єгерса незалежно від сімейного анамнезу РПЗ;
- носіям *CDKN2A/p16* з одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ;
- носіям мутації *BRCA2* з одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ (або двома хворими членами сім'ї, без родичів першого ступеня спорідненості, хворих на РПЗ);
- носіям мутації *PALB2* з одним родичем першого ступеня, хворим на РПЗ;
- носіям мутації *MMR (LS)* з одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ.

На сьогодні щорічне ендоскопічно-ультразвукове дослідження та/або МРТ підшлункової залози є процедурами вибору для спостереження. Програми спостереження зазвичай починають у віці 50 років (або на 10 років раніше, ніж вік наймолодшого хворого родича). Пацієнтам із РПЗ або синдромом Пейтца – Єгерса рекомендується починати спостереження у віці 30 і 40 років відповідно.

Хірургічне лікування пацієнтів із високим ризиком раку підшлункової залози

Не досягнуто консенсусу щодо обсягу резекції підшлункової залози (часткова або повна панкреатектомія) у разі виявлення підозрілого ураження. У цьому випадку необхідне рішення мультидисциплінарної команди, а рішення про хірургічне втручання слід приймати індивідуально. Носіям генної мутації без будь-яких попередніх уражень профілактична панкреатектомія не показана.

Загальні підсумки щодо рекомендацій Синдром спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча)

- Імуногістохімічне дослідження пухлини на виявлення білків MMR та/або MSI рекомендовано в осіб із KPP (клас рекомендацій III; рівень доказовості A).
- Якщо в пухлині спостерігається втрата MLH1, спочатку слід провести аналіз мутації *BRAFV600E* або аналіз метилювання промотора MLH1, щоб виключити спорадичний випадок (III; B).
- Пропонується тестування соматичного гена *MMR* для пацієнтів, у яких на скринінгу виявлено зміни нез'ясованої природи (III; B).
- Клінічний ризик можна оцінити за допомогою Амстердамських критеріїв II або переглянутих рекомендацій Bethesda.
- Імуногістохімічне дослідження на *MMR* та/або скринінг на *MSI* з аналізом гіперметилювання промотора MLH1 у випадках втрати експресії MLH1 рекомендоване жінкам із раком ендометрію (III; B).
- Повне генетичне тестування зародкової лінії має включати секвенування ДНК і великий аналіз реаранжування (III; A).
- Рекомендації щодо подальшого спостереження у носіїв мутації включають колоноскопію через кожні 1-2 роки (III; A) та гінекологічний огляд (із трансвагінальним УЗД, визначенням

СА-125 та біопсією ендометрію) щорічно у віці від 30 до 35 років (IV; C). В усіх випадках слід враховувати вік початку захворювання у наймолодшого члена сім'ї та розпочинати спостереження на 5 років раніше (V; B). Рекомендується проведення високоякісної колоноскопії у спеціалізованих центрах (IV; C). У пацієнтів із високим ризиком можна розглянути можливість ендоскопічного спостереження верхніх відділів травного тракту (через кожні 1-3 роки, починаючи з 30-35 років). Профілактична гінекологічна операція може бути варіантом для жінок-носіїв, які виношували дитину або перебувають у постменопаузі (IV; C).

Лікування:

- розширена колектомія може бути варіантом у пацієнтів, які проходять первинну операцію з приводу KPP (IV; C);
- статус MMR або MSI можна використовувати для вибору ад'ювантного медикаментозного лікування (II; C);
- при розвинутих пухлинах із дефіцитом MMR можна отримати користь від застосування пембролізумабу або ніволумабу;
- при сімейному X-синдромі KPP спостереження за допомогою колоноскопії (кожні 3-5 років) зазвичай слід починати у віці 40 років (IV; C);
- при LS генетичне тестування *MMR* виключає спорадичні соматичні двалельні мутації.

Синдроми спадкового поліпозу колоректального раку

- У пацієнтів, у яких виявили >10 колоректальних аденом, слід розглянути можливість панельного генетичного тестування зародкової лінії, яке включає гени *APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1* і *NTHL1*. Аналіз *APC* має включати великі зміни (III; A).
- У сім'ях із класичним САП ректороманоскопію слід починати з 12-15 років і проводити через кожні 1-2 роки. Після виявлення аденоми колоноскопію слід виконувати кожні 1-2 роки до планової колектомії. Хірургічне втручання показане за наявності великої кількості аденом або високого ступеня дисплазії (III; C).
- У сім'ях із АСАП колоноскопію слід проводити кожні 2 роки, починаючи з 18-20 років і продовжуючи протягом усього життя у носіїв мутації. Хірургічне втручання показане при наявності великої кількості аденом. У деяких пацієнтів із АСАП можливе використання консервативних методів – щорічної колоноскопії та поліпектомії (III; C).
- Тип колоректальної операції при САП (тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом чи проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом) залежить від віку пацієнта, тяжкості поліпозу прямої кишки та ризику розвитку десмоїдних пухлин (III; B).
- Після колоректальної операції слід проводити спостереження (III; B).
- Як при класичному САП, так і при АСАП скринінг позакишкових проявів (гастродуоденальний поліпоз, рак щитоподібної залози, десмоїдні пухлини) слід розпочинати після діагностування колоректального поліпозу або у віці 25-30 років, залежно від того, що настане раніше (III; C).

- Якщо виявлено аденоми, слід керуватися класифікацією Spigelman (III; B).
- Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікують за допомогою ендоскопічної поліпектомії, хоча хірургічне втручання (дуоденектомія або дуоденальна панкреатектомія) може знадобитися в запущених випадках.
- Пацієнтам, у яких є ризик розвитку десмоїдних пухлин, слід проводити регулярне фізикальне обстеження, комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію черевної порожнини й лікування, що включає НПЗП та/або антиестрогени, ХТ, хірургічне видалення або променеви терапію.

MUTYH-асоційований поліпоз

- Біалельні мутації *MUTYH* слід підозрити у випадках АСАП або САП із рецесивним типом успадкування, діагностування у віці до 50 років і множинних поліпів товстої кишки.
- Рекомендується мультигенний одноразовий аналіз *APC*, *MUTYH* (усі екзони), *POLE*, *POLD1* і *NTHL1* (V; B).
- Колоноскопію слід проводити через кожні 1-2 роки з 18-20 років.
- Якщо ендоскопічний контроль неможливий, рекомендується накладання клубово-прямокишкового чи клубово-анального анастомозу, залежно від ступеня ураження прямої кишки, з подальшим щорічним ендоскопічним спостереженням (III; C).
- Рекомендується скринінг на *CRC* у носіїв моноалельних мутацій.
- Ендоскопічне спостереження верхніх відділів травного тракту за поліпами дванадцятипалої кишки слід починати у віці 25-30 років і продовжувати відповідно до стадії за Spigelman.

Інші синдроми

- Для аденоматозного поліпозу з мутаціями *POLE* та *POLD1*, *PPAP* і *NTHL1* колоноскопічне спостереження слід здійснювати за такими самими рекомендаціями, як при MAP.
- При SPS колоноскопічне спостереження слід проводити кожні 1-2 роки (у більшості пацієнтів його можна продовжити до 2 років залежно від факторів ризику).
- У родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із SPS зазвичай рекомендується колоноскопічний скринінг кожні 5 років, починаючи з 45 років.
- Пацієнтам із SPS із *CRC* або при неможливості ендоскопічного лікування показана тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом або сегментарна колектомія з подальшим щорічним спостереженням (III; C).

Спадковий дифузний рак шлунка

- Генетичне тестування на *CDH1* рекомендовано в сім'ях із клінічними критеріями спадкового дифузного РШ (III; A).
- Тестування зародкових альтерацій *CDH1* рекомендується в сім'ях, які відповідають принаймні одному з критеріїв рекомендацій Міжнародного консорціуму раку шлунка.
- Тестування з пізнього підліткового віку або з 20 років є перевагою в сім'ях з раннім початком дифузного РШ.

- Генетичне тестування зародкової лінії має включати секвенування ДНК і великий аналіз реаранжування.
- Щорічне ендоскопічне спостереження рекомендоване особам віком <20 років, особам, які відмовляються від резекції шлунка, і особам із сімейним дифузним РШ і невизначеним варіантом *CDH1*.
- Рекомендується мінімум 30 випадкових біопсій (IV; B) і лікувальна гастректомія для пацієнтів із позитивними результатами біопсії, незалежно від віку.
- Тотальну гастректомію рекомендують у віці від 20 до 30 років (IV; A).
- Профілактична гастректомія рекомендована носіям патогенної зародкової мутації *CDH1* у віці від 20 до 30 років (IV; A), а щорічне проведення МРТ грудної залози – жінкам-носіям мутації з 30 років (IV; B).
- Важливе значення має щорічне клінічне обстеження грудної залози і поінформованість пацієнтки та її лікарів про рак грудної залози.

Сімейний рак шлунка кишкового типу

- Діагноз сімейного РШ кишкового типу розглядається, коли в анамнезі сімей без поліпозу є РШ кишкового типу.
- Неможливо дати надійні рекомендації щодо ведення осіб з групи ризику (V; C), але ерадикація *Helicobacter pylori* рекомендована членам сімей пацієнтів із РШ кишкового типу віком <40 років або сім'ям із кластеризацією сімейного РШ кишкового типу.

Аденокарцинома шлунка і проксимальний поліпоз шлунка

- GAPPs діагностується відповідно до ступеня та поширення поліпів шлунка і сімейного анамнезу.
- Лікування має бути індивідуальним і включати ендоскопічне спостереження з випадковими біопсіями або поліпектоміями та можливою профілактичною гастректомією.

Спадковий рак підшлункової залози

- Мультигенне панельне тестування, що охоплює *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A*, рекомендоване сім'ям із сильною кластеризацією РПЗ (IV; B).
- Спостереження, як правило, починають у віці 50 років або на 10 років раніше, ніж вік наймолодшого ураженого родича (IV; B), а щорічне ендоскопічне УЗД та/або МРТ підшлункової залози є процедурами вибору.
- Пацієнтам зі спадковим панкреатитом або синдромом Пейтца – Єгерса рекомендується починати спостереження у віці 30 і 40 років відповідно.
- При підозрілих ураженнях хірургічне втручання має плануватися індивідуально.
- Профілактична панкреатектомія не показана носіям генної мутації без будь-яких передракових уражень (V; A).

За матеріалами Stjepanovic N. et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30(10): 1558-1571. Doi: 10.1093/annonc/mdz233.

Підготував Назар Лукавецький



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Патогенетичні засади лікування хронічного панкреатиту: можливість інтеграції академічної та біорегуляційної терапії

Хронічний панкреатит (ХП) залишається однією з актуальних проблем у практиці лікаря первинної ланки. Стандартні протокольні схеми лікування, хоч і допомагають зменшити симптоми, часто не мають достатньої ефективності, щоб запобігти прогресуванню захворювання. В останні роки лікарі відзначають зростання недовіки стандартних протокольних підходів до лікування ХП, у тому числі необхідність в усе більшій кількості медикаментів, а також підвищенні доз препаратів, щоб забезпечити задовільний контроль над захворюванням. У зв'язку з цим актуальним є пошук альтернативних методів терапії ХП, які б були більш ефективними та менш обтяжливими для пацієнтів. У рамках медичного конгресу Medicine. Life. Future «Пацієнт в центрі уваги міждисциплінарної команди: взаємодія рівнів медичної допомоги» професор кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, віцепрезидент ГО «Асоціація сімейних лікарів Тернопільської області», член правління ГО «Українська асоціація сімейної медицини» (м. Тернопіль), доктор медичних наук Лідія Степанівна Бабінець представила доповідь, в якій акцентувала увагу на можливості інтеграції академічної та біорегуляційної терапії.



Л.С. Бабінець

Одним із потенційних шляхів поліпшення лікування ХП є застосування біорегуляційної терапії, яка ґрунтується на патогенетичних механізмах розвитку ХП та спрямована на відновлення порушеної саморегуляції в організмі. Біорегуляційний підхід включає в себе застосування фармакотерапії на основі натуральних компонентів, спрямованої на зменшення запалення, покращення метаболізму, репарацію тканин та відновлення функції підшлункової залози (ПЗ). ХП визначається як хронічне (тривалістю більше 6 місяців) запальне пошкодження ПЗ з деструкцією екзокринної паренхіми, фіброзом, а на пізніх стадіях – деструкцією ендокринної паренхіми. У поліклінічній практиці лікарі мають справу з хворими на ХП, у клінічній картині яких домінує не тільки біль, а й стеаторея та інші ознаки зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ, вторинного цукрового діабету (ЦД), трофологічні розлади, які часто є наслідком неправильного менеджменту пацієнтів.

Проблема ХП в Україні та світі є надзвичайно актуальною. Згідно із сучасними даними, за останні 30 років число хворих на ХП збільшилося вдвічі, первинна інвалідизація пацієнтів працездатного віку сягнула 15%, смертність – 20%. У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав»: середній вік пацієнта із цим захворюванням знизився з 50 до 39 років, а також на 30% збільшилася кількість жінок серед хворих на ХП. У 2014 р., за даними ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», поширеність ХП в Україні становила 873,8 тис. випадків (2,5 тис. випадків на 100 тис. населення), а захворюваність – 76 тис. нових випадків (215,8 випадків на 100 тис. населення; Ю.М. Степанов, 2017).

В останні роки також відзначається той факт, що, крім алкогольного ураження ПЗ, «на передній план виходять» й інші чинники. Доведено, що майже у 40% хворих виникає екзокринна недостатність ПЗ, а в 50% – ЦД, зокрема ЦД 2 типу (Н.В. Харченко, 2020; Т.М. Христич, 2018). В Україні також стрімко зростає кількість хворих на ЦД, яка перевищує відмітку 2 млн осіб, з урахуванням латентного ЦД і прихованої інсулінорезистентності, яка, за оцінками, становить до 5 млн осіб. Експерти ВООЗ також наголошують, що у світі прогнозується приріст кількості людей, що будуть хворіти на ЦД, до 300 млн (В.І. Паньків, 2019; Б.М. Маньковський, 2020).

Важливим недоліком лікувального процесу пацієнтів із ХП є відсутність чіткої протокольної стандартизованої терапії хворих, особливо на етапі амбулаторного відновного лікування (Г.Д. Фадеєнко, 2020). ХП є поліетіологічним захворюванням, яке часто перебігає у коморбідності з іншою хронічною патологією. Поєднаний перебіг ХП та інших захворювань часто стає причиною формування і поглиблення вегетативної дисфункції, ендотоксикозу, трофологічних порушень, дисбіозу товстої кишки, імунodefіциту, остеопорозу, що ще більше ускладнює перебіг захворювання. Основні клінічні прояви при ХП включають: больовий, диспептичний синдроми, синдром ЗСНПЗ, ентеропанкреатичний, алергічний, а також синдром ендокринних порушень.

Базисною особливістю органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема і ПЗ, є значна залежність від нервової регуляції, особливо від балансування та розбалансування автономної нервової системи (АНС). Другою особливістю ПЗ є залежність також від активного контакту із зовнішнім середовищем «масивного» біоценозу кишечника, який часто порушений у пацієнтів із ХП (ентеро-панкреатичний синдром), що і спричиняє імунodefіцит. Мінливість і здатність до пристосування під впливом

факторів агресивного середовища хоча і визначається як негативна риса, але з іншого боку є захисним механізмом.

Вегетативна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі захворювань ШКТ, у тому числі і ХП. Так, зміни АНС визначаються як зміни на рівні центральної ланки вегетативної регуляції, що мають полісистемний характер, тобто порушення у роботі одного органу або системи призводять до порушення адаптаційних механізмів у цілому. Висновок про функціональний стан АНС при ХП можемо зробити, оцінивши стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи, зокрема, за допомогою параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР). Стреси будь-якого походження, тривожні розлади призводять до вегетативної дисрегуляції, розвитку психовегетативного синдрому і, як наслідок, до порушення гомеостазу. У випадку ХП захворювання виникає при неспроможності АНС, нейроендокринної та імунної систем, епітеліального бар'єру нормально функціонувати при дії стресорів. Відповідно, застосування стреслімітуючих методів терапії, до яких відноситься біорегуляційна медицина, є перспективною у плані профілактики і корекції стресових пошкоджень при ХП.

Комплексні біорегуляційні препарати (КБП) практично не викликають алергічні реакції у порівнянні з синтетичними ліками, діють прицільно, ефективно та м'яко, тому їх можна застосовувати протягом тривалого часу, що підвищує прихильність до лікування і робить КБП важливою складовою корекції вегетативних і психоемоційних порушень в осіб із ХП.

Важливо зазначити, що стандартна протокольна терапія, на жаль, недостатньо ефективна, оскільки вона переважно симптоматична, із супутніми побічними явищами та поганою переносимістю, тоді як етіотропна та біорегуляційна складова лікування відсутня. Крім того, менеджмент пацієнтів може також ускладнюватися за рахунок індивідуальних факторів, включаючи вік пацієнта, наявність коморбідної патології, вагітність та лактацію. Враховуючи ці фактори, актуальним є пошук нових альтернативних варіантів лікування ХП, які б демонстрували ефективність, гарну переносимість, відсутність побічних ефектів, а також можливість застосування в особливих групах пацієнтів. У такому випадку доцільним є інтеграція академічної та біорегуляційної терапії. Остання за своєю суттю є антиоксидантною, відновлювальною авторегуляцією, що активує розрешення запалення фармакотерапією малих доз.

Так, інтеграція біорегуляційного підходу до стандартної терапії ХП може покращити результати лікування пацієнтів із ХП у первинній медичній практиці.

Для визначення переваг біорегуляційного підходу при ХП було проведено дослідження, в якому оцінювалася динаміка параметрів ВСР та стану імунної системи у пацієнтів із ХП із вегетативною дисфункцією. Було проаналізовано параметри ВСР та імунного статусу 69 пацієнтів із ХП до і після амбулаторного лікування. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: перша (n=23) отримувала загальноприйняте лікування (ЗПЛ) за протоколом МОЗ України (наказ № 638 від 10.09.2014); друга (n=46) – ЗПЛ, підсилене курсом КБП. Групи порівняння були співставними за статеву, віковою і соціальною ознаками. Чоловіків серед обстеженої когорти було 48% (n=33), жінок – 52% (n=36). Середній вік становив (46,0±4,4) роки. Середня тривалість захворювання становила (9,1±3,8) років. Критеріями виключення з дослідження були гострі хвороби та загострення хронічних захворювань, гематологічні, онкологічні,

психічні захворювання, відмова від участі в дослідженні. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Перша група отримувала ЗПЛ протягом одного місяця, що включало:

- амбулаторний режим і нормалізацію способу життя;
- рекомендації щодо харчування згідно з наказом МОЗ України № 931 від 29.10.2013;
- ферментний препарат чистого панкреатину в адекватній дозі (25-40 Од ліпази) під час їжі при ЗСН ПЗ;
- інгібітор протонної помпи, спазмолітик та/або прокінетик за потребою.

Друга група отримувала ЗПЛ, підсилене комплексом біорегуляційної терапії, за наступною схемою:

- Момордика композитум по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово (в/м) 2 рази на тиждень № 10;
- Траумель С по 1 ампулі 2,2 мл в/м через день № 10;
- Ньорексан по 1 таблетці 3 рази на добу курсом 1 місяць.

Згідно з отриманими даними, додаткове приєднання КБП сприяло більш значимій регуляції ВСР: зниженню симпатикотонії, покращенню відповіді організму на ортостаз, зниженню показника активності регуляторних систем до помірного рівня, достовірному зростанню амплітуди моди та індексу напруження, загальної потужності спектру, компенсаторного зростання варіаційного розкиду, підвищенню функціональних резервів за спектральними показниками.

Важливо зазначити, що біорегуляційна медицина ґрунтується на патогенетичних механізмах розвитку ХП та спрямована на відновлення порушеної саморегуляції в організмі. В даному випадку біорегуляційний підхід включав застосування трьох КБП: Момордика композитум, Траумель С та Ньорексан, дія яких спрямована на зменшення запалення, покращення метаболізму, репарацію тканин і відновлення функції ПЗ.

КБП Момордика композитум – органотропний препарат, який має сприятливий вплив на запалення та інтоксикацію, поліпшує метаболізм і репарацію тканин ПЗ, а також відновлює її екскреторну функцію. Важливою перевагою є відсутність алергічних реакцій, побічних ефектів і вікових обмежень у застосуванні цього препарату (О.Я. Бабак, 2003).

Траумель С та Ньорексан визначаються як системні препарати, оскільки чинять вплив на весь організм. Траумель С – універсальний препарат, що забезпечує регуляцію та розрешення запального процесу, коригує імунodefіцит і нормалізує мікроциркуляцію (G.St. Laurent, 2018). КБП Ньорексан чинить нейропротекторну дію, зокрема нормалізує роботу ЦНС при дисфункції останньої, а також знижує рівень стресу і вегетативної дисфункції (D. Gothel, 2011; Н.Н. Reckeweg, 2014).

Таким чином, біорегуляційна терапія легко інтегрується у стандартну протокольную схему лікування ХП, ефективно доповнюючи її. Це дозволяє не лише створити чіткий алгоритм патогенетичного лікування захворювання, а й сприяє комплексному відновленню саморегуляції та функції організму, включаючи поліпшення метаболізму, регулювання імунної системи та запобігання фармакологічному навантаженню на організм.

Сучасні стратегії лікування захворювань шлунково-кишкового тракту у практиці педіатра

За матеріалами PRIME PEDIATRICS 2023

Нещодавно відбувся п'ятий щорічний конгрес PRIME PEDIATRICS 2023, організований Українською академією педіатричних спеціальностей (УАПС). Щороку мультидисциплінарна команда експертів у різних галузях педіатрії зустрічається для обговорення актуальних питань із лікування найпоширеніших захворювань дитячого віку. Пропонуємо ознайомитися із сучасною інформацією щодо терапії захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у практиці педіатра, яка була представлена у секції «Гастро».



Доцентка кафедри педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук **Анастасія Горобець** розповіла про роль нутритивної корекції в менеджменті еозинофільного езофагіту:

— Еозинофільні гастроінтестинальні захворювання — це група хронічних імуноопосередкованих хвороб, що характеризуються гастроінтестинальною симптоматикою та наявністю еозинофільної інфільтрації слизової оболонки ШКТ. Згідно із сучасною класифікацією, виділяють: еозинофільне ураження стравоходу — еозинофільний езофагіт (ЕоЕ), еозинофільне ураження інших відділів ШКТ — шлунка (еозинофільний гастрит), тонкої кишки (еозинофільний дуоденіт/єюнїт/ілеїт), товстої кишки (еозинофільний коліт) та поєднані форми ураження.

Точні показники поширеності патології достеменно невідомі. Допускають наявність патології в 1,9% дорослих із гастроінтестинальними симптомами. Це зумовлено труднощами верифікації діагнозу. Сьогодні золотим стандартом діагностики ЕоЕ є ендоскопічне обстеження з гістологічною діагностикою. Проте основні «знахідки» про ендоскопічному обстеженні, такі як набряк (зникнення судинного малюнку), фіброзні кільця (трахеалізація), ексудати (білі бляшки), поздовжня лінеарність, стриктури, можуть бути подібними до таких при іншій патології або невираженими, і при невираженій клінічній симптоматиці можуть бути відсутніми. Для достовірної верифікації діагнозу слід досліджувати не менше 6 біоптатів з різних ділянок стравоходу, за результатами гістологічного аналізу яких буде виявлено кількість еозинофілів у біоптаті більше 15 еоз у полі зору або більше 60 еоз/мм². Еозинофілія слизової оболонки стравоходу також супроводжується базальною гіперплазією, набряком (спонгіозом), еозинофільними мікроабсцесами, субепітеліальним склерозом.

Серед клінічних симптомів ЕоЕ у дітей найпоширеніші — порушення фізичного розвитку, проблеми з годуванням, нудота, блювання, абдомінальний біль, печія. Через неспецифічність клінічних проявів ЕоЕ буває важко відрізнити від гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). У третини дітей із ЕоЕ раніше була діагностована ГЕРХ. Патогенетичні механізми ГЕРХ можуть сприяти виникненню ЕоЕ, оскільки низька кислотність стабілізує еозинофіли, індукує виділення прозапальних медіаторів опасистими клітинами, сприяє розширенню міжклітинних

проміжків у стравоході, що призводить до пенетрації алергенів. У свою чергу, наявний ЕоЕ внаслідок гострого запалення або фіброзу стінки стравоходу порушує функціонування нижнього стравохідного сфінктера і може сприяти виникненню ГЕРХ.

Доведена ефективність у лікуванні ЕоЕ медикаментозної терапії та дієти. Виділяють наступні підходи дієтотерапії:

- елементарна дієта — протягом 6 тижнів дитина отримує лише амінокислотну суміш; різновид елементарної дієти — напівелементарна — дитина отримує суміш на основі гідролізованого білка;
- елімінаційна дієта з виключенням від 1 до 7 продуктів, серед яких молоко, пшениця, яйця, соя, горіхи, риба, морепродукти, червоне м'ясо.

Ефективність елементарної дієти була доведена у 6 обсерваційних дослідженнях за участю 431 пацієнта, результат становив 93,6%. Недоліками такої терапії є дороговартісність суміші для годування та її специфічні смакові якості, що може порушувати прихильність пацієнта до терапії. Частіше таку дієту застосовують у дітей старшого віку і дорослих. Суміш можна вводити через назогастральний зонд, якщо є необхідність у введенні великих об'ємів, проте слід уникати тривалого зондового годування у дітей із порушенням харчової поведінки.

Елементарна дієта розглядається як перша лінія терапії у разі важкого перебігу та/або наявності виразної мальнутриції. У дітей перших років життя суміш повноцінно забезпечує нутритивні потреби дитини і терапія має високий комплаєнс. Перевагами такого типу харчування є швидка і повна ремісія вже протягом 2-х тижнів. Проте після елементарної дієти повторне введення груп продуктів може посилити ІgE-опосередковану харчову алергію, а тривале годування через зонд або стому може змінювати харчові звички пацієнта.

Реінтродукцію продуктів харчування після елементарної дієти треба проводити покроково.

1. Введення найменш алергенних продуктів (овочі, стручкові бобові).
2. Введення мінімально алергенних продуктів (цитруси, тропічні фрукти, ягоди, зернові, рис, пшоно, кіноа).
3. Введення помірно алергенних продуктів (інші зернові, крім пшениці; бобові, ягнятина, курчатина, свинина, індичатина).
4. Введення найбільш алергенних продуктів (риба, морепродукти, горіхи, арахіс, кукурудза, телятина, яловичина, соя, яйця, пшениця, молоко; A. Clapferoni et al., 2019).

Молочна продукція та пшениця є основними групами продуктів, що провокують розвиток ЕоЕ, майже у 85 та 60% відповідно. Тому інший підхід дієтотерапії, елімінаційна дієта, передбачає виключення основних груп алергенних продуктів. Розрізняють два підходи імплементації елімінаційної дієти:

- Step-up — кожні 6 тижнів під ендоскопічним та гістологічним контролем поступово виключаються пари груп продуктів: на початку це молочні продукти/пшениця, через 6 тижнів за відсутності позитивного результату додатково виключають продукти з вмістом яєць/сої, у подальшому виключають з раціону всі 6 харчових тригерів — молоко, пшеницю, яйця, сою, горіхи, морепродукти. Такий підхід може сприяти ранній ідентифікації харчового тригера ЕоЕ;
- Top-down — з початку терапії виключають всі 6 груп харчових тригерів на 6 тижнів, далі кожні 2-4 тижні вводять у раціон по одному продукту та проводять ендоскопічний і гістологічний контроль (рис.).

Елімінаційна дієта менш ефективна (67,9%) та потребує більшої кількості діагностичних втручань. Застосування таргетної елімінаційної дієти на основі результатів попередньо проведених алерготестів не рекомендоване на сьогодні через низькі показники ефективності та гістологічної ремісії (I. Nigano et al., 2020).

У великій кількості пацієнтів з ЕоЕ є порушення нутритивного статусу внаслідок співіснуючих порушень харчової непереносимості, рестриктивної дієти, затримки встановлення діагнозу, хронічного запалення та хронічних симптомів, особливостей харчової поведінки. Тому при виключенні певних груп продуктів важливо пам'ятати про потенційне формування

макро- та мікронутритивної недостатності і пропонувати заміну основних груп продуктів з раціону дитини.



Власний клінічний досвід діагностичного пошуку та лікування ЕоЕ представила педіатр **Наталія Суханова**. Під час своєї доповіді вона акцентувала увагу на тяжких розладах харчування у дітей першого року життя та шляхах подолання проблеми:

— В основі формування педіатричних розладів годування (Pediatric Feeding Disorder, PFD) лежать 4 компоненти: медична сфера включає анатомічні, неврологічні та проблеми розвитку, які можуть призвести до PFD; харчова — змінене споживання, якісне і кількісне недоїдання; навички годування — необхідність використовувати додаткові, незвичайні методи і техніки споживання; психосоціальна — взаємодію між дитиною та її опікунами.

Через тісний взаємозв'язок між цими компонентами порушення в одному з них може призвести до дисфункції в будь-якому іншому. Тому менеджмент PFD полягає у роботі мультидисциплінарної команди, яка складається з лікаря, спеціалістів з поведінки та харчування, соціальних робітників. Кожен член мультидисциплінарної команди проводить первинну оцінку стану дитини, а потім розробляється єдиний план лікування.

Ключовим симптомом при PFD є езофагіт. Це загальний термін, який використовується для опису будь-яких труднощів у переході їжі/рідин із ротової порожнини до стравоходу. За допомогою

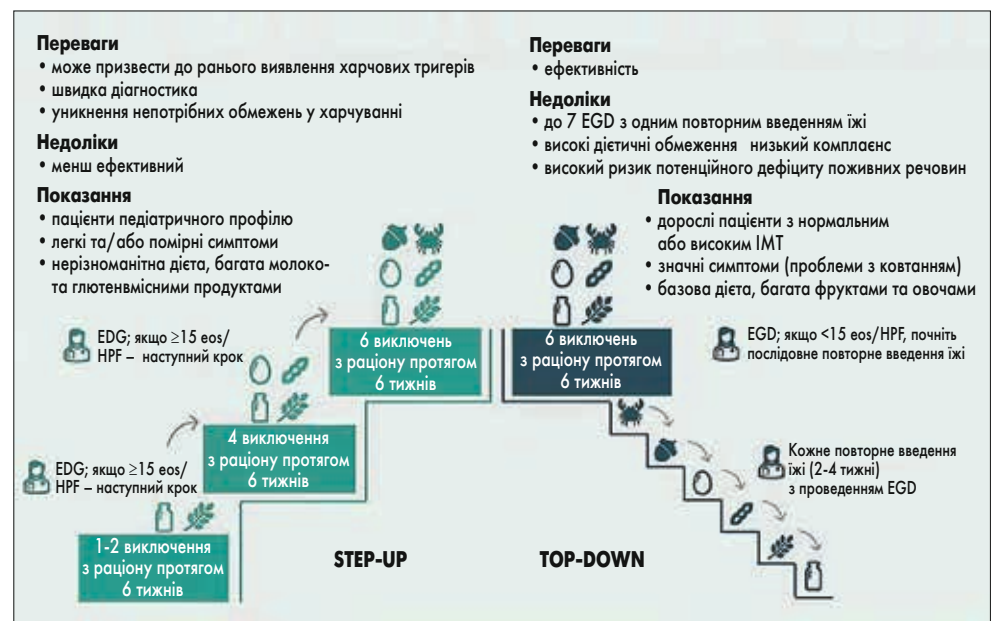


Рис. Підходи до імплементації дієти з виключенням 6 груп продуктів

Примітки: EDG — езофагогастродуоденоскопія; eos/HPF — еозинофілів/поле потужного мікроскопа; ІМТ — індекс маси тіла.

шкали Functional Oral Intake Scale виділяють різні рівні дисфагії, починаючи від повної дисфагії їжі будь-якої консистенції до дисфагії лише рідкої їжі (табл.).

Таблиця. Рівні дисфагії	
Рівень 1	Нічого перорально
Рівень 2	Залежність від зонда з мінімальними спробами споживання їжі або рідини
Рівень 3	Залежність від зонда з постійним пероральним прийомом їжі або рідини
Рівень 4	Пероральне споживання в єдиній консистенції
Рівень 5	Пероральне споживання різноманітної консистенції, але потреба у спеціальній підготовці або компенсації
Рівень 6	Пероральне споживання їжі різноманітної консистенції без спеціальної підготовки, але з певними обмеженнями
Рівень 7	Пероральне споживання без обмежень

Пані Наталія наголосила, що в усіх пацієнтів із утрудненим ковтанням слід підозрювати запалення стравоходу. Значне запалення призводить до одиофагії, що, у свою чергу, може призвести до зниження споживання їжі та її уникання. Запалення стравоходу може бути наслідком GERX, ЕоЕ або інших видів патології.



Доцент кафедри дитячої хірургії, анестезіології НУОЗ ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Володимир Гончар представив доповідь про сучасні діагностичні підходи до лікування за-

порів у дітей:

– Запор – це порушення функції кишечнику, що проявляється збільшенням інтервалів між актами дефекації або систематичним недостатнім випородженням кишечнику. Частота випорождень у здорової дитини в перший місяць життя збігається з кількістю годувань, протягом першого року становить 2-4 рази на день і поступово до 4 років змінюється на однократне випородження на день. У підлітків і дорослих частота становить 1 раз на 1-2 дні.

Основні клінічні прояви запорів включають затримку випородження, відчуття неповного випородження кишечнику, зміну консистенції калових мас, біль у животі, метеоризм, біль під час дефекації, домішки крові у випородженнях, енкопрез. Як і будь-яке захворювання, запор має декілька стадій перебігу хвороби.

1. Компенсована: на цій стадії частота випорождень близько 1 разу на 2-3 дні. Труднощі діагностики на цій стадії зумовлені складнощами комунікації з маленькими пацієнтами і неможливістю дітей сформулювати скарги на відчуття неповного спорожнення кишечнику і біль у животі.
2. Субкомпенсована: самостійного випородження немає, але його легко домогтися при застосуванні проносних засобів та очисних клізм, дефекація може бути болісною, присутні елементи каломазання. Внаслідок калової інтоксикації на цій стадії з'являються позакишкові симптоми, такі як загальна слабкість, млявість, стомлюваність, головний біль, зниження уваги та відставання у школі.
3. Некомпенсована: випородження можливі тільки після застосування гіпертонічних чи сифонних клізм, наявне калове каміння, стійке каломазання, калова інтоксикація.

Діагностика запорів заснована на клініко-анамнестичних даних, результатах морфофункціональних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. З метою вивчення анатомо-фізіологічного стану товстої кишки проводять рентгено-контрастну іригографію, що дозволяє оцінити евакуаторну функцію товстої кишки і наявність структурних змін. Для оцінки стану слизової оболонки товстої кишки показано проведення ендоскопічного дослідження з прицільною біопсією для гістологічного і гістохімічного аналізу. Такий підхід дозволяє виявити гострі та хронічні запальні захворювання товстої кишки, провести диференційну діагностику хвороб, що можуть супроводжуватися запорами, уточнити стадію хвороби і контролювати ефективність лікування.

Для характеристики функціональних порушень товстої кишки застосовують спеціальні методи дослідження: сфінктерометрія оцінює силу запірної апарату; балонетрія досліджує активність (кінетику) дистальних відділів товстої кишки та встановлює тип фонової моторики. З метою оцінки роботи сфінктерного апарату прямої кишки можливе проведення електроманометрії або профілометрії анального каналу. Останні роки також активно використовують ультразвукове дослідження з метою виявлення функціональних порушень дистальних відділів кишечнику.

Пізня первинна діагностика та призначення патогенетично обумовленого лікування призводить до ускладнення перебігу запорів, що не дозволяє лікарям застосовувати виключно консервативні методи для лікування запорів нехірургічної етіології.



З доповіддю про вплив мікробіоти кишечнику на здоров'я та спадковість виступила науковий співробітник Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової, кандидат медичних наук Ірина Матвієнко:

– Відомо, що лише 2% ДНК людини виконує функції кодування, решта 98% – некодуюча ДНК, що є набором факторів, які забезпечують пристосування до змін навколишнього середовища. Генетична інформація – це чіткий алгоритм життєдіяльності живого організму. Проте необхідне уточнення умов, за яких генетична інформація може бути реалізована. Цей сучасний науковий напрямок називається епігенетикою.

Епігеном – це набір факторів, що регулюють активність генів, але не здатні змінювати первинну структуру ДНК. Вже є добре досліджені епігенетичні фактори, що регулюють синтез білка, серед яких: метилювання та деметилювання ДНК, ацетилювання та деацетилювання ДНК, модифікації гістонів, МРНК (K. Luger et al., 2012). Доведено, що певні мікроорганізми кишечнику здатні впливати на ці процеси. Чисельні епігенетично значущі речовини не тільки регулюються дієтою, а також продукуються кишечними бактеріями. Таким чином, крім прямих змін у дієті та способі життя, зміни мікробіоти кишечнику можуть робити свій внесок у зміну складу активних речовин, що впливають на формування унікального епігеному та метаболізму кожного індивідуума.

Кожна група бактерій відповідає за певний напрямок метаболічної роботи.

Унікальність цих зв'язків зумовлена тим, що продукти метаболізму одних бактерій можуть бути субстратом для інших. Наприклад, коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) утворюються шляхом бактеріальної ферментації неперетравлених рослинних вуглеводів у товстій кишці. Меншою мірою КЛЖК утворюються з білків та пептидів. На рівні кишечнику пропіонат та бутират беруть участь у підтриманні стабільності мікрофлори. Рівень цих КЛЖК залежить від кількості бактерій *Clostridium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, що, в свою чергу, залежить від раціону харчування хазяїна. На генетичному рівні КЛЖК впливають на системи молекулярної сигналізації: пропіонова кислота інгібує NF-κB – транскрипційний ядерний фактор, що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу, а також регулює чутливість клітин до інсуліну. Порушення регуляції NF-κB призводить до розвитку запалення, онкології та аутоімунних захворювань.

До інших бактеріальних метаболітів, що впливають на активність епігенетичних механізмів, відносять:

- органічні кислоти (лактат), що продукуються *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*. Ці сполуки помірно інгібують деацетилази гістонів за рахунок зниження рівня рН, що викликає порушення спіралізації та конденсації хроматину ДНК;
- специфічні фенольні та сірчані сполуки, які є продуктами діяльності кишкової флори, впливають на метилювання ДНК та ацетилювання гістонів (M. Robertford, 2010; Mei Shang, 2017; Luthord, 2017).

Як відомо, на порушення мікробіоти впливає спосіб життя (стреси); тип харчування (нерегулярне/нераціональне), відсутність кисломолочної та ферментованої продукції в раціоні, відсутність/обмеження рослинних продуктів; хронічні захворювання ШКТ; прийом медикаментів. Негативний вплив антибіотикотерапії на мікробіом кишечнику підтверджений Li. Dethlefsen та співавт. (2011) у дослідженні, в якому здорові волонтери отримали 2 курси антибіотикотерапії. Було проаналізовано більше 1,7 млн бактерій. Згідно з результатами дослідження, вплив антибіотиків (АБ) був помітний вже на 3-4 добу у вигляді зміни різноманітності складу мікробіоти. Через 1 тиждень після закінчення курсу АБ склад мікробіоти тільки частково повертався до початкових параметрів, а через 6 місяців деякі бактерії залишалися повністю пригніченими. В усіх волонтерів до кінця дослідження стан мікробіоти стабілізувався, але не повернувся до початкового. Але навіть таке глибоке розуміння взаємозв'язків процесів, що відбуваються у людському організмі, поки що не дає розуміння, як функціонує цілісний організм.



Голова правління УАПС, доктор медичних наук, професор Марина Маєнко представила доповідь про важливість раціонального призначення АБ у практиці педіатра та запобігання антибіотикорезистентності (АР):

– Пандемія COVID-19 стала тригером для нового етапу посиленої боротьби світової медичної спільноти з АР. У 2022 р.

Центр з контролю і профілактики захворювань США зазначав, що у 2020 р. був втрачений прогрес у боротьбі зі стійкістю до АБ, значною мірою через наслідки пандемії COVID-19. Загроза інфекційних агентів, стійких до АБ, не тільки все ще існує, але й погіршилася. Це зумовлено нераціональним застосуванням АБ для профілактики бактеріального інфікування на початку пандемії. Згідно з настановою Всесвітньої організації охорони здоров'я з лікування COVID-19, АБ-терапія або профілактика не рекомендується для пацієнтів із легким або середнім ступенем тяжкості COVID-19, окрім як при наявності ознак та симптомів бактеріальної інфекції. Для пацієнтів із підозрою або підтвердженою COVID-19 важкого ступеню рекомендується застосовувати емпіричне лікування АБ. Також АБ можуть бути призначені для лікування пневмонії у дітей молодше 5 років із помірним перебігом COVID-19.

У 2017 р. комітетом експертів ВООЗ була розроблена класифікація АБ AWaRe (Access, Watch, Reserve), яка обґрунтовує вибір та використання основних антимікробних лікарських засобів і є інструментом управління АР. Згідно з цією класифікацією, АБ поділяють на 3 групи.

- ACCESS Group, або група доступу (А): за рекомендацією ВООЗ, АБ цієї групи рекомендовані як емпіричний вибір 1-ої або 2-ої лінії терапії для лікування поширених інфекційних синдромів. Вони мають бути доступними за ціною, за відповідними формами випуску та гарантованою якістю. АБ першого вибору, як правило, мають вузький спектр дії з позитивним співвідношенням користь/ризик та низьким потенціалом резистентності. АБ другого вибору мають ширший спектр дії, але вищий потенціал резистентності або менш сприятливе співвідношення користь/ризик.
- WATCH Group, або група спостереження (В): це клас АБ, які мають більш високий потенціал АР і рекомендовані як препарати першого або другого вибору, але за обмеженою кількістю показань. Саме на ці АБ мають бути спрямовані локальні та національні програми моніторингу резистентності. Препарати цієї групи відносять до переліку критично важливих АБ.
- RESERVE Group, або група резерву (С): АБ цієї групи слід розглядати як варіанти останнього призначення, або спеціально розроблені для специфічної категорії пацієнтів і показань. Ці препарати використовують у ситуаціях, коли інші альтернативи були недостатніми або вже виявилися неефективними. Ліки цієї групи мають бути захищеними та потребують моніторингу використання, щоб зберегти їх ефективність.

Відповідно до класифікації ВООЗ, експерти України у 2022 р. опублікували стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою» для сприяння попередженню АР на національному рівні. З переліком антимікробних засобів, що відносяться до кожної класифікаційної групи, можна ознайомитися у документі. Сьогодні вибір АБ у рутинних ситуаціях у практиці педіатра на будь-якому етапі медичної допомоги має здійснюватися у межах концепції подолання АР.

Підготувала **Ольга Загора**

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах



Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Частина 1

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою причиною хронічної хвороби печінки, яка вражає 25% населення світу. Попри її значну та зростаючу поширеність, обізнаність про хворобу залишається обмеженою: поінформовані про своє захворювання <5% пацієнтів із НАЖХП проти 38% осіб із вірусним гепатитом. 12-14% пацієнтів із НАЖХП мають агресивний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що може прогресувати до вираженого фіброзу, цирозу або раку печінки. Ризик розвитку НАСГ у 2-3 рази вищий в осіб з ожирінням і/або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. НАСГ у США є однією з найпоширеніших причин раку печінки і другим за поширеністю після гепатиту С показанням до трансплантації печінки. На сьогодні немає ліків, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування НАЖХП, однак деякі препарати від діабету й ожиріння можуть бути ефективними.

НАЖХП не пов'язана з надмірним уживанням алкоголю чи іншими причинами захворювання печінки, її діагностують за результатами аномальних печінкових тестів (хоча результати можуть бути нормальними) і даними візуалізаційних досліджень. Діагноз НАСГ підтверджують за допомогою біопсії печінки, проте спеціалізовані аналізи крові і візуалізація можуть допомогти визначити ризик значного фіброзу. З НАЖХП пов'язана низка кардіометаболічних розладів: ожиріння, резистентність до інсуліну, ЦД 2 типу, високий артеріальний тиск і атерогенна дисліпідемія — ці чинники підвищують ризик виникнення серцевого нападу або інсульту, що є найпоширенішою причиною смерті.

Основним принципом лікування НАЖХП є зниження маси тіла за допомогою низькокалорійної дієти; обмеження споживання насичених жирів, крохмалю і цукру; поліпшення режиму харчування (наприклад, середземноморська дієта і цільні продукти з мінімальною обробкою); фізичної активності. У разі втрати >5% маси тіла можна спостерігати кардіометаболічний ефект і зменшення кількості жиру в печінці. Більша втрата маси тіла має більше переваг і може сприяти регресу стеатогепатиту або фіброзу печінки (у разі втрати 10%).

Епідеміологія

Який масштаб проблеми/захворювання в ендокринній системі та клініці первинної медичної допомоги?

НАЖХП є мультисистемним захворюванням і тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), ЦД 2 типу, гіпертензією й атерогенною дисліпідемією [1, 2]. Визначення НАЖХП передбачає наявність стеатозу печінки в >5% гепатоцитів за відсутності значного поточного або нещодавнього вживання алкоголю й інших відомих причин захворювання печінки [1, 2]. НАСГ, який частіше прогресує до виражених стадій фіброзу, окрім стеатозу, характеризується ще й активним ураженням гепатоцитів (балонування) і запаленням.

У всьому світі загальна поширеність НАЖХП становить 25%, тоді як її потенційно прогресуючої форми або НАСГ — від 12 до 14% [5]. Найвищі показники поширеності НАЖХП і НАСГ зафіксовані в країнах Близького Сходу [1]. Крім того, показники поширеності значно вищі в осіб із ЦД 2 типу і вісцеральним ожирінням. Насправді серед людей з ожирінням поширеність НАСГ становить від 25 до 30%, тоді як приблизно 30-40% хворих на діабет страждають на НАСГ [1, 6-8]. Нещодавно проведене дослідження продемонструвало, що відповідно до останніх популяційних досліджень у США в амбулаторних стаціонарах сімейної медицини, внутрішньої медицини й ендокринологічних клініках приблизно 70% пацієнтів із ЦД 2 типу страждають на НАЖХП (стеатоз) і приблизно 15% мають клінічно значущий фіброз печінки (стадії F2) [9-11].

Є передумови вважати, що поширеність НАЖХП продовжує зростати, імовірно, з непропорційним збільшенням поширеності хвороби [12, 13]. Поточні дані демонструють, що приблизно 20% осіб із НАСГ мають ймовірність розвитку серйозних захворювань печінки, насамперед цирозу і його ускладнень [14]. Сьогодні НАСГ є однією з головних причин виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) і другою за поширеністю причиною ГЦК у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США після гепатиту С [1, 15, 16].

Незважаючи на значне зростання поширеності НАЖХП, обізнаність про хворобу залишається досить обмеженою: лише <5% людей із НАЖХП знають про своє захворювання проти 38% осіб із вірусним гепатитом [19]. Крім того, нещодавно проведене глобальне опитування понад 2200 лікарів показало прогалину в знаннях щодо НАЖХП серед постачальників послуг, передусім у лікарів первинної медичної допомоги (ПМД) та ендокринологів [20]. Інше нещодавно проведене опитування 751 клініциста в США, у тому числі лікарів ПМД,

ендокринологів, гастроентерологів і гепатологів, виявило, що зазначені спеціалісти недооцінюють поширеність НАЖХП у групах високого ризику (наприклад, у пацієнтів із тяжким ожирінням або ЦД 2 типу) і що в разі НАСГ мало місце недостатнє використання лікарських засобів із доведеною ефективністю [21]. Урешті-решт, діагностика і направлення до спеціалістів для лікування залишаються серед ендокринологів на низькому рівні [21, 22]. На відміну від інших широко поширених неінфекційних хронічних станів, таких як ожиріння, ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ), до НАЖХП прикуто менше уваги з боку організацій громадської охорони здоров'я [23]. Ця головоломка зростаючого тягаря захворювань, обмеженої обізнаності і клінічної інерції загострює проблему громадської охорони здоров'я, що особливо важливо, беручи до уваги той факт, що переважна більшість людей із ЦД 2 типу, які можуть мати супутню НАЖХП, зазвичай спостерігаються у клініцистів первинної ланки та ендокринологів, проте їх хвороба залишається недиагностованою і нелікованою. Таким чином, метою розробки цієї науково обґрунтованої настанови є підвищення обізнаності щодо НАЖХП і НАСГ та наведення простих і практичних рекомендацій, які допоможуть клініцистам в оцінці НАЖХП у своїй практиці.

Що відомо про природний перебіг НАЖХП?

ЦД 2 типу — основний фактор прогресування НАЖХП. Дослідження, проведене в 20 країнах, виявило тривожну поширеність НАЖХП серед осіб із ЦД 2 типу, що свідчить про недооцінку реальної поширеності стеатозу, оскільки скринінг у майже 90% досліджень проводився за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки [60]. Цей метод вважається менш чутливим для виявлення стеатозу печінки, ніж еластографія, тобто контрольований параметр ослаблення хвилі (САР), або магнітно-резонансна томографія (МРТ) [24]. На основі 8 досліджень, проведених у 2020 і 2021 роках в Європі, Південно-Східній Азії та США з використанням для скринінгу НАЖХП, НАСГ і фіброзу транзитної еластографії (ТЕ) і/або МРТ, були представлені вищі показники поширеності НАЖХП і фіброзу печінки в пацієнтів із ЦД 2 типу [25]. Вік (>50 років), ІР та особливості метаболічного синдрому (МС) підвищують ймовірність виникнення НАСГ із тяжчою стадією фіброзу і цирозом печінки [5, 26-28]. Попри те що стеатогепатит і ЦД 2 типу тісно пов'язані, це не допомагає встановити причинно-наслідковий зв'язок, але демонструє вплив діабету на печінку через більшу поширеність ожиріння серед латиноамериканців, якщо порівняти з європейцями [29].

Тоді як швидкість прогресування захворювання в більшості людей є відносно повільною, воно може бути швидшим у деяких осіб із факторами ризику (наприклад, ожирінням і ЦД 2 типу), і в приблизно одній третині людей хвороба зрештою прогресує до НАСГ, з них у приблизно 20% розвивається фіброз із високим ризиком позапечінкових ускладнень, цирозу і печінкової недостатності [40, 41]. Розвиток фіброзу є ключовим предиктором наслідків, пов'язаних із печінкою. Наявні суттєві докази, що підтверджують дозозалежний вплив фіброзу на смертність, пов'язану з печінкою, і смертність від усіх причин (підвищення відносного ризику від 5 до 12 разів) з більшим ризиком декомпенсації печінки, ГЦК, трансплантації печінки і смерті [42, 43]. Причиною високої смертності, пов'язаної з НАЖХП, здебільшого є позапечінковий рак, цироз, ССЗ і ГЦК. Усі гістологічні стадії НАЖХП (Панель 1), у тому числі ізольований стеатоз без фіброзу, пов'язані зі значним підвищенням загальної смертності, що прогресує з тяжкістю захворювання печінки [44].

У зв'язку з почастішанням випадків ожиріння і ЦД поширеність НАЖХП-ГЦК зростає. Тому НАЖХП, імовірно, замінить віруси гепатиту В і С як головну причину ГЦК у всьому світі. Деякі варіанти генів, такі як *PNPLA3* або *TM6SF2*,

пов'язані з набагато вищим ризиком виникнення не лише цирозу, а й ГЦК, причому обидва ризики посилюються за наявності ожиріння чи діабету [38]. Збільшується кількість доказів зв'язку НАЖХП і раку, що дає можливість пояснити патофізіологію, яка лежить в основі тривалого спостереження, згідно з яким діабет пов'язаний із удвічі вищим ризиком розвитку ГЦК і позапечінкових ракових захворювань [17, 45, 46]. У ході декількох попередніх довгострокових когортних досліджень було виявлено, що позапечінковий рак є другою основною причиною смерті після ССЗ, особливо в пацієнтів із вираженішим (мостовим) фіброзом [41, 47]. Таким чином, зростаюча частота НАЖХП-ГЦК потребує ефективніших стратегій скринінгу раку в цій популяції.

Які позапечінкові ускладнення стосуються роботи ендокринологів і лікарів-практиків, що спостерігають пацієнтів з ендокринними і кардіометаболічними захворюваннями?

ЦД 2 типу і ССЗ є двома найважливішими позапечінковими захворюваннями, що тісно пов'язані з НАЖХП, вісцеральним ожирінням та ІР. Зв'язок між НАЖХП і ЦД 2 типу є двонаправленим, причому вісцеральне ожиріння й ІР є посередниками [48, 49]. Відомо, що вісцеральна жирова тканина посилює глюконеогенез *de novo*, а жир у печінці пов'язаний із печінковою ІР [48]. НАЖХП, особливо НАСГ, посилює ІР печінки і жирової тканини, що може сприяти розвитку ЦД 2 типу [50].

Оскільки приблизно одна третина хворих на ЦД 1 типу мають ожиріння, більше уваги приділяється ризику розвитку НАЖХП [55].

Зв'язок між НАЖХП і діабетичними ускладненнями залишається недостатньо вивченим. Є дані, що ті, хто страждає на стеатоз і ЦД 1 типу, мають більший ризик розвитку ССЗ, аритмій та інших серцевих ускладнень [58-60]. Наявність НАЖХП також асоціюється з мікросудинними діабетичними ускладненнями, особливо з хронічною хворобою нирок (ХХН) [61, 62].

Жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу і НАЖХП.

Механізми, що лежать в основі розвитку НАЖХП у разі СПКЯ, є багатофакторними, однак ІР є ключовим [68]. Потрібно зазначити, що жінки із СПКЯ та гіперандрогенією мають утрічі більшу поширеність НАЖХП, яка тісно пов'язана з тяжким перебігом ІР [69, 70]. Ожиріння, ІР і розвиток ЦД 2 типу є основними чинниками НАЖХП за низки ендокринних захворювань; найбільш вивченими є гіпотиреоз, дефіцит гормону росту (ГР) і гіпогонадизм. Дефіцит ГР асоціюється з НАЖХП, з урахуванням широкого впливу ГР на метаболізм глюкози [77]. Пангіпопітуїтаризм також пов'язаний із НАЖХП [78]. Замісна терапія ГР продемонструвала певну користь у разі завчасної рекомендації пацієнтам з ендокринопатіями регулярно обстежуватися на НАЖХП, поза межами ризику, пов'язаного з наявністю ожиріння або ЦД 2 типу [79].

З огляду на високу поширеність НАЖХП і ССЗ та їхній зв'язок із МС не є несподіванкою коморбідність цих двох станів. Незважаючи на те, що термінальна стадія захворювання печінки і ГЦК є найпоширенішими причинами смерті людей із цирозом, ССЗ і позапечінкові злоякісні новоутворення є основними причинами захворюваності і смертності в більшості осіб із менш розвиненим захворюванням [60, 81, 82].

Із НАЖХП, окрім атеросклеротичного ССЗ, можуть бути пов'язані інші ускладнення.

Під час проведення метааналізу в 2020 р. було виявлено, що інші серцеві ускладнення, такі як кардіоміопатія, кальцифікація серцевого клапана і серцеві аритмії, також були поширеними серед пацієнтів із НАЖХП [84].

Нарешті, є декілька інших ускладнень, зокрема хвороба жовчного міхура, обструктивне апное уві сні, колоректальні новоутворення та інші види раку, а також саркопенія, які частіше спостерігаються в пацієнтів із НАЖХП [87, 90-94]. Цікаво, що особи з НАЖХП і саркопенією мають вищий ризик розвитку ССЗ (OR1,83; p=0,014), ніж особи без НАЖХП і саркопенії [95]. Крім того, нещодавно отримані дані свідчать про те, що саркопенія в разі НАЖХП пов'язана з підвищеною смертністю [96].

Мета

З огляду на високу поширеність НАЖХП у клінічній ендокринології та практиці ПМД, а також обмеженість рекомендацій щодо метаболічних та ендокринологічних аспектів, наявна мала кількість рекомендацій для лікарів первинної ланки, що ведуть

хворих із НАЖХП, більшість із яких не діагностовані. Метою цієї настанови є надання ендокринологам і клініцистам первинної медичної ланки практичних рекомендацій з діагностики й лікування НАЖХП, заснованих на доказах (див. Резюме рекомендацій із діагностики і лікування НАЖХП).

Область застосування

Настава розглядає ключові питання лікування і зосереджена на метаболічних та ендокринологічних аспектах профілактики, діагностики, лікування і довгострокового прогнозу для всієї популяції людей із НАЖХП. Поза межами рекомендації лишається огляд епідеміології в загальній популяції або розгляд спірних аспектів НАЖХП, призначених для спеціалістів із захворювань печінки. Огляд має на меті надання практичних рекомендацій, орієнтованих на пацієнта, для ендокринологів і терапевтів, які часто мають справу з пацієнтами з групи високого ризику розвитку НАСГ (тобто тих, хто має ожиріння, МС і/або ЦД 2 типу). Також огляд не стосується втручань суто дослідницького характеру, а лише втручань, доступних клініцисту-практику: зміни способу життя, бариатричної хірургії, препаратів для зниження маси тіла і лікування ЦД й будь-яких інших засобів з переконливими доказами, отриманими в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), що вважаються безпечними й ефективними.

Рекомендації з доказовою базою

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, які страждають на НАЖХП, слід віднести до групи високого ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і ризику розвитку цирозу?

Доказова база щодо пункту 1.1.1. Діагноз НАЖХП ґрунтується на наявності стеатозу печінки на додачу до відсутності значного вживання алкоголю (визначається як постійне або нещодавнє вживання алкоголю >21 стандартної дози алкоголю (Standard drink [1 drink = 14 г чистого алкоголю]/тиж для чоловіків і >14 drinks/тиж для жінок) і виключення інших захворювань печінки [101]. Початкове обстеження осіб із підозрою або випадковим виявленням стеатозу печінки за допомогою візуалізації має охоплювати дослідження для виключення конкуруючих причин стеатозу і захворювання печінки (наприклад, серологічні дослідження на гепатит В і С, визначення антитілохондріальних антитіл, антинуклеарних антитіл, антитіл до гладеньких м'язів, сироваткового рівня феритину, альфа-1-антитрипсину та оцінка МС (панель 1).

За останні 20 років стало очевидним, що в пацієнтів із ЦД 2 типу дуже висока поширеність НАЖХП і пов'язаного з ним фіброзу [5, 6, 9-11, 52, 102-104].

Крім того, особи зі стало відхиленими рівнями амінотрансфераз за відсутності інших причин захворювання печінки (наприклад, вірусного гепатиту і надмірного вживання алкоголю) також мають високий ризик НАЖХП і розвитку фіброзу печінки (панель 2) [105, 106].

Насправді особи з декількома компонентами МС або ІР, ожирінням чи предіабетом також мають ризик розвитку значного фіброзу і підвищеної смертності [5, 6, 9-11, 52, 102-104]. Групи високого ризику розвитку НАЖХП із фіброзом печінки – це особи віком ≥50 років і/або ожирінням від середнього до важкого ступеня (ІМТ >35 кг/м²), у тому числі ті, хто звертається за консультацією з приводу бариатричної хірургії, або ЦД 2 типу і/або МС [6, 30, 103, 111, 113-115]. Варто також зазначити, що метою скринінгу на НАЖХП є виявлення осіб, в яких є ризик прогресування захворювання і розвитку фіброзу печінки. Скринінг є важливим, оскільки раннє втручання може зупинити або сприяти регресу захворювання. У нещодавньому проведеному дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу скринінг на НАЖХП із подальшим інтенсивним втручанням у спосіб життя або застосуванням піоглітазону був ефективним і забезпечив підтримання рекомендацій щодо скринінгу [113, 115].

Доказова база щодо пункту 1.1.2. Бариатрична хірургія може забезпечити стійку втрату маси тіла, покращити перебіг ЦД і знизити ризик розвитку ССЗ і раку, які є поширеними супутніми захворюваннями при НАЖХП [116-121].

Тоді як переважна більшість людей, яким показана бариатрична хірургія, страждають на НАЖХП, лише приблизно 8,5% мають F3 і F4 (цироз) під час інтраопераційної біопсії печінки, а у 2-4% цироз виявляють неочікувано під час операції [125, 126]. Певною мірою це пов'язано з доопераційним скринінгом та ймовірним небажанням продовжувати хірургічне втручання в пацієнтів із діагностованим стабільним раннім або прогресуючим цирозом печінки. Бариатричну хірургію не можна застосовувати особам із декомпенованим цирозом через підвищену післяопераційну смертність.

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.2.1. Рівні печінкової амінотрансферази в плазмі крові можуть бути ненадійними і не виходити за межі референтних значень у багатьох випадках НАЖХП, тому їх не можна використовувати окремо для діагностики НАЖХП [128]. У дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу до 50% пацієнтів мали НАЖХП, незважаючи на нормальні рівні АЛТ (у цьому дослідженні рівні визначені як <40 Од/л) [30]. Проведені згодом дослідження підтвердили, що переважна більшість пацієнтів із НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (F2) у клініках ПМД або в ендокринологічних клініках мають рівень амінотрансферази в плазмі <40 Од/л [9, 10, 102, 114]. Діагноз стеатозу печінки можна підтвердити за допомогою візуалізації, у тому числі УЗД печінки, САР, комп'ютерної томографії або 2 найбільш точних і чутливих методів, ІН-MRS і МРТ із визначенням протонної густини жирової фракції (MRI-PDFF).

УЗД печінки сильно залежить від оператора і не дає інформації про ступінь тяжкості фіброзу печінки (за відсутності цирозу). Методи на основі МРТ (ІН-MRS і MRI-PDFF) для діагностики стеатозу сьогодні здебільшого зарезервовані для клінічних досліджень. Магнітно-резонансна еластографія (МРЕ) має призначатися певними особами, насамперед фахівцями з хвороб печінки для діагностики фіброзу печінки, але тест є дорогим і не замінює біопсію печінки як золотий стандарт для діагностики НАСГ [2, 130-133, 134].

Найважливішим для ендокринологів і клініцистів первинної медичної ланки є визначення показників фіброзу печінки для діагностики клінічно значущого фіброзу, зокрема за допомогою FIB-4. FIB-4 добре себе зарекомендував завдяки своїй здатності передбачати розвиток фіброзу печінки з часом і дає можливість проводити стратифікацію ризику в людей із погляду майбутнього захворюваності і смертності, пов'язаної з хворобами печінки [135].

Ендокринологи і клініцисти первинної медичної ланки мають бути обізнаними щодо обмеженої інформативності біохімічних панелей порівняно з біопсією печінки (золотим стандартом). Їм бракує адекватної чутливості і позитивної прогностичної цінності (PPV) для встановлення поширеного фіброзу, тому деякі особи потрапляють у групу «невизначеного ризику».

Доказова база щодо пункту 1.2.2. У клініках ендокринологічної та первинної медичної допомоги першим кроком у веденні осіб із високим ризиком НАЖХП (предіабет, ЦД 2 типу,

Панель 1

Причини вторинного стеатозу печінки [101] і лабораторна оцінка другорядних причин захворювань печінки [22, а]

Причини

- Надмірне вживання алкоголю.
- Гепатит С (генотип 3).
- Ліподистрофія.
- Різка втрата маси тіла (бариатрична хірургія і голодування).
- Неправильне харчування.
- Парентеральне харчування.
- Абеталіпопротеїнемія.
- Синдром Рея.
- Асоційовані з вагітністю:
 - синдром HELLP;
 - гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності.
- Ліки (наприклад, кортикостероїди, міпомерсен, ломітапід, амідарон, метотрексат, тамоксифен, вальпроат і антиретровірусні препарати).
- Рідкісні причини: автоімунний гепатит, дефіцит А1АТ, синдром Вільсона тощо.

Лабораторна оцінка

- Гепатит С.
- Антитіла до HCV із рефлексорним тестуванням РНК HCV.
- Додаткові тести для розгляду:
 - гепатит В: HbSAg, HbSAb і HbCAb;
 - АНА;
 - АМА;
 - ASMA;
 - імуноглобуліни;
 - феритин;
 - А1АТ.

Примітки. АМА – антимітохондріальні антитіла; АНА – антинуклеарні антитіла; А1АТ – альфа-1-антитрипсин; ASMA – антитіла до гладеньких м'язів; HbSAb – антитіла до ядерного антигену гепатиту В; HbSAg – антитіла до поверхневого антигену гепатиту В; HbCAb – поверхневий антиген гепатиту В; HCV – вірус гепатиту С; HELLP – гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів; РНК – рибонуклеїнова кислота. ^аВ осіб із високим ризиком розвитку НАЖХП (наприклад, ЦД 2 типу, ожиріння та МС), УЗД черевної порожнини не потрібне для діагностики стеатозу печінки – доцільно перейти безпосередньо до стратифікації ризику після виключення вторинних причин захворювань печінки.

^бНе всі пацієнти мають проходити тест на HbSAb через високий рівень позитивних результатів і невизначену клінічну значущість.

Панель 2

Додаткові причини підвищених рівнів амінотрансферази [22, а]

- Ліки, вітаміни, добавки.
- Вірусний гепатит (А, В, С).
- Ендокринні розлади (гіпер-/гіпотиреоз, синдром Кушинга, гіпогонадизм, дефіцит гормону росту, хвороба Аддісона тощо)^а.
- Гемохроматоз.
- Автоімунний гепатит.
- Первинний біліарний холангіт.
- Дефіцит альфа-1-антитрипсину.
- Синдром Бадда – Кіарі.
- Масові ураження.

Примітки. ^аПричини підвищених рівнів амінотрансфераз, які потрібно враховувати під час клінічної оцінки на додачу до вторинних причин стеатозу печінки. ^бСтеатоз при кількох ендокринопатіях, пов'язаних із розвитком ожиріння, ІР і/або ЦД 2 типу.

ожиріння і/або МС або підвищений рівень амінотрансферази в плазмі крові) є оцінка ризику НАЖХП. Стеатоз печінки оцінюють за допомогою простих неінвазивних показників стеатозу печінки (індекс ожиріння, індекс жирової дистрофії й індекс стеатозу печінки), хоча ці методи діагностики мають характерні обмеження [11, 115, 152]. УЗД печінки не рекомендується для рутинної клінічної діагностики [115]. Натомість ТЕ є кращим варіантом порівняно з УЗД печінки, оскільки дає змогу визначити кількість печінкового жиру (CAP) і фіброз (перехідна еластографія з контрольованою вібрацією [VCTE]) для стратифікації ризику під час того самого тестування. Особам із високою претестовою ймовірністю НАЖХП, таких як 3 групи ризику, визначені в діагностичному алгоритмі (рис. 1), доцільно проводити стратифікацію ризику (FIB-4) без УЗД для діагностики стеатозу печінки (тобто в 3-х групах ризику ймовірність стеатозу печінки дуже висока і становить 70%) [5, 9-11, 52, 102-104]. Важливо зібрати повну історію хвороби і провести звичайні клінічні лабораторні дослідження, які дадуть клініцистам можливість виключити вторинні причини стеатозу печінки (панель 1) і підвищення рівня амінотрансферази в плазмі крові (панель 2). Необхідно провести ретельне обстеження, щоб виключити конкуруючі причини стеатозу і значне зловживання алкоголем.

Мас значення додаткова оцінка ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), який надає прогностичну інформацію щодо майбутнього ризику цирозу печінки і може допомогти в розробці стратегії лікування, а також визначає потребу в направленні до гепатолога/гастроентеролога. Комбінація FIB-4 із подальшою VCTE є найкращим підходом. Якщо показник FIB-4 >1,3, потрібно виконати тест другого рівня, наприклад VCTE або ELF (рис. 2). Використання FIB-4 як тесту першої лінії, а VCTE – другої може допомогти стратифікувати осіб у «невизначеній зоні» і значно зменшити кількість направлень до спеціалістів [130, 134, 137, 147, 148, 153]. Варто підкреслити, що для визначення прогресуючого фіброзу в осіб літнього віку (65 років) були запропоновані вищі межі FIB-4 у діапазоні від 1,9 до 2,0 (а не >1,3) [154, 155].

Така комбінація або послідовне використання тестів дає вищий PPV у разі виявлення осіб групи ризику з активним НАСГ і фіброзом. У дослідженні за участю 968 осіб із підтвердженою за допомогою біопсії НАЖХП послідовне тестування за допомогою FIB-4 або NFS із подальшою ТЕ у пацієнтів із невизначеним балом було точнішим, ніж виконання будь-якого тесту окремо [156]. В іншому перехресному дослідженні за участю 3202 осіб із мостопоподібним фіброзом і компенсованим цирозом печінки застосування неінвазивних тестів окремо або в поєднанні з візуалізацією (VCTE) зменшувало потребу в біопсії печінки під час спроби розрізнити розвинений фіброз, спричинений НАСГ [150]. Особи з високим або середнім ризиком розвитку фіброзу мають бути направлені до гепатолога для подальшого обстеження і розгляду питання про біопсію печінки. Вона залишається золотим стандартом діагностики НАСГ, однак її не варто використовувати як метод скринінгу для діагностики НАЖХП, з огляду на численні застереження: вона є інвазивною, є схильність до помилок під час інтерпретації, і її важко застосовувати у великих популяціях [157]. Саме тому було запропоновано алгоритм скринінгу НАЖХП і виявлення осіб із ризиком клінічно значущого фіброзу (рис. 2).

1.3. Які візуалізаційні методи дослідження можна використати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.3.1. Сучасним золотим стандартом діагностики стеатогепатиту є біопсія печінки. Незважаючи на те що метод є безпечним, це все-таки інвазивна процедура, пов'язана з потенційними побічними ефектами, такими як біль, кровотеча та інфекція. Крім того, біопсія має інші обмеження, такі як недостатня прийнятність пацієнтами, варіабельність всередині та між спостерігачами, мінливість вибірки і вартість [157]. Як зазначалося раніше, VCTE (рис. 2) є найширше використовуваним неінвазивним методом визначення щільності печінки (LSM) для встановлення ризику розвитку фіброзу печінки і остаточного виключення цирозу [158-160].

Також доступні інші методи виявлення фіброзу печінки. Треба ще раз наголосити, що МРТ є найбільш точною, проте дороговартісною та обмежено доступною; за певних обставин, коли необхідне додаткове обстеження, вона має призначатися гепатологом [130-133]. Гепатологи мають значний досвід щодо еластографії із зсувом хвилі (SWE), двовимірною (2DSWE) або точковою (pSWE) [165-167]. Точність 2DSWE і pSWE подібна до ТЕ, але менша, ніж у МРТ.

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на наявність клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), пов'язаного з НАЖХП?

Доказова база щодо пунктів 1.4.1, 1.4.2, 1.4.3. Між НАЖХП і ЦД 2 типу існує двонаправлений зв'язок, за якого наявність одного захворювання підвищує ризик і тяжкість іншого [174]. Обґрунтування універсального скринінгу базується на нових

Продовження на стор. 26.

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах

Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AAACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Частина 1

Продовження. Початок на стор. 24.

Резюме рекомендацій із діагностики і лікування НАЖХП

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, що страждає на НАЖХП, слід вважати групою високого ризику розвитку клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і цирозу?

1.1.1. Клініцисти мають розглядати осіб з ожирінням і/або ознаками МС, пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу, а також осіб зі стеатозом печінки за результатами будь-якого візуалізаційного дослідження і/або стійко підвищеними рівнями амінотрансферази у плазмі (понад 6 міс) як «високий ризик» та проводити скринінг НАЖХП і розвиненого фіброзу.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

1.1.2. Особи, яким планується проведення бариатричної хірургії, мають бути обстежені на наявність і тяжкість НАСГ, а під час проведення оперативного втручання треба розглянути можливість проведення біопсії печінки. Біопсія печінки має бути рекомендована, якщо передопераційна стратифікація передбачає невизначений або високий ризик фіброзу печінки.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

1.2.1. Лікарі мають використовувати розрахунки прогнозу фіброзу печінки для оцінки ризику розвитку НАЖХП із фіброзом печінки. Переважним неінвазивним початковим тестом є FIB-4.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

1.2.2. Лікарям потрібно розглядати осіб, які належать до груп високого ризику (як визначено в 1.1.1) і мають невизначений або високий бал FIB-4, для подальшого дослідження за допомогою LSM (перехідної еластографії) або тесту ELF, якщо це доступно.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

1.3. Які візуалізаційні дослідження можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

1.3.1. Для визначення стадії ризику фіброзу в осіб із НАЖХП клініцистам треба надавати перевагу використанню VCTE, оскільки це перевірений метод для виявлення прогресуючої хвороби та прогнозування результатів, пов'язаних із печінкою. Варто розглянути альтернативні підходи до візуалізації, у тому числі еластографію зсувної хвилі (менш перевірену) і/або магнітно-резонансну еластографію (найточніша, але дорога та з обмеженою доступністю; найкраще, якщо її замовляє фахівець із хвороб печінки для окремих випадків).

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4), пов'язаний із НАЖХП?

1.4.1. В осіб із ЦД 2 типу клініцистам потрібно розглянути можливість проведення скринінгу на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4, навіть якщо в них нормальний рівень печінкових ферментів.

Клас В; сильні/середньої сили докази; BEL 2.

1.4.2. Для осіб із ЦД 1 типу лікарі можуть розглянути можливість скринінгу НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4 лише за наявності таких факторів ризику, як ожиріння, ознаки МС, підвищені рівні амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) чи стеатоз печінки під час візуалізації.

Клас С; середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижений на основі неоднорідності досліджень і від середньої до високої ймовірності упередження.

1.4.3. Клініцисти мають додатково класифікувати ризик пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу за кардіометаболічними факторами ризику і/або підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) за допомогою FIB-4, еластографії і/або тесту ELF.

Клас В; сильна/середня сила доказів; BEL 2.

1.5. Коли дорослого потрібно направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

1.5.1. Особи зі стійко підвищеним рівнем АЛТ або АСТ і/або зі стеатозом печінки за даними візуалізації та невизначеним ризиком (FIB-4: 1,3-2,67; LSM: 8-12 кПа; або тест ELF: 7,7-9,8) або високим ризиком (FIB-4: >2,67; LSM: >12 кПа; або тест ELF: >9,8) на основі аналізів крові і/або візуалізації (як описано в пунктах 1.2.1, 1.2.2 і 1.3.) необхідно направити до гастроентеролога або гепатолога для подальшого обстеження, що може передбачати біопсію печінки.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

1.5.2. Осіб із клінічними ознаками прогресуючого захворювання печінки (асцит, печінкової енцефалопатії, варикозного розширення вен стравоходу або ознак синтетичної дисфункції печінки) клініцисти мають направити до гастроентеролога/гепатолога для подальшого лікування.

Клас В; сильна/середня сила доказів; BEL 2.

2. Лікування НАЖХП у дорослих

2.1. Як треба вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?

2.1.1. Клініцисти мають вести пацієнтів із НАЖХП з урахуванням ожиріння, МС, предіабету, ЦД, дисліпідемії, гіпертензії та ССЗ на основі поточних стандартів медичної допомоги.

Клас А; сильна/середня сила доказів; BEL 1.

2.2. Які модифікації способу життя (зміна дієти, фізичні вправи) потрібно рекомендувати дорослим із НАЖХП?

2.2.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя особам з ожирінням і НАЖХП із цільовою втратою маси тіла щонайменше на 5%, бажано 10%, оскільки більша втрата часто пов'язана з більшими гістологічними та кардіометаболічними перевагами, залежно від індивідуальної оцінки ризиків. Клініцисти мають рекомендувати участь у структурованій програмі зниження маси тіла, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань.

Клас В; сильна/середня сила доказів; BEL 1; знижений через невеликі розміри вибірки, велику гетерогенність втручань, коротку тривалість і невелику кількість досліджень з біопсією печінки.

2.2.2. Клініцисти мають рекомендувати модифікацію дієти людям із НАЖХП, у тому числі зменшення вмісту макронутрієнтів, щоб спричинити енергетичний дефіцит (з обмеженням насичених жирів, крохмалю та доданого цукру) і прийняття більш здорових моделей харчування, таких як середземноморська дієта.

Клас А; середня сила доказів; BEL 1.

2.2.3. Для людей із НАЖХП клініцисти мають рекомендувати фізичну активність, яка покращує конституцію тіла та кардіометаболічний стан. Потрібно рекомендувати участь у структурованій програмі тренувань, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань.

Клас А; середня сила доказів; BEL 1.

2.3. Які препарати виявилися ефективними для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ?

2.3.1а. Піоглітазон і арГПП-1 рекомендовані особам із ЦД 2 типу і підтвердженим біопсією НАСГ.

Клас А; висока сила доказів; BEL 1.

2.3.1b. Клініцисти мають розглянути можливість лікування ЦД піоглітазоном і/або арГПП-1, у разі підвищеної ймовірності НАСГ на основі підвищених рівнів амінотрансферази у плазмі та неінвазивних тестів.

Клас А; сильні докази; BEL 1.

2.3.2. Щоб запропонувати кардіометаболічні переваги особам із ЦД 2 типу і НАЖХП, клініцисти мають розглянути можливість лікування арГПП-1, піоглітазоном або іНЗКГТ-2; однак доказів користі лікування стеатогепатиту іНЗКГТ-2 немає.

Клас А; сильні докази; BEL 1.

2.3.3. Через відсутність доказів ефективності метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази IV та інсулін не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо некрозу чи запалення гепатоцитів), але можна продовжувати їх застосування, якщо це необхідно для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу та НАЖХП або НАСГ.

Клас В; сильні докази; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях.

2.3.4. Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом.

Клас В; сильні докази; BEL 1; знижено через ризик/користь.

2.3.5. Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі.

Клас А; сильні докази; BEL 1.

2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має доведену користь для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ у дорослих?

2.4.1. Клініцисти мають рекомендувати фармакотерапію ожиріння як допоміжну до зміни способу життя особам з ожирінням і НАЖХП або НАСГ з метою втрати маси тіла принаймні на 5%, бажано на 10%, оскільки більша втрата часто пов'язана з більшою гістологічною та кардіометаболічною користю для печінки, у разі, коли цього не вдається ефективно досягти лише за допомогою зміни способу життя.

Клас В; середня сила доказів; BEL 1.

2.4.2. Для постійного контролю маси тіла в осіб із ІМТ 27 кг/м² і НАЖХП або НАСГ клініцистам потрібно віддавати перевагу семаглутиду 2,4 мг/тиж (найкращий доказ) або ліраглутиду 3 мг/добу.

Клас В; сильна/середня сила доказів; BEL 1; знижено через різний склад і дози, які використовувалися в дослідженнях семаглутиду і ліраглутиду для лікування НАСГ.

2.4.3. Клініцисти мають розглядати фармакотерапію ожиріння (з переважним використанням семаглутиду в дозі 2,4 мг/тиж [найкращий доказ] або ліраглутиду 3 мг/добу) як допоміжну терапію до зміни способу життя в осіб з ожирінням і НАЖХП або НАСГ для сприяння кардіометаболічному здоров'ю та лікування або профілактики ЦД 2 типу, ССЗ та інших термінальних проявів ожиріння.

Клас А; сильна/середня сила доказів; BEL 1.

2.5. Яким є вплив бариатричної хірургії на захворювання печінки та кардіометаболічні стани, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?

2.5.1. Лікарі мають розглядати бариатричну хірургію як варіант лікування НАЖХП (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2); поліпшення кардіометаболічного здоров'я (клас А; сильні/середньої сили докази; BEL 2; оновлено на основі кардіометаболічних переваг і смертності від усіх причин в осіб із НАЖХП або без неї) в осіб із НАЖХП та ІМТ 35 кг/м² (32,5 кг/м² в азіатських популяціях), особливо якщо наявний ЦД 2 типу. Її також необхідно розглядати як варіант для тих, хто має ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² (від 27,5 до 32,4 кг/м² для населення Азії).

Клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2.

2.5.2. Щодо пацієнтів із НАСГ та компенсованим цирозом печінки клініцистам треба проявляти обережність, рекомендуючи бариатричну хірургію, яка має бути індивідуалізованою, якщо призначається та виконується у спеціалізованих центрах.

Клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2.

Людям із декомпенсованим цирозом не можна рекомендувати бариатричну хірургію через обмежені докази та потенційну шкоду (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2).

2.5.3. Ендоскопічну бариатричну та метаболічну терапію, пероральні засоби не можна рекомендувати людям із НАЖХП через недостатню доказову базу.

Клас С; середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижено через якість досліджень і малий розмір вибірки.

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП (продовження)

3. Діагностика та ведення дітей із НАЖХП

3.1. Хто має пройти скринінг на НАЖХП та супутні захворювання?

3.1.1. Діти будь-якого віку та підлітки з ожирінням або ЦД 2 типу, але не з ЦД 1 типу мають пройти скринінг на НАЖХП з урахуванням рівня АЛТ у сироватці крові.

Клас В; сильна/середня сила доказів; BEL 2.

3.1.2. Клініцисти мають проводити скринінг дівчат-підлітків із СПКЯ на НАЖХП з урахуванням сироваткового рівня АЛТ.

Клас В; сильна/середня сила доказів; BEL 2.

3.1.3. Лікарі мають проводити скринінг дітей і підлітків із НАЖХП на предіабет або ЦД 2 типу за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози, якщо рівень глюкози натще становить 100 мг/мл або якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є в межах предіабету (від 5,7 до 6,4%).

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

3.2. Які тести варто використовувати для діагностики НАЖХП в педіатрії?

3.2.1. Клініцисти мають використовувати рівні амінотрансферази в плазмі крові для тестування дітей із високим ризиком НАЖХП.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

3.2.2. Діагноз НАЖХП у дітей можна встановити за допомогою візуалізації (ультразвукова або магнітно-резонансна томографія – жирова фракція протонної щільності) або біопсії печінки в поєднанні з виключенням інших причин стеатозу печінки, таких як синдром Вільсона, мітохондріальна хвороба та захворювання печінки, зумовлене впливом медикаментів.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

3.2.3. Для розрахунку прогнозу фіброзу печінки в педіатрії не варто використовувати патентовані біомаркери, оскільки вони неточні або потребують подальшої перевірки, попри те що є доступними для діагностики прогресуючого фіброзу в дорослих.

Клас В; середня сила доказів; BEL 2.

3.3. Які зміни способу життя, медикаменти чи хірургічні втручання потрібно застосовувати для лікування НАЖХП в педіатрії і яка роль фармакотерапії, розробленої для ендокринних розладів, у лікуванні педіатричної НАЖХП?

3.3.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя дітям із НАЖХП, сприяючи прийняттю змін у харчуванні для створення енергетичного дефіциту, зі зниженням споживання цукру як першочергової зміни способу життя та збільшенням фізичної активності з метою оптимізації ІМТ.

Клас В; середня сила доказів; BEL 1; знижено через обмежену кількість РКД і малий розмір вибірки.

3.3.2. Клініцисти можуть розглянути призначення арГПП-1 для лікування дитячого ожиріння та ЦД 2 типу (клас D; експертна думка; BEL 4), який також може бути корисним для педіатричної НАЖХП, хоча не схвалений FDA (клас D; експертна думка; BEL 4).

Примітки. АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; BEL – найкращий рівень доказовості; ІМТ – індекс маси тіла; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ELF – генералізований фіброз печінки; FIB-4 – індекс фіброзу-4; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; LSM – вимірювання жорсткості печінки; Q – питання; R – рекомендація; іНЗГПТ-2 – інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2; VCTE – перехідна еластографія з вібрацією.

доказів того, що ЦД 2 типу є основним чинником, що підвищує ризик тяжкості захворювання і його прогресування до цирозу печінки в осіб із НАЖХП. Дослідження переконливо доводять взаємозв'язок між НАЖХП, ІР, МС і ЦД 2 типу [29, 53].

Наявність НАЖХП пов'язана з використанням вищих доз інсуліну для порівнянного глікемічного контролю в популяції як із ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу [57, 177, 178]. Ожиріння та ІР є рушійними факторами, зі значною гетерогенністю серед досліджень, що ускладнює повну оцінку впливу ЦД 1 типу

на розвиток НАЖХП. Загалом, скринінг є виправданим лише в осіб з ожирінням, МС, підвищеним рівнем амінотрансферази в плазмі крові (>30 Од/л) або стеатозом печінки за результатами візуалізаційних досліджень [152, 179-183].

Є ймовірність, що втручання, які покращують перебіг НАЖХП та ІР печінки, можуть зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу, як це запропоновано щодо піоглітазону, який зменшує прогресування предіабету до ЦД 2 типу на 70-80% в осіб із ризиком розвитку ЦД 2 типу [2, 52, 53, 184-187]. Особи з ЦД 2 типу

і НАЖХП також мають підвищений ризик розвитку НАСГ із прогресуючим фіброзом, особливо особи старше 50 років із ЦД 2 типу або ожирінням [81]. Очевидно, це прискорює прогресування захворювання печінки до НАЖХП і сприяє її розвитку в молодшому віці [6].

1.5. Коли дорослого треба направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

Доказова база щодо пунктів 1.5.1, 1.5.2. Початкові кроки у веденні осіб із НАЖХП передбачають оцінку і лікування кардіометаболічних ризиків, таких як висцеральне ожиріння, ЦД 2 типу, гіпертензія та дисліпідемія, пов'язаних із НАЖХП [192]. Особи з ожирінням і ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку НАЖХП, ускладнений НАСГ і прогресуючим фіброзом [9, 10, 102, 110, 114, 188-190]. Незважаючи на те, що лише в незначній кількості осіб НАЖХП прогресує до тяжкого захворювання печінки і потребує спеціальної допомоги, її виявлення часто може бути ускладнене. Ще одна проблема полягає в тому, що більшість хворих із прогресуючим захворюванням печінки в контексті НАЖХП можуть не мати симптомів. Таким чином, стратифікація високого ризику в осіб або тих, хто має діагностовану НАЖХП, за допомогою простих клінічно доступних методів дослідження має вирішальне значення для виявлення пацієнтів із вищим ризиком пов'язаних із печінкою наслідків, у тому числі смертності, які потрібно мати на увазі в спеціальних практиках, а також тих, кого можна лікувати в закладах ПМД або в ендокринологічній клініці.

Додаткове лікування осіб із НАЖХП залежить від стадії та тяжкості захворювання печінки. Стадія фіброзу є важливим предиктором віддалених наслідків [43, 148, 195]. Знову ж таки, початкові кроки стратифікації ризику з використанням алгоритмів, наведених на рис. 1 і 2, мають виконуватися ендокринологами і в установах ПМД [194, 196-198]. Особи, які мають докази прогресуючого захворювання печінки (наприклад, асцит, печінкової енцефалопатії, варикозного розширення вен стравоходу, гіперспленізму/низької кількості тромбоцитів або ознаки синтетичної дисфункції печінки, що характеризується низьким рівнем альбуміну і/або ознаками подовженого протромбінового часу/міжнародного нормалізованого співвідношення), можуть потребувати консультації та лікування в гастроентеролога чи гепатолога. У цьому контексті може знадобитися оцінка ризику з використанням додаткових тестів, у тому числі біопсії печінки. Насправді біопсія печінки важлива не лише для виключення супутніх причин захворювання печінки (наприклад, аутоімунного гепатиту і перератженія залізом), але й для точного встановлення стадії захворювання, оскільки аналізи крові і візуалізація дають суперечливі результати. Крім того, біопсія печінки необхідна для участі в більшості клінічних випробувань нового фармакологічного лікування НАСГ. На додачу до біопсії печінки гастроентеролог або гепатолог виступить пацієнта із прогресуючими захворюваннями печінки, що передбачає періодичний скринінг на ГЦК, великі варикозні розширення вени стравоходу, прогресування захворювання печінки і своєчасне направлення на трансплантацію печінки.

Продовження у наступному номері.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд статті Cusi K. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice. 28 (2022). 528-562.

Підготувала Дарина Павленко

Повну версію дивіться: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00090-8/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00090-8/fulltext)

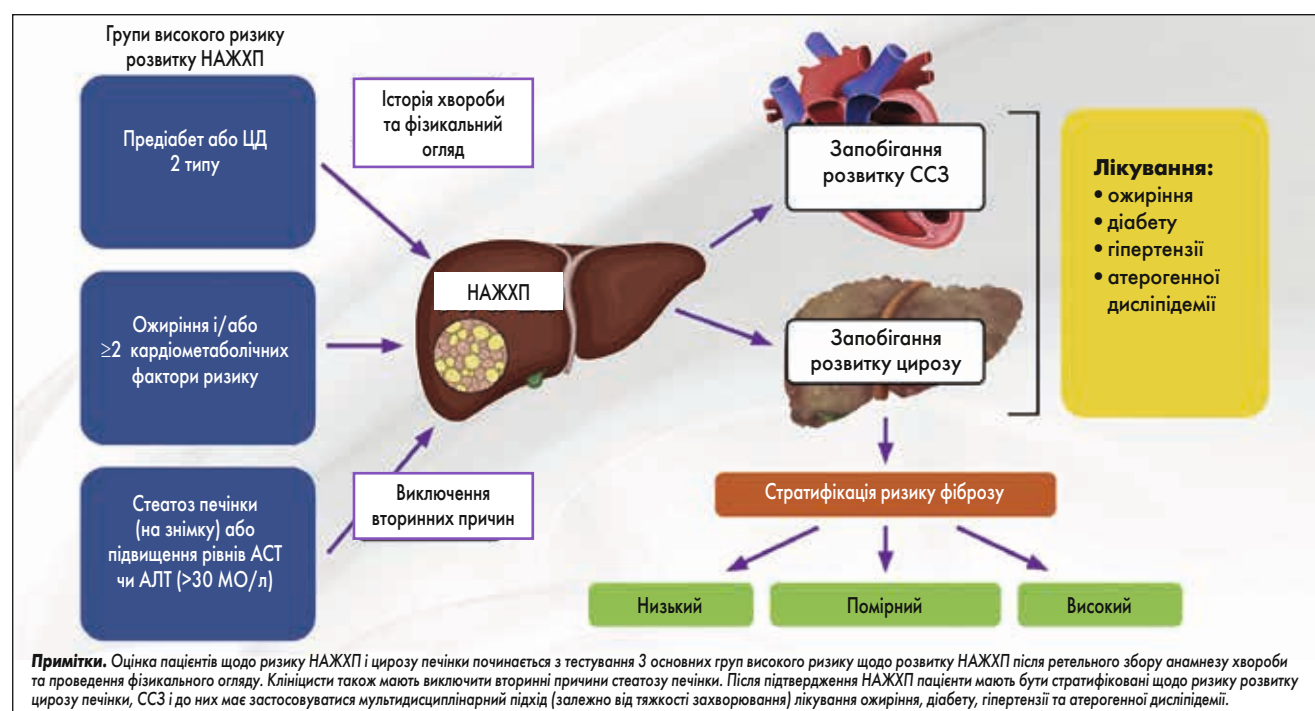


Рис. 1. Огляд діагностичного алгоритму ведення НАЖХП

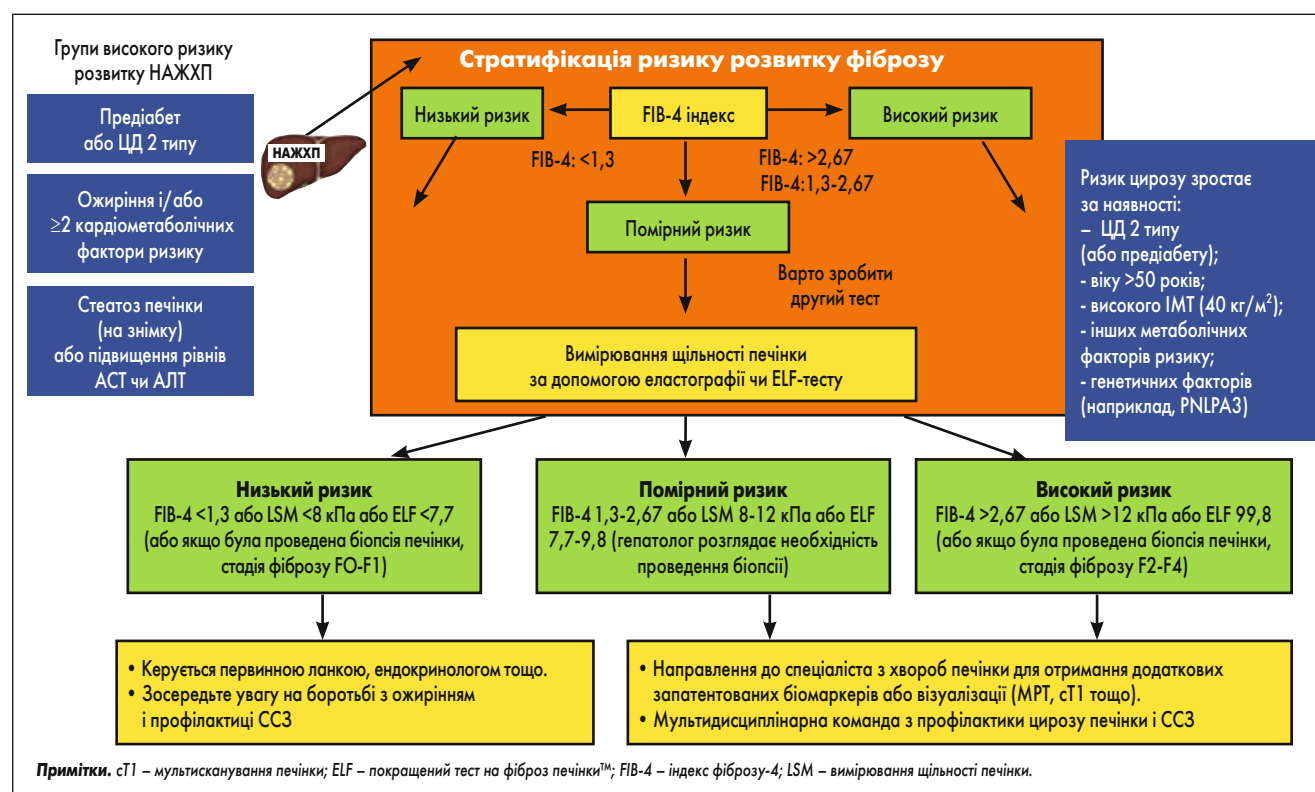


Рис. 2. Профілактика цирозу при НАЖХП

Після встановлення діагнозу НАЖХП важливою є стратифікація ризику фіброзу. Першим рекомендованим тестом є FIB-4, який дає можливість відокремити пацієнтів із низьким ризиком розвитку фіброзу печінки від пацієнтів із високим. Однак значна частка пацієнтів потрапить у «сіру зону» невизначеного ризику, що потребує додаткового тестування для прийняття рішення щодо направлення до фахівця з хвороб печінки. Другим рекомендованим тестом є LSM або, якщо він недоступний, аналіз крові ELF. Це має визначити ризик для більшості людей. Особи з низьким ризиком розвитку цирозу печінки мають отримувати лікування в клініках ПМД і/або ендокринологічних клініках, тоді як особи з невизначеним або високим ризиком фіброзу печінки потребують направлення до фахівця з хвороб печінки і мультидисциплінарного підходу до лікування.

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, **В.В. Пацко**, лікар-онколог, **Ю.В. Остапенко**, к. мед. н., завідувач відділення, **К.Д. Черченко**, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є однією з найчастіших причин смерті від злоякісних новоутворень. За кілька останніх десятиліть досягнуто значного прогресу у вивченні епідеміології, факторів ризику та молекулярного профайлу ГЦК. Оновлено підходи до профілактики, скринінгу, діагностики та лікування цієї патології, завдяки чому знижено смертність у багатьох країнах із високим рівнем захворюваності на ГЦК. Проте захворюваність і смертність продовжують зростати в усьому світі, у більшості випадків діагноз ГЦК встановлюють на пізніх стадіях [1].

У цьому огляді висвітлені переваги та загальні перспективи впровадження сучасних підходів, які можуть вплинути на загальне зниження навантаження ГЦК на суспільство у найближчі кілька десятиліть.

Епідеміологія

ГЦК становить близько 80% від усіх злоякісних новоутворень печінки [2] та є однією з найпоширеніших причин смерті від онкологічних захворювань [1]. У 2020 році у світі було діагностовано 905 700 випадків ГЦК, а 830 200 осіб померли від цього захворювання (рис. 1, 2) [1].

Істотна варіабельність захворюваності на ГЦК і смертності від неї залежно від географічного регіону спричинена різницею впливу екологічних та інфекційних факторів ризику, доступності медичної інформованості та допомоги, а також можливості виявлення захворювання на ранній стадії. Майже 85% випадків ГЦК припадає на країни із низьким і середнім рівнем доходу, зокрема Східної Азії та Південної Африки [3, 4]. Проте тенденцію до значного зростання захворюваності на ГЦК спостерігають у країнах Європейського Союзу і США.

За даними MoHAMMADIAN та співавт. [5], в Україні діагностують 1700 нових випадків ГЦК щороку, смертність від цієї патології становить більше 2200 на рік.

На відміну від багатьох інших злоякісних захворювань, частота яких поступово знижується, кількість випадків ГЦК у світі зростає [1]. Після раку легень ГЦК посідає друге місце серед злоякісних новоутворень, що активно знижують тривалість життя за аналітичний період 2005-2015 роки, а саме на 4,6% [3, 4]. Відповідно до стандартизованого за віком показника захворюваності (ASIRs), існує

глобальна тенденція до повільного зниження захворюваності на ГЦК із кінця 1990-х років, проте загальна кількість випадків продовжує збільшуватися паралельно із глобальним зростанням середньої тривалості життя [6].

Якби вікова структура населення у 2015 році була такою, як у 2005-му, кількість випадків ГЦК склала б на 8% менше у 2015 році, ніж у 2005-му. Частота виникнення ГЦК у США підвищилася від 2 до 3 разів за останні 3 десятиліття, що насамперед пов'язано із поширенням вірусного гепатиту С (ВГС) у когорті народжених у 1945-1965 роках, а також із прогресуючою кількістю випадків жирової трансформації печінки, викликаної ожирінням, в останні 2 десятиліття [6].

Вік виникнення ГЦК варіює у різних частинах світу. В Японії, Північній Америці та європейських країнах медіана захворюваності відповідає 60 рокам та старше на відміну від країн Азії й Африки, де ГЦК діагностують у віковому проміжку від 30 до 60 років [7]. У дослідженні BRIDGE за участю 18 031 пацієнта з ГЦК із 14 країн встановили середній вік виникнення хвороби: в Японії – 69 років, в Європі – 65, Північній Америці – 62, тоді як у Південній Кореї ГЦК діагностували переважно в 59 років, а в Китаї – у 52 [7]. Достовірних даних щодо населення Африки недостатньо, але результати територіального дослідження, опубліковані у 2015 році, показали, що ГЦК у Центральній Африці діагностують у значно

молодшому віці. Згідно з аналізом даних 1552 пацієнтів із 14 медичних центрів у 7 африканських країнах, середній вік діагностики ГЦК становив 45 років.

Для ГЦК, спричиненої вірусом гепатиту В, середній вік виявлення пухлини становить 32,5-37,6 року [8]. Ранній вік виникнення ГЦК характерний не лише для пацієнтів із Центральної Африки, а зафіксований при аналізі даних 59 907 пацієнтів із США за 2000-2012 рр. Дуже ранній вік (<40 років) формування ГЦК максимально асоційований із фактом народження у Західній Африці (скориговане співвідношення ризиків – ССР – 16,3; 95% довірчий інтервал – ДІ – 9,2-27,9; $p < 0,01$), Центральної/Південної та інших частинах Африки (ССР 11,0; 95% ДІ 4,5-23,7; $p < 0,01$), Океанії (ССР 4,9; 95% ДІ 2,9-8,0; $p < 0,01$), Східній Африці (ССР 3,5; 95% ДІ 1,5-6,8; $p < 0,01$) [9]. Важливо, що країни Західної Африки з наймолодшим віком виникнення ГЦК мають населення близько 384 млн – майже 30% населення континенту.

Загальна виживаність пацієнтів із ГЦК варіює досить значно в різних частинах світу [7, 10]: у Тайвані та Японії набагато більша, ніж у Центральній Африці, де медіана виживаності становить всього 2,5 міс. Це свідчить про недостатність як програм раннього виявлення, так і доступності ефективного лікування [7, 10]. Тайвань і Японія мають найкращі результати лікування пацієнтів із ГЦК, у цих країнах існує розвинена система



А.В. Лукашенко



В.В. Пацко



Ю.В. Остапенко



К.Д. Черченко

виявлення груп ризику та їх регулярне обстеження, що включає дослідження онкомаркерів (альфа-фетопротеїн – АФП, АФП-L3, дез-гамма-карбокситромбін – DCP) та якісне ультразвукове дослідження печінки для визначення ранніх вогнищевих змін [11]. Отже, >70% випадків ГЦК, виявлених у різних медичних центрах у цих країнах, підлягають радикальному лікуванню. Прогноз у пацієнтів із ГЦК у Південній Кореї, Китаї або Північній Америці чи Європі не такий хороший, як у Тайвані та Японії, адже >60% первинних пацієнтів мають поширені пухлини [7]. Серед країн Африки найвища загальна виживаність спостерігається у пацієнтів із ГЦК у Єгипті. Це пов'язано із меншою частотою пізньої діагностики в Єгипті – 69% порівняно з 95% в інших африканських країнах ($p < 0,01$).

Фактори ризику

Вірусний гепатит В, С та цироз печінки

Хронічний вірусний гепатит В (ВГВ) та С (ВГС) спричиняють розвиток 80% ГЦК у світі [3, 12]. Хронічна інфекція вірусом гепатиту В є провідною причиною виникнення ГЦК у країнах Східної Азії та більшості африканських країн, за винятком Північної Африки, де серед причин ГЦК превалює ВГС [7, 8]. Сьогодні близько 257 млн населення світу має хронічний ВГВ. Ця хвороба є і буде причиною 20 млн смертей між 2015 та 2030 роками, у тому числі від гострої або хронічної форми ВГВ, що призведе до цирозу печінки та ГЦК, 5 млн смертей будуть спричинені безпосередньо ГЦК [13]. Близько 57 млн осіб прогнозовано матимуть хронічний ВГС, у 10-20% із них розвинуться тяжкі ускладнення, такі як цироз печінки із декомпенсованою печінковою недостатністю та ГЦК [6, 14]. Вірус гепатиту С – основний етіологічний чинник

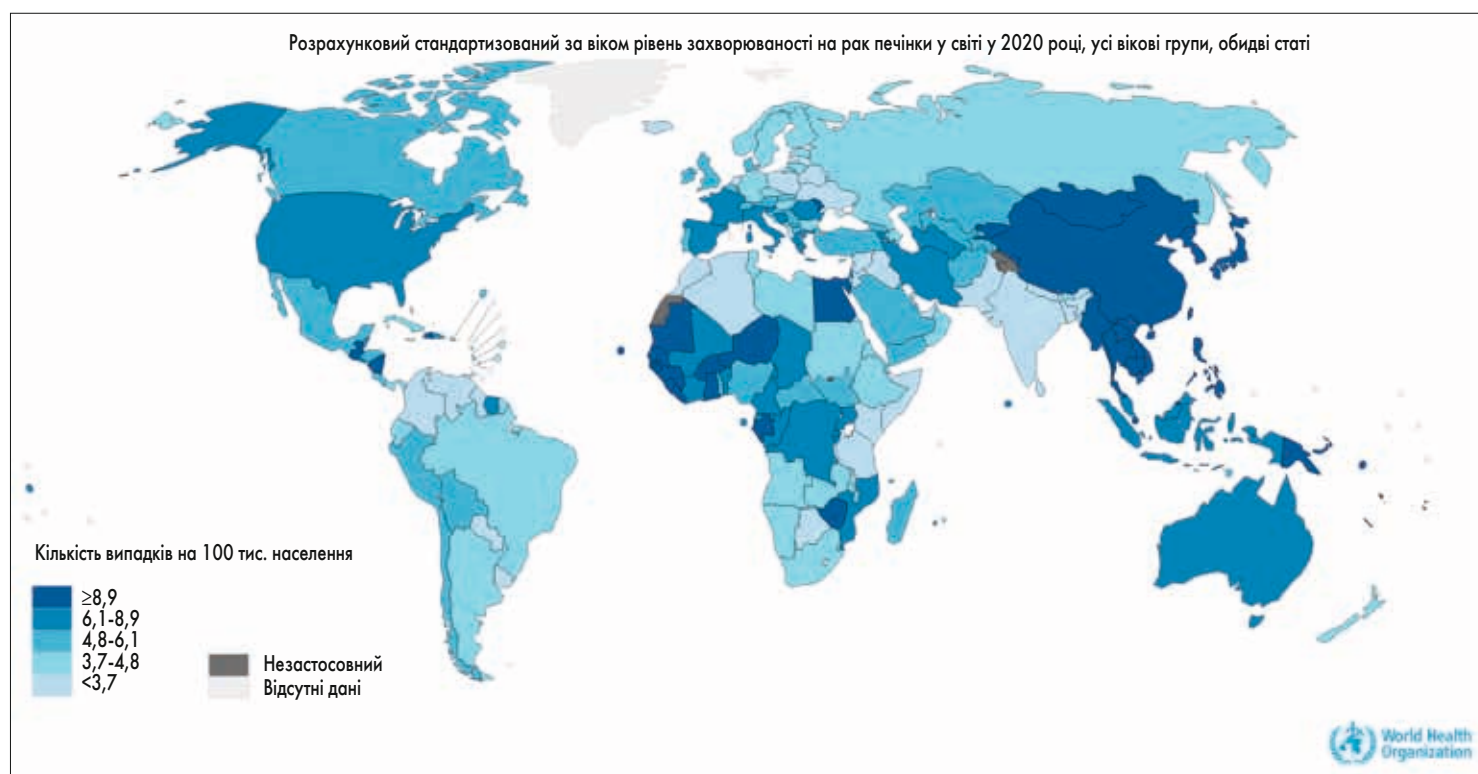


Рис. 1. Захворюваність на ГЦК за даними GLOBOCAN [88]

Продовження на стор. 30.

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 29.

ГЦК у Північній Америці, Європі, Японії, деяких країнах Центральної Азії, включаючи Монголію, північно-африканські країни та країни Середнього Сходу, частково Єгипет [7, 10].

В Україні інфекції, викликані вірусами гепатиту В і С, є одними з ключових проблем системи охорони здоров'я. За даними CDA foundation, серед дорослого населення кількість інфікованих вірусом гепатиту В у 2020 році становила 531 000, а вірусом гепатиту С – 1 342 000 [15]; захворюваність вища серед чоловіків та осіб літнього віку. Основне занепокоєння викликає частка пацієнтів, які отримали специфічне противірусне лікування, – менше 1% на рік. Поширеність ВГС і ВГВ є вищою серед груп ризику, таких як споживачі ін'єкційних наркотиків (НВsAg 8,5% і анти-HCV 56,3%) [16] або інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [17, 18].

У більшості випадків, зокрема у високорозвинених країнах, ГЦК асоційована із цирозом печінки через затяжний хронічний гепатит після інфікування вірусами гепатиту В або С. Загалом частота розвитку ГЦК на рік складає 2-5% серед пацієнтів із цирозом печінки, що був викликаний вірусом гепатиту В або С [19]. Однак ГЦК, асоційована із ВГВ, часто виникає і при відсутності цирозу печінки, що складає 30-50% випадків в ендемічних осередках, таких як Східна Азія та більшість країн Африки [10]. На противагу, у когортних дослідженнях у США, де зараження вірусом гепатиту В не є ендемічним, понад 90% пацієнтів із ГЦК на тлі ВГВ мали цироз печінки [20]. Різниця у типі передачі вірусу гепатиту В, початку й перебігу інфекції та впливах навколишнього середовища можуть пояснити вищу частоту ГЦК у пацієнтів із ВГВ без цирозу у районах, ендемічних щодо ВГВ.

Стеатогепатит і діабет

Стеатогепатит, або неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), є одним

із найпоширеніших захворювань печінки та основним фактором ризику виникнення ГЦК у розвинених країнах [21, 22]. Від 10 до 20% випадків ГЦК у США спричинені НАЖХП [23, 24]. У великих популяційних дослідженнях не було доведено достовірного зв'язку між НАЖХП і ГЦК, проте відмічено зростання ризику виникнення ГЦК у 2,6 разу в пацієнтів із НАЖХП порівняно із загальною популяцією. Цукровий діабет та/або ожиріння також є значними факторами ризику розвитку НАЖХП, яка згодом призводить до ГЦК у 37% первинних пацієнтів у США. Виникнення ГЦК здебільшого пов'язане із хронічною хворобою печінки в анамнезі. НАЖХП-асоційовані ГЦК частіше, ніж ГЦК, спричинені вірусними гепатитами, розвиваються у пацієнтів літнього віку, тому варто на це зважати при інтерпретації досліджень із включенням осіб старше 65 років. У цій групі може переважати кількість ГЦК, спричинених НАЖХП. НАЖХП-асоційована ГЦК також може виникати при відсутності цирозу печінки [23, 25]. Популяційне дослідження, проведене у Міннесоті, до якого було включено 93 пацієнти, показало, що 27% пацієнтів із НАЖХП-асоційованою ГЦК не мали цирозу печінки. В іншому дослідженні (Veterans Health Administration study), куди було включено 1500 пацієнтів із ГЦК, встановили, що пацієнти із НАЖХП-асоційованою ГЦК мали п'ятикратно вищий ризик виникнення ГЦК без цирозу порівняно із ГЦК, спричиненою ВГС [26].

Цукровий діабет підвищує ймовірність розвитку ГЦК у 2-3 рази [19, 27, 28]. Інсулінорезистентність і подальша продукція активних форм кисню сприяють запальним змінам у паренхімі печінки та запускають механізми канцерогенезу [29-31]. В одному з досліджень було припущено: цукровий діабет підвищує ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, що потребує подальшого вивчення [19, 28].

Вживання алкогольних напоїв

Алкогольний цироз печінки є другою найпоширенішою причиною виникнення ГЦК у пацієнтів у США та Європі [7]. Метааналіз 19 досліджень (n=5,65), проведений Світовим фондом дослідження раку, показав статистично значуще зростання ризику ГЦК на 4% за кожні 10 г алкоголю, вжиті за добу [32]. Однак абсолютний ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, спричиненим вживанням алкогольних напоїв, виявився нижчим, ніж у пацієнтів із вірус-індукованим цирозом [33, 34]. У національному популяційному дослідженні у Данії було виявлено, що кумулятивний 5-річний ризик виникнення ГЦК становить 1,0% (95% ДІ 0,8-1,3%) серед усіх жителів Данії, яким було вперше встановлено діагноз цирозу печінки, спричинений алкоголем, з 1993 до 2005 року (n=8482) [34]. За результатами популяційного дослідження 3106 пацієнтів із цирозом печінки у Сполученому Королівстві з 1987 до 2006 року хворі на алкогольний цироз печінки мали вдвічі нижчий ризик виникнення ГЦК, ніж пацієнти з цирозом, спричиненим хронічною вірусною інфекцією [34]. Ретроспективне когортне дослідження в 450 пацієнтів із алкогольним цирозом печінки виявило, що старший вік (≥55 років) і тромбоцитопенія як ускладнення цирозу (кількість тромбоцитів <125 000 на мм³) можуть бути незалежними факторами підвищеного ризику розвитку ГЦК [35].

Афлатоксин та аристокхолієва кислота

Афлатоксин є мікотоксином із сильним гепатоканцерогенним ефектом, що уражає багато зернових та олійних культур [36]. Афлатоксинева ураження рослин значно поширене в ареалах із високим рівнем захворюваності на ГЦК. Наприклад, >90% загального населення деяких країн Західної Африки уражені афлатоксином через неналежну обробку зерна після збирання, на відміну від мінімального ураження у західних країнах [37]. Провідне значення у печінковому

канцерогенезі має афлатоксин В1 (AFB1), що продукується *Aspergillus sp.* Афлатоксинева навантаження вважається основною причиною раннього початку ГЦК серед населення багатьох країн Субсахарської Африки [12, 36, 38]. AFB1 переважно спричиняє мутацію кодону 249 у гені-супресорі пухлинного росту *TP53* (АГТ на АГТ), викликаючи заміну аргініну серином (R249S), що рідко спостерігається при інших злоякісних пухлинах [37]. Зміну R249S виявляють у 50-90% мутацій гена *TP53* у регіонах із високим рівнем контакту з афлатоксином і на 6% рідше у пацієнтів із США [37, 40].

Підтверджено можливу взаємодію між ВГВ та афлатоксином, що підвищує ризик виникнення ГЦК [41]. Хронічна інфекція вірусом гепатиту В може запустити шлях метаболізму неактивного AFB1 у мутагенний AFB1-9,9-епоксид цитохромом P450s. Некроз гепатоцитів і регенерація при хронічному ВГВ також підвищують імовірність AFB1-індукованої мутації *TP53*. Крім того, репарація вирізання ядра клітин, що в нормі відповідає за видалення частин ДНК AFB1, пригнічується онкогенним протеїном вірусу гепатиту В [42].

Аристокхолієва кислота (АК) – мутагенний компонент, наявний у рослині, відомій як *Aristolichia*, або *Asarum* (дикий китайський імбир, хвилівник), що росте у дикій природі [43]. Рослини, які містять АК, використовували у традиційній китайській фітотерапії протягом століть. У сучасних дослідженнях із застосуванням методу секвенування показано, що значний відсоток ГЦК у пацієнтів з Азії, зокрема Китаю, Тайваню, В'єтнаму та Південної Азії, має вищий рівень мутацій, викликаних контактом із АК [44, 45]. Тринуклеотидний контекст, характерний для контакту з АК, включає значний пік у 5'-ЦТГГ3' (5'-ЦТГГ3' у комплементарному ланцюзі) [45]. У великому дослідженні гістопрепаратів 1400 пацієнтів із різних регіонів виявлено АК-«підпис» у 78% ГЦК жителів Тайваню, 47% – Китаю, 29% – з Південної Азії, 13% – Південної Кореї, 2,7% – Японії, 4,8% – Північної Америки та 1,7% – країн Європи [45]. В одному дослідженні з випадковими зразками ГЦК 200 000 пацієнтів з Тайваню з 1997 до 2003 року показано, що близько 1/3 з них мали контакт із АК [46]. Дозозалежне співвідношення між контактом із АК та ризиком виникнення ГЦК також було доведено у пацієнтів з Тайваню [47].

Інші причини цирозу печінки

Решта хронічних хвороб печінки, таких як патологія жовчних проток, генетичні або метаболічні розлади, можуть призводити до цирозу печінки і згодом до виникнення ГЦК. Але пропорція цих причин у генезі ГЦК у світі становить від <5 до 10% [12].

Протективні фактори

Кава, статини, метформін та аспірін показали свою протективну дію проти розвитку ГЦК за даними багатьох ретроспективних досліджень [48-51]. Хоча жоден з цих постулатів не був доведений у великих рандомізованих дослідженнях, вживання кави зараз рекомендоване Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) у клінічних практичних рекомендаціях щодо ГЦК [52].

Фармакологічна супресія вірусу гепатиту В або активності вірусу гепатиту С високоефективними противірусними препаратами знижує ризик виникнення ГЦК на 50-80% [53-56].

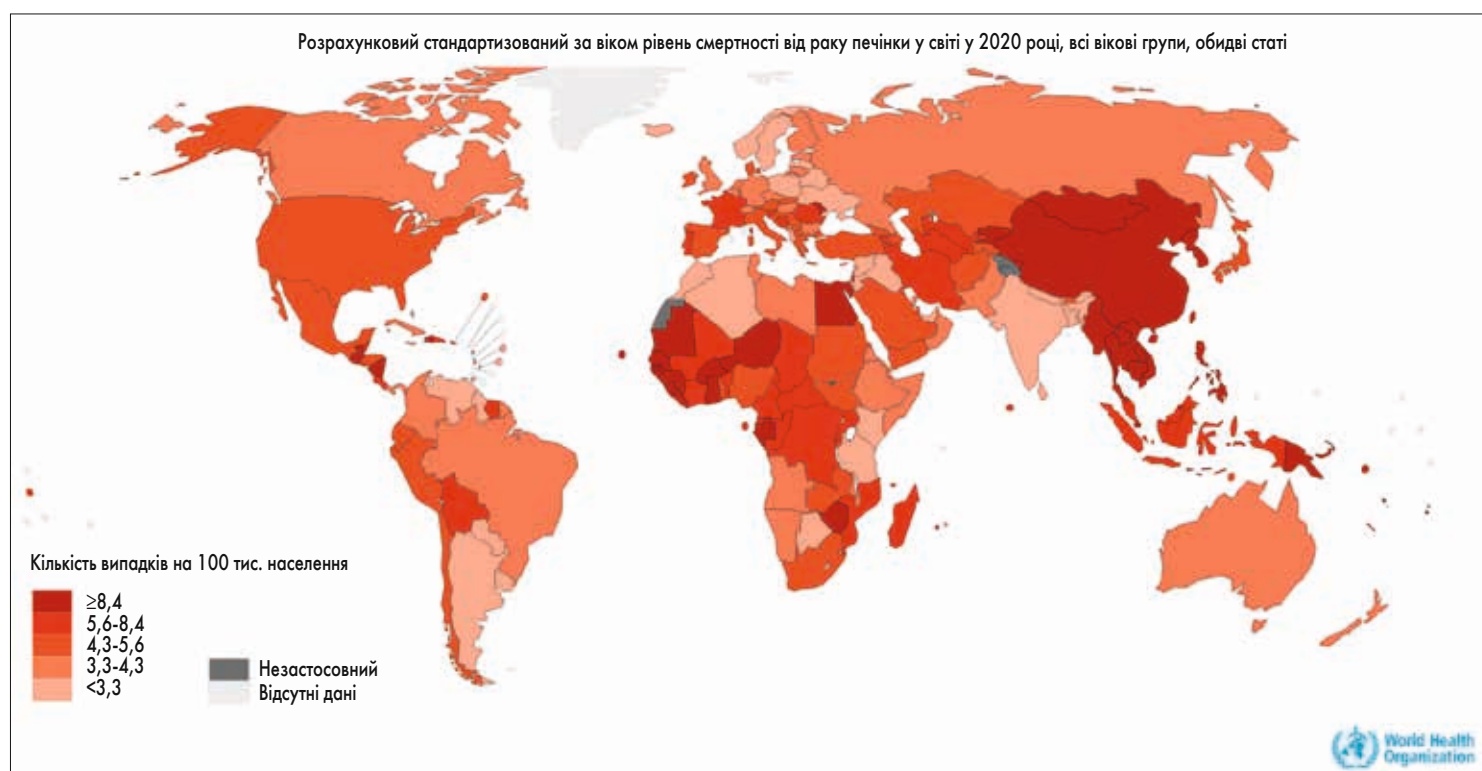


Рис. 2. Смертність від ГЦК за даними GLOBOCAN [88]

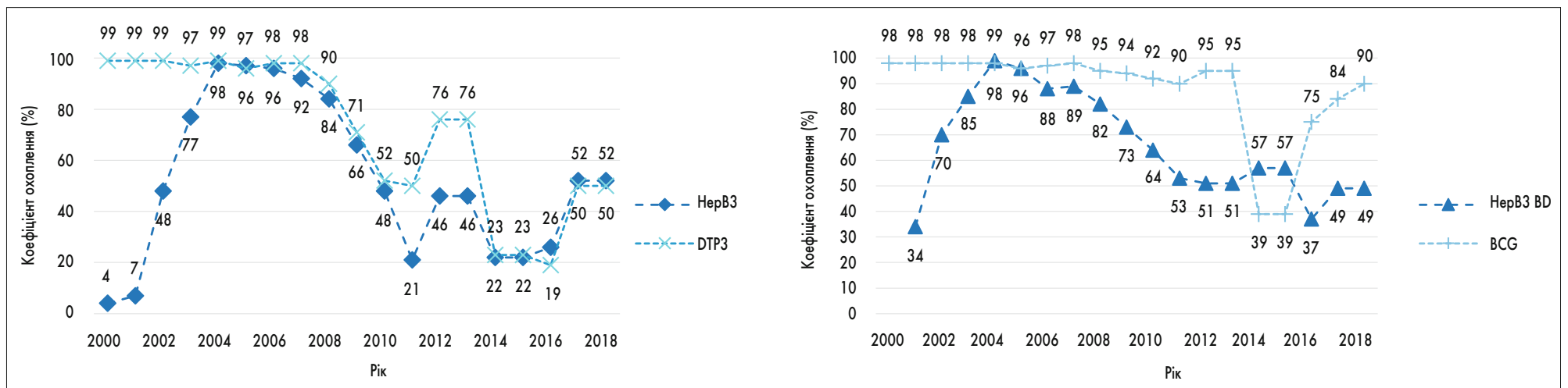


Рис. 3. Тенденції вакцинацій проти вірусного гепатиту В в Україні за останні 20 років за даними Дитячого фонду ООН (UNICEF) 2019 р. [74]

HepB3 – мінімум 3 дози вакцини проти гепатиту В; DTP3 – щеплення проти дифтерії, правця, кашлюку; HepB3 BD – вакцинація після народження (24 год); BCG – вакцинація БЦЖ.

Ефект спрямованого противірусного лікування (СПЛ) ВГС став предметом широких дискусій після отримання даних щодо підвищення ризику рецидиву ГЦК у пацієнтів, яким провели СПЛ після завершення радикального лікування ранніх стадій ГЦК, у чотирьох ретроспективних дослідженнях у госпіталях Іспанії [57]. В італійському ретроспективному дослідженні у когортах, що включали 59 пацієнтів з ГЦК, отримано схожі результати [58]. Результати іншого ретроспективного дослідження підтвердили незначну тенденцію до збільшення ризику рецидиву ГЦК після трансплантації печінки у 5 (28%) з 18 пацієнтів, що отримали противірусну терапію з приводу ВГС, порівняно з 6 (10%) з 63 пацієнтів, які не отримували противірусного лікування [59]. У невеликому одноцентровому дослідженні в США виявлено високу частоту виникнення ГЦК після противірусного лікування в пацієнтів із цирозом печінки, спричиненим ВГС [60]. Однак у низці досліджень отримано негативний результат у спробі довести зв'язок СПЛ із рецидивом ГЦК [61-63]. Дані ретроспективного багатоцентрового дослідження, опубліковані у 2019 році, за участю 793 пацієнтів із ВГС-асоційованою ГЦК, 38% з яких отримували СПЛ, з урахуванням додаткових варіантів, не підтвердили зв'язку між віддаленими результатами лікування ГЦК і СПЛ (відносний ризик – ВР – 0,90; 95% ДІ 0,80-1,16) [63]. Загалом можливість підвищення ризику рецидиву ГЦК комплексом противірусної терапії не була підтверджена у багатоцентрових дослідженнях, але подальші дослідження мають бути проведені для точної відповіді на запитання, чи є зв'язок між противірусною терапією і ризиком рецидиву ГЦК. Хоча асоціація між СПЛ і ризиком рецидиву ГЦК після радикального лікування залишається не точною, успішне противірусне лікування однозначно знижує ризик появи ГЦК *de novo* [56].

Молекулярні особливості канцерогенезу ГЦК

Інтегративні дослідження з секвенування комбінованого екзону, аналізу транскриптонів і ретельна генетична характеристика ГЦК дали змогу виявити гетерогенність пухлин на гістомолекулярному рівні, різниця в молекулярних особливостях відповідала клінічним даним [65-67]. Один валідований аналіз ідентифікував шість сталих підгруп ГЦК, визначених як G1-G6, що були пов'язані специфічними генетичними та клінічними характеристиками [68, 69]. Мутації у промоутері *TERT* (виявляли у 44-65% пацієнтів із ГЦК, відповідає за регуляцію транскрипції каталітичної субодиниці теломери), *CTNNB1* (визначали у 27-40%,

кодує бета-катенін, протоонкоген у сигнальному шляху WNT) та *TP53* (описаний у 21-31%, головний регулятор клітинного циклу) були найчастішими [65, 70]. Специфічна клінічна картина ГЦК може відповідати конкретній генетичній альтерації [70]. Наприклад, промоутер *TERT* та мутація *TP53* пов'язані зі зниженням виживаності [65, 68], трансдуктор інтерлейкін-6 янус-кінази та активатор транскрипції шляху активації без *TERT*, *CTNNB1* або альтерації шляху *TP53* супроводжують ГЦК, що виникає на тлі стеатогепатиту. Описані інтегровані аналізи підкреслюють молекулярне різноманіття ГЦК, відмінності етіології та механізмів канцерогенезу [70]. Загалом близько 1/4 ГЦК мають молекулярні або генетичні альтерації, на які потенційно спрямована дія затверджених лікарських препаратів, підвищуючи інтерес до використання молекулярних «підписів» у розробці таргетних терапевтичних засобів [66, 71]. Дослідження, в яких проспективно характеризується ГЦК методом секвенування наступного покоління у пацієнтів, що отримали системну терапію, починають показувати взаємодію між альтерацією, різними внутрішньоклітинними сигнальними шляхами та рівнем контролю захворювання у відповідь на специфічні класи системної терапії. Наприклад, у пацієнтів із ГЦК, яких лікували інгібіторами імунних мішеней, активація мутацій у сигнальному шляху Wnt/бета-катеніну була пов'язана з нижчим контролем захворювання та рівнем виживаності [71].

Профілактика та спостереження Профілактика хронічного вірусного гепатиту В та С

Первинна профілактика – важливий і, можливо, єдиний реалістичний підхід для зменшення тягаря ГЦК у країнах із низьким економічним розвитком, де вірусний гепатит є ендемічним, а ресурси для лікування вірусного гепатиту та ГЦК обмежені.

В ендемічних районах ВГВ переважно передається з інфікованою кров'ю, часто вертикально (від матері до дитини внутрішньоутробно або під час пологів), а також горизонтально (від старших членів сім'ї до дітей) [12]. У популяційному дослідженні в Тайвані показано, що захворюваність на ГЦК була в 4 рази вищою в когорті невакцинованих від ВГВ, ніж у вакцинованих [72]. У дослідженні використовували дані з двох тайванських систем реєстру про пацієнтів 6-26 років із діагнозом ГЦК за 1983-2011 роки. Із 1509 пацієнтів 1343 були народжені до та 166 після початку програми вакцинації проти ВГВ [72]. Відносний ризик розвитку ГЦК у пацієнтів вікових груп 6-9, 10-14, 15-19 та 20-26 років, які були

вакциновані, порівняно з тими, хто не був вакцинований, становив 0,26 (95% ДІ 0,17-0,40), 0,34 (95% ДІ 0,25-0,48), 0,37 (95% ДІ 0,25-0,51) і 0,42 (95% ДІ 0,32-0,56) відповідно [72]. Хоча неонатальна вакцинація від ВГВ доступна і рекомендована в більшості країн, охоплення щепленнями становить лише 40-70% у найбільших і найнаселеніших африканських країнах із високим рівнем захворюваності на ГЦК, що забезпечує чітке вікно можливостей для покращення профілактики [73]. Крім того, доведено, що противірусне лікування вагітних, які мають високе вірусне навантаження ВГВ у третьому триместрі, знижує ризик передачі вірусу від матері до дитини. Проте дані про механізми вертикальної передачі вірусу ще потребують детального вивчення.

Вакцинація новонароджених в Україні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), має стійку тенденцію до зниження з 99% у 2004 р. до 49% у 2018 році [74]. Особливу увагу також слід зосередити на тенденції значного, майже у 2 рази, зниження кількості щеплень новонароджених проти гепатиту В за останні 10 років (рис. 3).

Профілактика ВГС шляхом вакцинації наразі неможлива, але мінімізація передачі вірусного гепатиту через скринінг компонентів крові перед трансфузією, використання одноразових голок та інших витратних матеріалів, а також стерилізація хірургічних і стоматологічних інструментів є ефективними стратегіями зменшення ризику ятрогенної передачі ВГВ і ВГС [12].

Скринінг ВГС у США на сьогодні рекомендований для когорти високого ризику, народжених між 1945 та 1965 роками [77]. У той час як популяційний скринінг на ВГВ і ВГС та забезпечення противірусним лікуванням інфікованих осіб у високоендемічних районах наразі відсутні, реалізація стратегії всесвітньої елімінації хронічного вірусного гепатиту до 2030 року може істотно полегшити тягар захворювання на ГЦК [54, 55, 78, 79].

Підтримка здорового способу життя

Підтримка здорового способу життя й уникнення факторів ризику ГЦК є додатковими стратегіями її профілактики. Уникнення частого вживання алкоголю та гіперкалорійної дієти, що призводить до ожиріння й метаболічного синдрому, сприяє зменшенню ушкоджень печінки, пов'язаних з ожирінням, цирозом і, як наслідок, ГЦК [80]. Куріння – встановлений фактор ризику ГЦК: об'єднані дані 14 проспективних досліджень у США показали, що ризик серед осіб, які кинули курити >30 років тому, був майже еквівалентним такому в когорті осіб, котрі ніколи не курили (ВР 1,09; 95% ДІ 0,74-1,61)

відповідно, відмова від куріння знижує вірогідність розвитку ГЦК [81].

Мінімізація впливу афлатоксину, що потрапляє в продукти харчування, – вирішальний крок для зменшення навантаження від ГЦК у районах із високою захворюваністю. У метааналізі 19 досліджень показано популяційний ризик розвитку ГЦК, пов'язаного з афлатоксином, що становив 17% та додатково збільшувався в інфікованих вірусом гепатиту В (21-23%) порівняно з неінфікованими (8-9%) [82]. У дослідженнях, включених в метааналіз, проводили визначення аддуктів АFB1-альбуміну, метаболітів афлатоксину в сечі, аддуктів АFB1-ДНК та анамнезу харчування (арахісове масло та споживання кукурудзи як сурогату афлатоксину). У 2014 році робоча група Міжнародного агентства з дослідження раку оцінила ефективність різних стратегій втручання для зменшення впливу афлатоксину на людину [36]. Ці заходи включали відбір генетично стійкого насіння, покращення післязбиральної обробки, первинну профілактику за допомогою ентеросорбентів, що «уловлюють» мікотоксини, та можливості хіміопротекції. Комплекс процедур після збору врожаю, зокрема, може сприяти помітному зниженню рівня біомаркерів забруднення афлатоксинами в осіб, які беруть участь у цих заходах [83, 84].

Скринінг

Скринінг є стратегією вторинної профілактики для зменшення тягаря ГЦК шляхом раннього виявлення пухлини та відповідного раннього лікування. Скринінг на ГЦК показаний пацієнтам із цирозом печінки або хронічною інфекцією ВГВ з ознаками високого ризику. Такі програми рекомендовані у країнах Азії чоловікам-носіям вірусу гепатиту В віком старше 40 років, жінкам-носіям вірусу гепатиту В віком понад 50 років, носіям вірусу гепатиту В із сімейним анамнезом ГЦК, а в країнах Африки – тьомношкірим особам із хронічним ВГВ. За рекомендаціями EASL, скринінг на ГЦК показаний пацієнтам із хронічним ВГВ і додатковими факторами ризику відповідно до класифікації PAGE-B, що включають вік, стать і кількість тромбоцитів [85]. Критерії скринінгу були розроблені для прогнозування 5-річного ризику розвитку ГЦК у білих пацієнтів, які отримували ентекавір або тенофовір при хронічному ВГВ. У метааналізі 47 досліджень, що сумарно включали 15 158 пацієнтів, показано ефективність скринінгу ГЦК у покращенні загальної виживаності через виявлення пухлин на ранній або дуже ранній стадії, коли пацієнти мають

Продовження на стор. 32.

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 29.

можливість потенційно ефективного лікування [52, 85]. Хоча переваги скринінгу визнані клінічною спільнотою та комітетами з написання рекомендацій, Національний інститут раку США наголошує на відсутності високоякісних рандомізованих досліджень із доведенням ефективності скринінгу у зниженні смертності від ГЦК [87]. Проте наявні певні складності при проведенні великих рандомізованих досліджень щодо скринінгу ГЦК: при отриманні інформованої згоди пацієнти надають перевагу нагляду [89].

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки – стандартний метод скринінгу ГЦК, схвалений Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (AASLD), EASL та Азіатсько-Тихоокеанською асоціацією з вивчення хвороб печінки (APASL) [52, 85, 90]. Оптимальний інтервал скринінгу має складати 6 міс на підставі даних досліджень про середній час подвоєння розмірів вогнища ГЦК (3-9 міс). Інтервал спостережень 6 міс так само ефективний, як 3-4-місячний, і більш ефективний, ніж 12-місячний [91, 92].

Серед онкомаркерів визначення рівня АФП у сироватці крові зазвичай використовується як доповнення до УЗД печінки, хоча рекомендації щодо АФП як тесту для спостереження за ГЦК залишаються відносними через його низьку чутливість (40-60%) і специфічність (80-90%) при пороговому рівні 20 нг/мл [93]. У дослідженні за участю 1597 пацієнтів із цирозом печінки з Тайваню показано, що вимірювання рівня АФП додатково до стандартного УЗД істотно покращує чутливість скринінгу без значної втрати специфічності. Чутливість УЗД сягає 92,0%, а специфічність 74,2%, тоді як комбінація УЗД і АФП підвищує чутливість до 99,2%, але дещо знижує специфічність – 68,3% – ранньої діагностики ГЦК [93]. У великому популяційному дослідженні за участю 1487 носіїв поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) – місцевих жителів Аляски показано, що скринінг за допомогою лише рівня АФП може виявити більшість ГЦК на резектабельній стадії та значно подовжити тривалість життя. Відповідно, АФП може бути ефективним методом скринінгу ГЦК у випадках, коли УЗД не є широко доступним через обмежені ресурси [94]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні в США продемонстровано ефективність скринінгу шляхом вимірювання АФП у пацієнтів із цирозом печінки і вірусним гепатитом при рівні аланінамінотрансферази в межах фізіологічної норми [95]. У загальнонаціональному дослідженні реєстру у справах ветеранів у США підтверджено, що використання АФП для виявлення ГЦК є кращим у пацієнтів із низьким рівнем аланінамінотрансферази в сироватці крові, який відповідав низькому рівню запальних процесів у печінці [96]. Оцінка тенденції до зміни рівня АФП або його стандартного відхилення може підвищити ефективність і розширити показання до ширшого застосування АФП у скринінгу ГЦК [97].

Інші онкомаркери, такі як АФП-L3 і DCP, використовували для спостереження за пацієнтами із ГЦК в Японії [98, 99]. Також було запропоновано шкалу GALAD, яка розраховується на основі статі, віку, вмісту АФП-L3, АФП і DCP і зарекомендувала себе як високоточна методика раннього виявлення ГЦК [100, 101]. У 2018 р. у багатоцентровому дослідженні біомаркерів показано, що GALAD є кращою за УЗД для раннього виявлення ГЦК [102]. Це дослідження включало загалом 111 пацієнтів із ГЦК і 180 контрольних пацієнтів із цирозом печінки або ВГВ. При пороговому рівні 0,76 показник GALAD мав чутливість 91% і специфічність 85%. Ефективність оцінки GALAD слід додатково вивчати в проспективних дослідженнях біомаркерів у порівнянні або в поєднанні з візуалізаційними тестами, зокрема і з оцінкою її економічної ефективності [102]. Шкала GALAD може бути корисною, оскільки її можна легко розрахувати на основі демографічних даних пацієнта і вимірювання онкомаркерів крові з використанням невеликого об'єму периферичної крові. Якщо витрати на тест-системи будуть зменшені, шкала GALAD стане ефективним методом спостереження в країнах із низькими ресурсами, де не вистачає ультразвукового обладнання та кваліфікованих спеціалістів.

Завдяки розвитку молекулярних технологій і геноміки було показано, що циркулюючі біомаркери раку в матеріалах рідинної біопсії, такі як мікро-РНК, специфічні пептиди, ідентифіковані протеомікою, мутації ДНК і диференціально метильовані ділянки, можуть використовуватися для спостереження та раннього виявлення ГЦК [103-107]. Проте ці показники ще не застосовувалися в клінічній практиці.

Хоча переваги скринінгу ГЦК були широко доведені, необхідна оптимізація заходів для запобігання гіпердіагностиці. Наприклад, у пацієнтів із цирозом печінки і значною печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) скринінгові процедури рекомендовані лише на листі очікування трансплантації печінки, оскільки при відсутності можливості трансплантації прогнозована тривалість життя є дуже короткою через високий ризик смерті від наростання печінкової недостатності [52]. Заходи для виявлення ранніх стадій ГЦК у цій групі пацієнтів є надмірною діагностикою, що може призвести до зайвих обстежень, надмірного лікування, збільшення витрат, несприятливих фізичних наслідків і психологічної шкоди без позитивного впливу на тривалість чи якість життя [108, 109].

Діагностика та стадіювання Неінвазивна рентгенологічна діагностика

Традиційно діагноз ГЦК встановлюють на основі цитологічного або гістологічного дослідження матеріалу біопсії пухлини. Завдяки прогресу в розумінні рентгенологічних особливостей, специфічних для ГЦК, при фазовій судинній перфузії контрастної речовини під час візуалізації

поперечних зрізів, отриманих на комп'ютерній і магнітно-резонансній томографії, тепер можна встановити точний діагноз ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, які перебувають під наглядом, без біопсії. У рекомендаціях AASLD та EASL йдеться, що діагноз ГЦК може бути встановлений рентгенологічно, якщо в печінці виявлено нову пухлину розміром ≥ 1 см, яка демонструє артеріальне гіперпідсилення та венозне «вимивання» в циротичній печінці, за допомогою багатофазної контрастної комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії [52, 85].

У 2011 році було представлено систему узагальнених даних зображень печінки (LI-RADS Liver Imaging Reporting and Data System) для стандартизації звітності та збору даних комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії у пацієнтів із ГЦК [110]. За LI-RADS нові ураження печінки класифікують на 5 типів на основі розміру, ступеня інтервалу росту та характеру контрастного підсилення пухлини [111]. Варто зауважити, що ураження з низьким класом LI-RADS 1-2 також надалі слід ретельно контролювати, оскільки система має низьку специфічність для прогнозування доброякісних новоутворень.

Стадіювання

Більшість систем стадіювання ГЦК була розроблена з метою прогнозування подальшого перебігу хвороби, але деякі також пропонують алгоритми лікування [112]. Класифікація ГЦК Барселонської клініки з лікування раку печінки (BCLC) є найчастіше використовуваною стандартною системою визначення стадії ГЦК і єдиною, яка була проспективно підтверджена в дослідженнях. BCLC розподіляє ГЦК на 5 стадій і надає прогноз щодо середньої тривалості життя й алгоритм вибору методу лікування відповідно до стадії (рис. 4) [113, 114]. Один з недоліків класифікації BCLC – значна неоднорідність пухлинного навантаження, печінкової недостатності та прогнозу у групах із проміжною (BCLC B) або поширеною (BCLC C) стадією. Кілька дослідників прагнули удосконалити систему BCLC шляхом виділення проміжних етапів стадії B BCLC. Італійська група раку печінки (Italian Liver Cancer Group) запропонувала підкласифікацію BCLC стадії B на основі шкали Чайлда – П'ю та поширення пухлини (в межах або за межами 7 критеріїв) [115]. Японські дослідники запропонували подальшу підкласифікацію BCLC стадії B на основі рівня білірубину та альбуміну, що є показниками тяжкості печінкової недостатності [117, 118]. Цей підхід ще не набув широкого застосування в рутинній клінічній практиці, тому необхідна подальша проспективна перевірка в клінічних дослідженнях.

Гонконзька система визначення стадії раку печінки (HKLC) також надає рекомендації щодо лікування додатково до прогностичної класифікації [119]. За HKLC у пацієнтів із ГЦК виділяють п'ять стадій із дев'ятьма підстадіями, вони

мають різний середній час виживання на основі розміру пухлини, наявності судинної інвазії, класу за Чайлдом – П'ю й оцінкою за шкалою ECOG. У кількох дослідженнях показано, що завдяки HKLC можна точно розподілити пацієнтів із ГЦК на різні прогностичні групи [112, 120, 121]. Найважливішим аспектом HKLC є розширення критеріїв потенційної терапії для пацієнтів, класифікованих як такі, що мають проміжну стадію ГЦК відповідно до системи BCLC. Загалом ефективність HKLC є багатообіцяючою, але необхідна подальша перевірка в проспективних дослідженнях.

Щоб звести до мінімуму суб'єктивність моделей виживаності, була запропонована шкала MESIAH для амбулаторних пацієнтів із ГЦК [112, 116, 122]. Ця шкала включає вік, кількість пухлинних вогнищ, розмір найбільшого вогнища, судинну інвазію, наявність метастазів і рівні сироваткового альбуміну й АФП додатково до оцінки MELD (модель для кінцевої стадії захворювання печінки). Шкала оцінки MESIAH для визначення ступеня печінкової недостатності використовує критерії MELD, а не шкалу Чайлда – П'ю, яка може бути дещо суб'єктивною при оцінці печінкової енцефалопатії чи ступеня асцити. Модель MESIAH продемонструвала більший дискримінант показника статистики – 0,77 порівняно із BCLC – 0,71 ($p < 0,01$). Модель була додатково перевірена в азіатських і європейських когортах [121-123]. Оцінка MESIAH дає змогу визначити лише прогноз, але не рекомендації щодо лікування.

Як і модель MESIAH, система визначення стадії BALAD, яка базується на рівнях п'яти сироваткових маркерів (білірубін, альбумін, АФП-L3, АФП і DCP), виявилася ефективною в прогнозуванні перебігу хвороби [100, 124]. Рівень білірубину й альбуміну відображає тяжкість печінкової недостатності, а АФП-L3, АФП і DCP характеризує пухлинне навантаження та агресивність онкозахворювання [100].

Загалом стадіювання ГЦК за BCLC наразі є найчастіше використовуваною стандартною системою, єдиною, що має надійну проспективну валідацію, незважаючи на кілька обмежень, описаних вище. Тому її регулярно застосовують як основний стратифікуючий фактор у клінічних дослідженнях [125].

Лікування

Лікування ГЦК передбачає складний процес прийняття рішень, враховуючи не лише стадію та супутні захворювання пацієнта, а й тяжкість печінкової недостатності, оскільки більшість методів терапії ГЦК можуть загострити первинну патологію печінки. Доступність варіантів лікування дуже різнилась між медичними центрами в різних країнах з різним рівнем досвіду та ресурсами. Лікування ГЦК потребує мультидисциплінарного підходу для досягнення найкращого результату [126].

Резекція печінки. Хірургічне видалення є рекомендованим варіантом у пацієнтів з резектабельною ГЦК за відсутності клінічно значущої портальної гіпертензії. Остання визначається як градієнт печінкового венозного тиску ≥ 10 мм рт. ст./мм³ та пов'язана із клінічно значущою спленомегалією [127-129]. Порівняно обмежувальні критерії BCLC для рекомендації та призначення лікування були оскаржені. Результати багаторегіонального когортного дослідження за участю 8656 пацієнтів із ГЦК показали, що у хворих, які не були ідеальними кандидатами

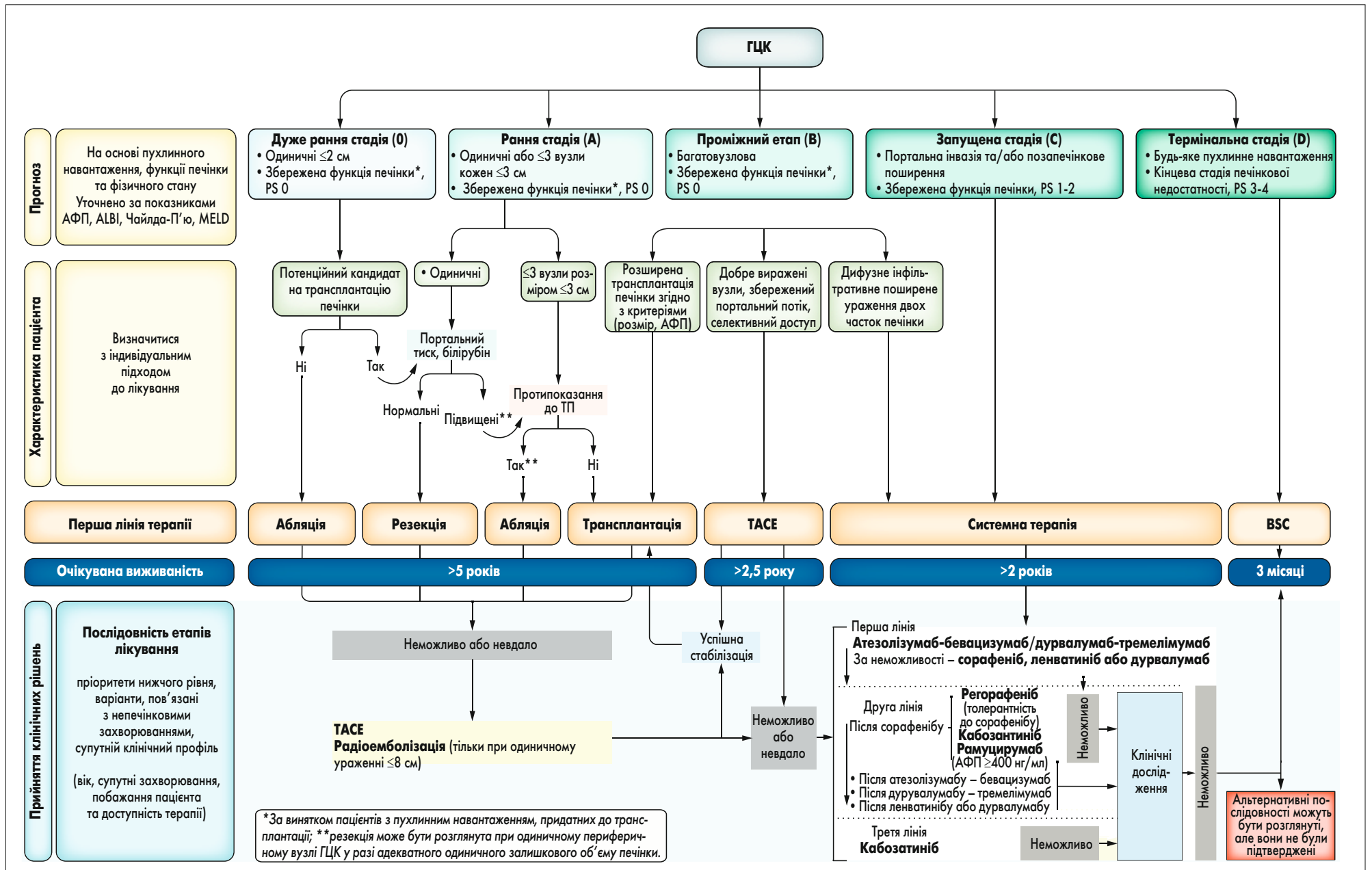


Рис. 4. Стаювання та лікування за системою BCLC (оновлено у 2022 році)

ALBI – альбумін-білірубін; BSC – найкраща підтримуюча терапія; ECOG-PS – загальний стан пацієнта за критеріями Об'єднаної східної онкологічної групи; ТП – трансплантація печінки; MELD – модель кінцевої стадії захворювання печінки.

для операції за класифікацією BCLC, хірургічна резекція асоціювалася з вищою виживаністю, ніж емболізація (BP 1,4; 95% ДІ 1,3-1,6; p<0,001) [130] або інше місцеве чи системне лікування (BP 1,8; 95% ДІ 1,4-2,3; p<0,001). Подібним чином за даними багатоцентрового дослідження в Кореї резекція печінки значно подовжує тривалість життя порівняно з нехірургічним лікуванням у пацієнтів із резектабельною ГЦК стадії B за BCLC [131]. Хірургічну резекцію, яка потенційно може бути застосована в усіх умовах, слід розглядати для вибраних осіб із проміжною або поширеною стадією ГЦК (рис. 5).

Хірургічна резекція є потенційно лікувальним методом, але майже у 70% пацієнтів згодом діагностують прогресування хвороби [132]. Одним із важливих

моментів операції є отримання гістопатологічного зразка, який може допомогти у прогнозуванні ризику прогресування ГЦК [133]. Група BCLC запропонувала та підтвердила ефективність стратегії «рятівної трансплантації» після резекції печінки у пацієнтів із післяопераційним гістопатологічним «набором даних» високого ризику, що включає мікросудинне поширення пухлини та/або наявність сателітних мікрометастазів [122, 134]. У країнах із обмеженими ресурсами паліативне хірургічне втручання може бути методом вибору для пацієнтів із вираженими симптомами та відносно збереженою функцією печінки. Паліативне втручання має потенціал істотно поліпшити симптоми, покращити якість життя та подовжити медіану тривалості життя [135-137].

Трансплантація. Трансплантація печінки (ТП) є радикальним варіантом лікування ГЦК, оскільки дозволяє видалити як пухлину, так і хворий орган, що має обмежену функціональну здатність і потенціал до розвитку додаткових метастазів у полі циротичної тканини, схильної до канцерогенезу. Оскільки захворюваність на ГЦК зростає, ця хвороба стала основним показанням до ТП у США [138]. ТП – оптимальний метод лікування ранньої стадії ГЦК при наявності значної печінкової недостатності, що унеможливує резекцію органа. Міланські критерії показань до ТП (одне утворення <5 см або 2-3 утворення <3 см кожне) були вперше встановлені більше двох десятиліть тому для визначення оптимального пухлинного навантаження. При цьому трансплантація печінки може забезпечити хороші віддалені результати, зазвичай 5-річна загальна виживаність перевищує 70% [139]. Розширені критерії до трансплантації були запропоновані, щоб надати можливість проведення ТП за межами Міланських критеріїв пацієнтам із менш агресивною біологією пухлини, при неможливості використати інші методи лікування [140-142].

Серед розширених показань до ТП критерії Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (одне вогнище до 6,5 см або до трьох вогнищ, найбільше з яких <4,5 см, із сумою діаметрів <8 см) отримали найбільше визнання та показали відмінні результати після трансплантації. Щоб стати кандидатами на ТП, пацієнти, які відповідають критеріям Каліфорнійського університету, мають отримувати місцеву або локальну терапію для зниження стадії ГЦК до відповідності Міланським критеріям [142-144]. У разі успішного

зменшення стадії пухлини шляхом попереднього лікування прогноз сприятливий, такі пацієнти мають відмінні віддалені результати ТП [145, 146]. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні показано, що із 187 пацієнтів із ГЦК, які брали участь у протоколі зниження стадії в трьох трансплантаційних центрах в Каліфорнії, ТП була виконана після успішного зниження стадії у 58% осіб, а їх подальша 5-річна виживаність становила 80% [146].

Абляція. Черезшкірна локальна абляція є потенційно радикальним методом лікування пацієнтів із ранньою стадією ГЦК (рис. 6) [147]. Двома найчастіше використовуваними методами є радіочастотна та мікрохвильова абляція (рис. 7). Найбільш вивчена техніка – радіочастотна абляція – може бути використана у багатьох випадках і є методом вибору при пухлинах розміром <2 см.

Мікрохвильова абляція набуває все більшої поширеності [148]. Обидва підходи індукують некроз пухлини шляхом доставки високої температури безпосередньо у вогнище ГЦК. Але мікрохвильова абляція має деякі переваги перед радіочастотною завдяки вищій термічній ефективності через інший механізм генерації тепла. Мікрохвильова абляція менш сприйнятлива до ефекту тепловідведення від великих судин, прилеглих до пухлини, більш ефективна для абляції пухлин розміром 3-4 см і потребує меншого часу, ніж радіочастотна абляція [149-151]. У рандомізованому контрольованому сліпому дослідженні II фази у чотирьох університетських центрах Франції та Швейцарії порівнювали ефективність

Продовження на стор. 34.

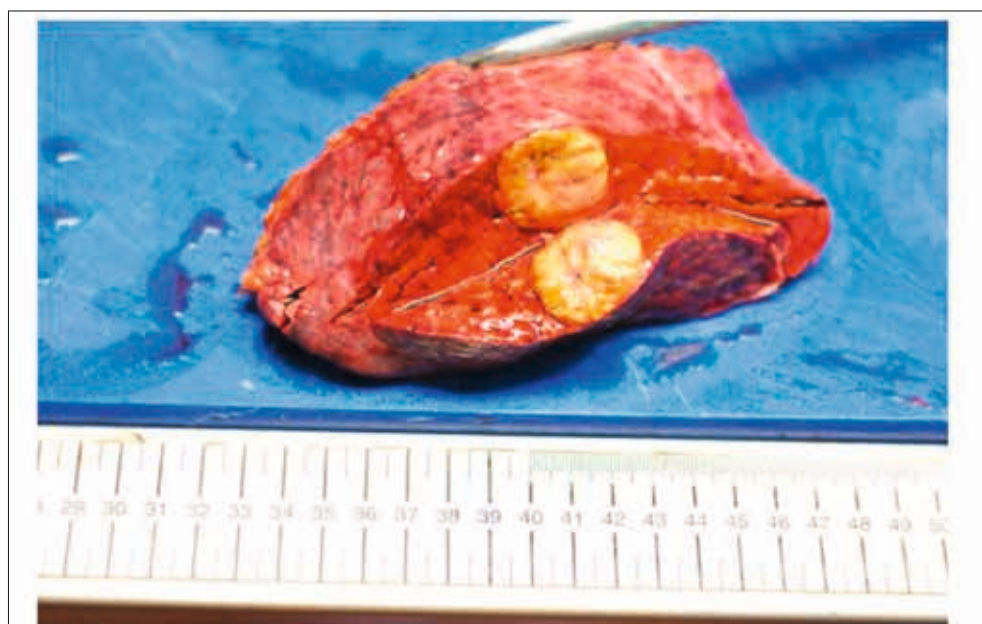


Рис. 5. Хірургічний препарат після лапароскопічної анатомічної резекції печінки в Національному інституті раку: другий сегмент печінки із ГЦК, що розвинулася на фоні цирозу, спричиненого ВГС

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 29.

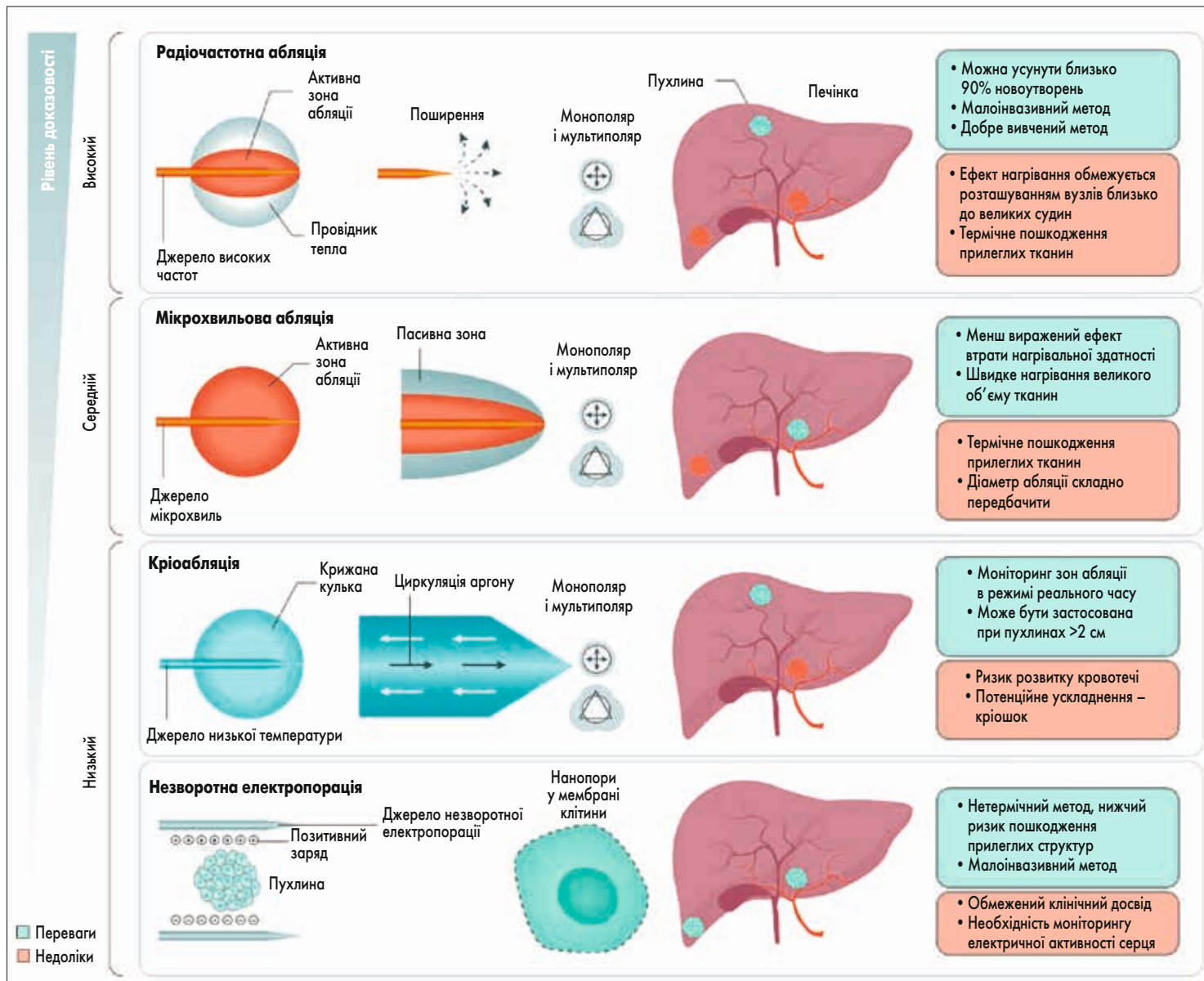


Рис. 6. Методики черезшкірної абляції для лікування ГЦК. Транскуптанні техніки абляції для ГЦК показані відповідно до рівня доказовості, як описано у рекомендаціях EASL

мікрохвильової абляції (n=76) з радіочастотною (n=76) у пацієнтів із ГЦК за наявності до трьох вогнищ розміром 4 см або менше, які не підлягали операції. Через 2 роки виявлено локальне прогресування у шести (6%) із 98 вогнищ у групі мікрохвильової абляції та 12 (12%) із 104 у групі радіочастотної абляції (BP 1,6; 95% ДІ 0,7-3,9; p=0,27). Хоча швидкість локального прогресування була нижчою при мікрохвильовій абляції, вона не досягла статистичної значущості, ймовірно, через недосконалий дизайн дослідження [152].

У минулому як техніку хімічної абляції часто використовували черезшкірне введення етанолу в вогнища ГЦК, цей метод

все ще широко застосовується в умовах обмежених ресурсів [12]. Ін'єкція етанолу може бути кращим методом лікування, коли пухлинний вузол прилягає до великих внутрішньопечінкових судин або жовчних проток, щоб уникнути теплового ураження цих структур радіочастотною або мікрохвильовою енергією. Крім того, було показано, що кріоабляція є такою ж ефективною, як і радіочастотна, і її використовують за наявності обладнання [153-155]. Локальну абляцію зазвичай застосовують у пацієнтів, які не є кандидатами на ТП або хірургічну резекцію через супутні захворювання чи печінкову недостатність. Локальну абляцію також

можна використовувати як проміжну терапію в пацієнтів, що очікують на ТП [156]. Найкращий підхід до лікування невеликих пухлин, які підходять як для резекції, так і для локальної абляції, викликає суперечки. На підставі даних метааналізу трьох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) у найновіших публікаціях AASLD при резектабельній ГЦК у дорослих пацієнтів із цирозом печінки і печінковою недостатністю не вище класу А за шкалою Чайлда – П'ю рекомендується проводити резекцію, а не абляцію [157-160].

Трансартеріальна емболізація та променева терапія. ТАСЕ є ефективним варіантом лікування пацієнтів із ГЦК проміжної стадії. ТАСЕ включає 2 основних протипухлинних механізми: внутрішньоартеріальну інфузію цитотоксичних хімотерапевтичних засобів і доставку емболів в артерію, що живить пухлину, викликаючи ішемічний некроз пухлини. Найпоширенішими препаратами, які використовуються під час звичайної ТАСЕ, є доксорубіцин, епірубіцин або цисплатин [161]. ТАСЕ – найчастіше використовуваний локорегіонарний метод лікування у пацієнтів із ГЦК, які очікують на ТП, щоб запобігти прогресуванню пухлини.

Трансартеріальна емболізація (ТАЕ) спрямована на обструкцію артеріального кровопостачання пухлини. Вона спричиняє ішемію, тоді як ТАСЕ передбачає

вивільнення протипухлинних агентів перед блокуванням артерій, що кровопостачають пухлину. Існують 2 способи виконання ТАСЕ: традиційний, під час якого до пухлини з ліпідолом доставляють цитостатики, а потім емболізують артеріальну судину, і кулькою, що виділяє препарат (DEB-TACE), в якій доставляються мікросфери, що містять доксорубіцин, досягаючи стійкої дії препарату з подальшою емболізацією.

У РКД, проведених у Європі та Азії, показано, що ТАСЕ покращує загальну виживаність пацієнтів з неоперабельною ГЦК [162, 163]. Додаткове використання хімотерапевтичних агентів у ТАСЕ порівняно з ТАЕ було оскаржене, оскільки є деякі докази того, що більша частина протипухлинного ефекту досягається за допомогою ТАСЕ через ішемію, спричинену оклюзією судин пухлини. В РКД, що включало 101 пацієнта (51 отримували ТАЕ, 50 – доксорубіцинові мікросфери у ТАСЕ), не виявлено різниці у відповіді на лікування, виживаності без прогресування, загальній виживаності або побічних ефектах ТАСЕ між групами. Це свідчить про відсутність додаткової користі від хімотерапії в ТАСЕ [164]. У цьому РКД медіана тривалості життя в обох групах становила лише 21 місяців, що було менше, ніж очікувалося, оскільки в інших дослідженнях медіана тривалості життя після застосування ТАСЕ досягала 30-40 місяців [114, 165].

Вживаність пацієнтів після ТАСЕ залежить від поширення пухлини та ступеня печінкової недостатності і є варіабельною в різних країнах. У проспективному дослідженні за участю 173 пацієнтів із ГЦК із Греції, які не підходили під критерії радикального лікування, медіана тривалості життя після ТАСЕ з використанням мікросфер зі спеціальним покриттям, наповнених доксорубіцином, дорівнювала 43 місяці. Загальна 5-річна виживаність становила 23% у пацієнтів із печінковою недостатністю класу А за Чайлдом – П'ю, 13% – класу В (p=0,03) [165]. Схематично методи внутрішньоартеріальної емболізації зображено на рис. 8 [147].

Оскільки докази відсутності користі від хімотерапевтичного засобу при ТАСЕ порівняно з ТАЕ отримані в одноцентровому дослідженні з невеликою кількістю учасників, необхідні подальші РКД для можливої зміни клінічних рекомендацій. З огляду на багатообіцяючу ефективність і схвалення 20 нових системних методів лікування пізніх стадій ГЦК, потенціал для використання цих нових методів замість стандартних хімотерапевтичних засобів для ТАСЕ також потребує подальшого вивчення.

Трансартеріальна радіоемболізація (TARE) є ще одним методом ефективною локорегіонарної первинної терапії неоперабельної ГЦК, а також зниження стадії перед ТП або проведення лобарної абляції (променевої лобектомії). Остання викликає компенсаторну гіпертрофію нелікованої, неураженої частини печінки та полегшує подальшу хірургічну резекцію. TARE – це форма внутрішньопухлинної брахітерапії, що передбачає доставку радіоактивних мікросфер, наповнених β-випромінюючим ізотопом ітрієм-90, в артерії, які живлять ГЦК, потенційно досягаючи доз опромінення, вищих за ті, які можна отримати за допомогою зовнішнього опромінення. На відміну від ТАСЕ, TARE має мінімальний ефект емболії у базейні печінкової артерії, отже, може бути використана у пацієнтів із тромбозом або інвазією ворітної вени [166]. Ефективність

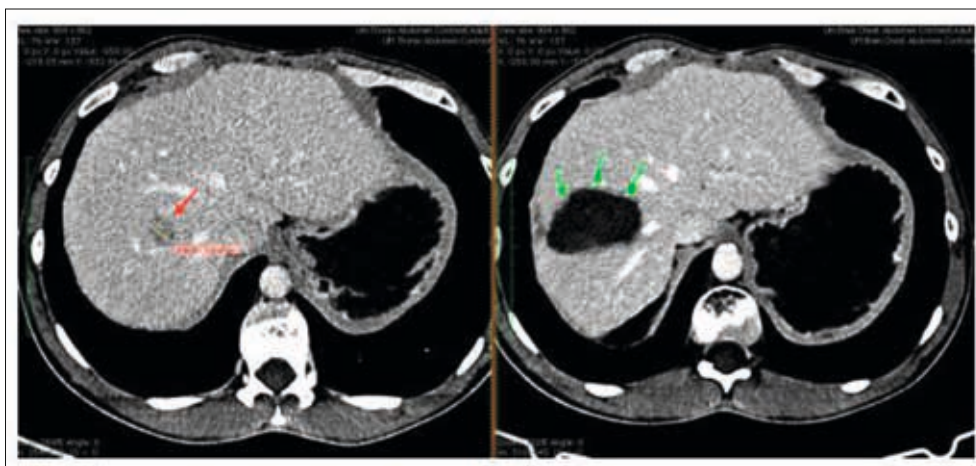


Рис. 7. Комп'ютерна томографія пацієнта із ГЦК 8-го сегмента печінки: ліворуч пухлина відмічена червоною стрілкою; праворуч – через 3 міс після радіочастотної абляції в Національному інституті раку (зона абляції, що виникла на місці пухлини, відмічена зеленими стрілками)

та безпека TARE були ретельно оцінені протягом останнього десятиліття [167-172]. У метааналізі даних 284 пацієнтів після TACE і 269 після TARE не виявлено статистично значущої різниці щодо виживаності між групами (BP 1,06; 95% ДІ 0,81-1,46; $p=0,57$) [171]. Пацієнти групи TACE відмічали більш виражений больовий синдром після лікування, ніж ті, що отримували TARE (BP 0,51; 95% ДІ 0,36-0,72; $p<0,01$), але меншу суб'єктивну втоми (BP 1,68; 95% ДІ 1,08-2,62; $p<0,01$) [171]. TARE була запропонована як варіант лікування пацієнтів із місцево-поширеною ГЦК. У РКД з Європи та Азіатсько-Тихоокеанського регіону оцінювали безпеку й ефективність TARE порівняно з медикаментозною терапією сорафенібом у пацієнтів з місцево-поширеною ГЦК. У жодному з досліджень не продемонстровано переваги TARE щодо загальної тривалості життя порівняно з сорафенібом [173, 174]. Проте аналіз національної бази США 2021 року показав, що застосування TARE асоційоване із покращенням загальної виживаності у пацієнтів із місцево-поширеною ГЦК порівняно з системною терапією [175]. Але дані було зібрано з різних центрів, тому вони неоднорідні. Більше того, на момент проведення цього аналізу опубліковано дані дослідження IMBrave150 із застосування імунотерапії у комбінації з таргетною терапією, у якому було показано значне покращення загальної виживаності, що не враховано в аналізі [176].

Стереотаксична променева терапія та протонно-променева терапія також забезпечували певну ефективність в лікуванні ГЦК. Перші результати виявилися еквівалентними ефективності TACE на тлі зниження профілю побічних ефектів [177-184]. Однак високоякісних даних щодо віддалених результатів стереотаксичної променевої та протонно-променевої терапії недостатньо, тому необхідні додаткові дослідження для визначення оптимального вибору локальної терапії ГЦК.

Системна медикаментозна терапія. Революційні зміни відбулися в сфері системної терапії ГЦК за останні декілька років. Пацієнти із поширеними (BCLC C) або проміжними (BCLC B) стадіями ГЦК після прогресування на тлі локорегіонарної терапії мають бути оцінені на предмет призначення системної терапії [185, 186].

На сьогодні Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило і ввело у національні та міжнародні рекомендації 6 препаратів для лікування ГЦК, чим у 2016 році поставило крапку у майже десятиріччій неуспішних досліджень III фази [185-191]

Перша лінія лікування

Атезолізумаб + бевацизумаб (IMBrave150). До революційного дослідження IMBrave 150 сорафеніб більше 10 років був стандартом лікування поширеної ГЦК. У дослідженні IMBrave 150 було доведено, що атезолізумаб і бевацизумаб забезпечують значне збільшення загальної виживаності порівняно з сорафенібом як першою лінією терапії [192]. Атезолізумаб є повністю гуманізованим препаратом, моноклональним антитілом проти ліганду програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), а бевацизумаб – інгібітором ангиогенезу, що блокує зв'язування фактора росту судинного ендотелію А. У цьому дослідженні III фази взяв участь 501 нелікований пацієнт із нерезектабельною ГЦК. Рандомізація відбувалася у співвідношенні 2:1 у групі атезолізумаб (1200 мг) + бевацизумаб (15 мг/кг маси тіла) через кожні 3 тижні або сорафенібу (400 мг) перорально двічі на день. Кінцевими точками були загальна виживаність (ЗВ) і виживаність без прогресування (ВБП) згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах, версія 1.1 (RECIST 1.1). Комбінація атезолізумаб + бевацизумаб продемонструвала статистично значуще покращення як ЗВ через 12,0 міс – 67,2% (95% ДІ 61,3-73,1) проти 54,6% (95% ДІ 45,2-64,0), так і ВБП – 6,8 міс (95% ДІ 5,7-8,3) проти 4,3 міс (95% ДІ 4,0-5,6) у групі сорафенібу. Частота об'єктивної відповіді (ORR) була подвоєна в групі комбінованого лікування порівняно з сорафенібом. Несприятливі події 3 або 4 ступеня тяжкості спостерігалися у 38% учасників групи атезолізумаб + бевацизумаб, найпоширенішою була гіпертензія, за якою слідували протеїнурія та втома. Кровотеча є відомим побічним ефектом прийому бевацизумабу, і пацієнти в цьому дослідженні повинні були пройти езофагогастроскопію для оцінки наявності варикозно розширених вен стравоходу та їх лікування за 6 міс до включення. Позитивні результати цього дослідження сприяли схваленню FDA комбінації атезолізумаб + бевацизумаб як першої лінії

терапії при нерезектабельній або метастатичній ГЦК у 2020 році.

Альтернативні препарати першої лінії

Сорафеніб (дослідження SHARP) – низькомолекулярний інгібітор мультикінази, який діє на рецептори судинного ендотеліального фактора росту VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3, рецептор тромбоцитарного фактора росту- β (PDGFR β) і кінази сімейства Raf (переважно C-Raf, а не B-Raf). Сорафеніб був першим препаратом, схваленим для першої лінії системного лікування в пацієнтів із пізньою стадією ГЦК, і першим протоколом системного лікування, що продемонстрував подовження тривалості життя пацієнтів у РКД III фази. Збільшення медіани загальної тривалості життя склало 2-3 міс (10,7 міс у групі сорафенібу проти 7,9 міс у групі плацебо в дослідженні SHARP і 6,5 міс у групі сорафенібу проти 4,2 міс у групі плацебо в Азіатсько-Тихоокеанському дослідженні). У РКД III фази визначено неефективність сорафенібу як допоміжного (ад'ювантного) лікування після радикальної операції (дослідження STORM) або додаткового лікування з TACE (дослідження SPACE) [193-196].

Ленватиніб (дослідження REFLECT). До 2018 року проведено багато безуспішних досліджень, доки не було схвалено ленватиніб – інгібітор мультикінази, спрямований на VEGFR1-3, рецептори фактора росту фібробластів FGFR1-4, PDGFR α , RET і KIT. У дослідженні III фази пероральний ленватиніб виявився не менш ефективним, ніж сорафеніб (середня ЗВ 13,6 проти 12,3 міс). Однак використання ленватинібу сприяло статистично значущому збільшенню ВБП (7,3 проти 3,6 міс) і часу до прогресування захворювання (7,4 проти 3,7 міс). Крім того, у групі ленватинібу спостерігалася краща якість життя та краща толерантність. Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням ленватинібу, були гіпертензія, діарея та зменшення маси тіла [197].

Друга лінія терапії

Регорафеніб (дослідження RESORCE) – ще один інгібітор тирозинкінази, перший препарат другої лінії, який продемонстрував переваги щодо виживаності пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі лікування сорафенібом, і був схвалений як друга лінія терапії ГЦК у 2017 році [198]. Пацієнти в групі регорафенібу мали подовжену середню ЗВ (10,6 порівняно з 7,8 міс у групі плацебо). Крім того, використання регорафенібу після прогресування на тлі прийому сорафенібу забезпечувало медіану виживаності 21 міс від початку терапії сорафенібом [195].

Кабозантиніб (дослідження CELESTIAL). У 2018 році у дослідженні III фази CELESTIAL підтверджено ефективність препарату кабозантиніб (інгібітор тирозинкінази, включаючи рецептори MET, AXL і VEGF) у подовженні медіани тривалості життя порівняно з плацебо у пацієнтів із поширеною ГЦК, які раніше отримували сорафеніб. Загалом у 707 пацієнтів, рандомізованих у співвідношенні 2:1 для прийому кабозантинібу чи плацебо, середня ЗВ становила 10,2 міс для кабозантинібу та 8,0 міс для плацебо (BP 0,76; 95% ДІ 0,63-0,92; $p=0,005$). Побічні ефекти 3 або 4 ступеня виникли у 68% пацієнтів у групі кабозантинібу та 36% у групі плацебо. При аналізі підгруп коефіцієнт ризику смерті становив 0,69 у пацієнтів із ГЦК, інфікованих вірусом гепатиту В, і 1,11 – вірусом гепатиту С, що свідчить

про можливість модифікації ефекту кабозантинібу відповідно до наявного попереднього типу вірусного гепатиту. Виявлено ефективність кабозантинібу як другої лінії терапії, особливо у пацієнтів із ВГВ. Цей аспект потребує додаткових досліджень [199].

Рамуцирумаб (дослідження REACH-2). У 2019 році були отримані дані щодо ефективності антиангіогенного антагоніста VEGFR-2 рамуцирумабу у подовженні загальної тривалості життя в пацієнтів при прогресуванні ГЦК, що супроводжувалося підвищенням рівня АФП у сироватці крові ≥ 400 нг/мл [200]. Рамуцирумаб блокує активацію VEGFR-2 шляхом порушення зв'язування лігандів рецептора VEGF VEGFA, VEGFC і VEGFD. Рамуцирумаб є першим препаратом для системного лікування ГЦК на основі біомаркерів і має потенціал вибору для другої лінії терапії в підгрупі пацієнтів із підвищеним АФП ≥ 400 нг/мл. Це було перше успішне клінічне дослідження цього препарату, у подальших мають розглянути можливість визначення окремих груп пацієнтів із відповідною біологією пухлини, щоб максимізувати ефективність лікування в майбутніх дослідженнях. Рамуцирумаб був схвалений FDA у травні 2019 року як монотерапія для лікування ГЦК у пацієнтів, які раніше отримували сорафеніб і мають рівень АФП ≥ 400 нг/мл [201].

Ніволумаб (дослідження CheckMate 040 та 459) і пембролізумаб (дослідження KEYNOTE-224 та -240). Ніволумаб – людське моноклональне антитіло до імунoglobуліну G4, яке порушує передачу сигналів імунної контрольної точки PD-1. Ніволумаб став першим схваленим імунотерапевтичним препаратом для лікування ГЦК із ORR 20% і медіаною виживаності 16 міс, а також прийнятним профілем безпеки у пацієнтів із прогресуванням захворювання або непереносимістю сорафенібу. Він також показав обнадійливі результати у пацієнтів, які раніше не отримували лікування [202]. Результати не залежали від експресії PD-L1. На жаль, у дослідженні III фази, в якому порівнювали ніволумаб із сорафенібом як першу лінію терапії при прогресуючій ГЦК, отримано негативні результати щодо первинної кінцевої точки ЗВ, хоча ніволумаб мав сприятливіший профіль безпеки (CheckMate 459). Пембролізумаб, інше антитіло до PD-1, показав обнадійливі результати у дослідженні II фази (KEYNOTE-224), що сприяло його прискореному схваленню FDA як другої лінії терапії. Однак у наступному дослідженні III фази пембролізумаб не забезпечив статистично значущого покращення ЗВ або ВБП відповідно до задалегідь заданих критеріїв протоколу (KEYNOTE-240) [203].

Дурвалумаб + треміліумаб (дослідження HIMALAYA). Дурвалумаб – людське високоафінне моноклональне антитіло до імунoglobуліну G1 каппа, що селективно блокує взаємодію PD-L1 із PD-1. Треміліумаб – антитіло імунoglobуліну G2 до цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA4). У червні 2022 року було опубліковано результати дослідження HIMALAYA, в якому показано достовірно вищу ефективність комбінації препаратів треміліумаб (1 введення 300 мг) та дурвалумаб (1500 мг через кожні 4 тижні) порівняно із монотерапією дурвалумабом (1500 мг через кожні 4 тижні) та монотерапією сорафенібом (400 мг щоденно). Всього було включено 1171 пацієнта, медіана ЗВ

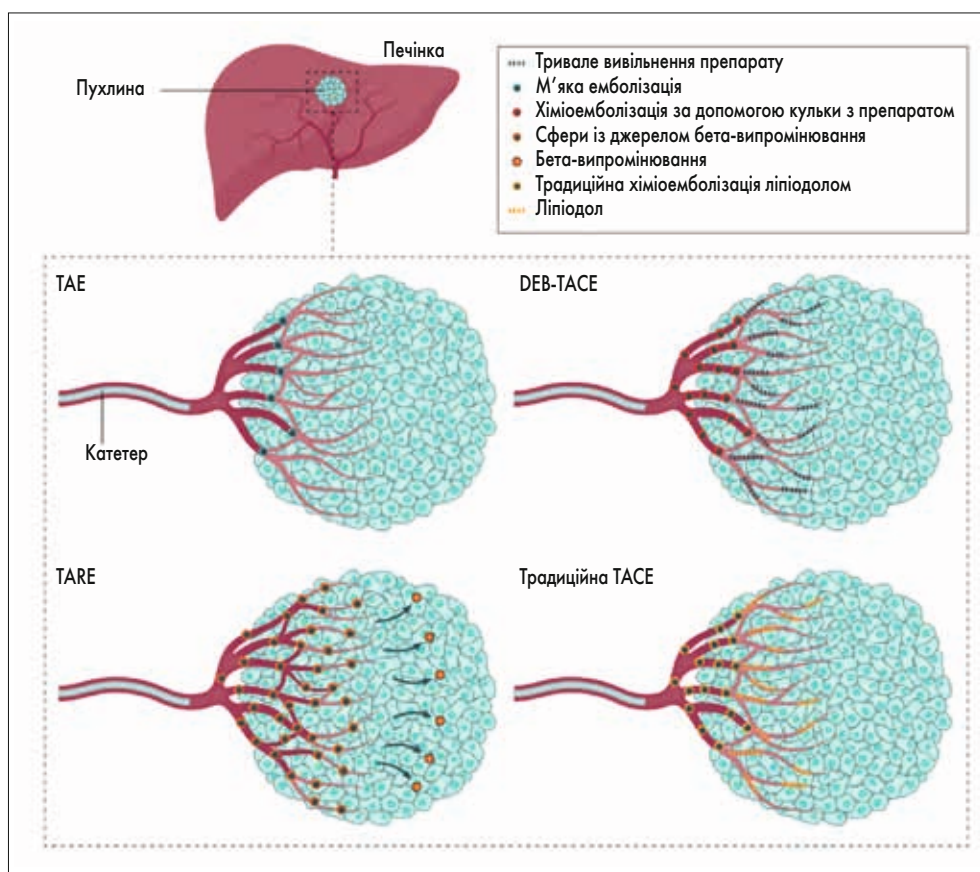


Рис. 8. Методи внутрішньоартеріальної терапії

Продовження на стор. 36.

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 29.

склала 16,43 міс (95% ДІ 14,16–19,58) у групі дурвалумаб + треміліумаб, 16,56 міс (95% ДІ 14,06–19,12) у групі монотерапії дурвалумабом та 13,77 міс (95% ДІ 12,25–16,13) у групі сорафенібу. 36-місячна ЗВ становила 30,7; 24,7 і 20,2% відповідно. Медіана ВВП не дуже відрізнялася між групами [204]. У жовтні 2022 року FDA схвалило цю комбінацію для лікування пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною ГЦК [205].

Лікування ГЦК в умовах різних фінансових спроможностей

Лікування ГЦК можливе навіть у країнах із проміжними або недостатніми ресурсами. Однак не всі види терапії ГЦК є однаково економічно ефективними та гарантовано впливовими на подовження тривалості життя без урахування можливостей країни фінансово забезпечити повний діагностично-лікувальний комплекс. При ГЦК на ранніх стадіях найефективнішими є потенційно радикальні методи лікування: абляція, резекція або ТП. При ГЦК проміжної стадії слід запропонувати локальне лікування, таке як TACE, TAE або TARE. Ці методи сучасного лікування потребують відповідного обладнання і кваліфікованих спеціалістів, тому сорафеніб може бути альтернативою в країнах з обмеженими ресурсами. У разі пізніх стадій ГЦК застосування інгібіторів тирозинкінази або імунотерапії є єдиним можливим протипухлинним лікуванням. Тому зменшення вартості ліків критично важливе, особливо для країн з обмеженими ресурсами. Пацієнтам із термінальною стадією ГЦК слід забезпечити найкраще паліативне лікування [206].

Глобальні стратегії запобігання розвитку, діагностики та лікування ГЦК

Щоб зменшити тягар ГЦК у світі, необхідно інтенсивно впливати на 4 основні напрями: запобігання інфікуванню вірусами гепатиту В та С; лікування хронічних ВГВ, ВГС та інших хронічних захворювань печінки; зменшення впливу дієтичних і метаболічних факторів ризику; покращення раннього виявлення та лікування ГЦК. Точні оцінки ефекту конкретних заходів відсутні, але слід враховувати, що жоден із цих напрямів сам по собі не буде достатнім для значного зниження кількості смертей від ГЦК. Ці заходи необхідно об'єднати в організований і структурований план дій для реального шансу врівноважити зростання частоти ГЦК внаслідок збільшення чи старіння населення. Нижче наведено структуру глобальних рекомендацій, враховуючи досягнутий на сьогодні прогрес, а також нові дії, які здаються необхідними та можливими на основі останніх досягнень у профілактиці та лікуванні ГЦК. Ця система включає первинну профілактику, в тому числі охоплення вакцинацією проти ВГВ, контроль хронічного вірусного гепатиту за допомогою протівірусного лікування та зменшення факторів ризику, пов'язаних із середовищем і способом життя, вторинну профілактику, включаючи раннє виявлення ГЦК

за допомогою програм епідагляду, і третинну профілактику через універсальний доступ до найвідповідніших методів лікування з урахуванням ресурсів країни.

Рекомендації щодо глобального зниження тягара ГЦК

- Досягнення достатнього рівня вакцинації проти ВГВ:
 - розгортання програм неонатальної вакцинації проти ВГВ;
 - моніторинг довгострокового захисту (ефективності вакцини);
 - вивчення взаємодії з іншими інфекціями;
 - оцінка користі введення імуноглобуліну проти ВГВ вагітним для запобігання передачі вірусу від матері до дитини;
 - інформування та навчання населення, вирішення питань про зміну сприйняття вакцинації.
 - Контроль захворювань, пов'язаних із ВГС та ВГВ:
 - впровадження скринінгу на ВГС і ВГВ в осіб групи високого ризику;
 - забезпечення універсального доступу до фармакологічного лікування ВГС та ВГВ.
 - Зниження ризиків з боку навколишнього середовища та способу життя:
 - сприяння вирішенню замінних культур із меншим ризиком забруднення афлатоксином;
 - впровадження суворішого контролю за рівнем забруднення афлатоксинами;
 - сприяння здоровому харчуванню та фізичним вправам для профілактики метаболічного синдрому й НАЖХП;
 - сприяння відмові від вживання алкогольних напоїв і куріння;
 - контроль впливу канцерогенів і токсинів у навколишньому середовищі та на робочому місці.
 - Покращення раннього виявлення, стадіювання та лікування:
 - розроблення загальнонаціональних програм виявлення ГЦК в осіб із груп ризику;
 - розроблення та впровадження покращених стратегій раннього виявлення ГЦК за допомогою неінвазивних засобів: біомаркерів та радіологічної діагностики;
 - підвищення уваги до необхідності раннього виявлення в умовах країн із недостатніми ресурсами, де ГЦК часто розвивається рано без попереднього цирозу печінки;
 - сприяння універсальному доступу до найкращих варіантів лікування, незалежно від контексту ресурсів, включаючи доступ до цільової терапії та імунотерапії;
 - підвищення обізнаності про захворювання печінки, підтримка пацієнтів і їхніх сімей та доступ до паліативного лікування [207].
- На сьогодні лише вакцинація немовлят проти ВГВ була впроваджена як структурована всесвітня програма і як частина Розширеної програми імунізації

з використанням мультивалентних вакцин, що зазвичай вводяться з 6–8-го тижня після народження. Насамперед це сталося завдяки зусиллям ВООЗ, UNICEF і Альянсу вакцин, державно-приватного глобального партнерства у галузі охорони здоров'я, заснованого Фондом Білла та Мелінди Гейтс зі спільною метою покращення доступу до вакцин дітей, які живуть у найбільш небезпечних країнах світу, у співпраці з місцевими національними системами охорони здоров'я. Проте охоплення населення Розширеною програмою імунізації залишається на рівні <75% приблизно в 1/3 цих країн, особливо в країнах з обмеженими медичними ресурсами. Таким чином, незважаючи на великі очікування, що покладаються на загальну вакцинацію проти ВГВ, кількість смертей від ГЦК продовжуватиме зростати в наступні десятиліття, якщо не буде покращено охоплення населення вакцинацією та вжито інших заходів профілактики, зокрема, зусиль щодо запобігання передачі інфекції від матері до дитини шляхом щеплення проти ВГВ новонароджених протягом перших 24 год життя, а також шляхом виявлення та лікування ВГВ у антигенпозитивних вагітних, які, найімовірніше, передають інфекцію немовлятам [74]. Додатково до вакцинації скринінг на ВГВ і ВГС у групах високого ризику та загальний доступ до фармакологічного лікування хронічних ВГВ і ВГС можуть значно зменшити глобальний тягар ГЦК.

Для активного зниження впливу афлатоксину потрібен багаторівневий план дій, але пасивне зменшення відбуватиметься спонтанно через диверсифікацію дієти, оскільки багато країн із низькими ресурсами змінюють статус доходу із низького на середній [207]. Однак очікується, що економічне зростання та диверсифікація дієти спричинять багато змін, які можуть призвести до збільшення захворюваності на ГЦК. Перехід до західних гіперкалорійних дієт і малорухливого способу життя, що відбувається в багатьох традиційно слабозрозумітих регіонах, спричиняє швидке зростання ожиріння населення із подальшим виникненням метаболічного синдрому та діабету [208]. Це у свою чергу збільшує поширеність факторів ризику раку печінки як у носіїв ВГВ, так і у тих, хто не є носіями, включаючи осіб, у яких носійства вдалося уникнути завдяки неонатальній вакцинації [80]. Моніторинг описаних тенденцій буде важливим для розрізнення позитивних і негативних наслідків змін, пов'язаних із розвитком. Таким чином, стримування епідемії ГЦК вимагатиме ретельного та раціонального управління глобальними екосистемами, беручи до уваги економічне зростання, зміни в сільськогосподарській практиці і харчовій поведінці та зменшення ендемічних захворювань, таких як вірусний гепатит, ожиріння, модифікація способу життя та факторів ризику, таких як вживання алкогольних напоїв і куріння.

Доступ до діагностики, лікування та паліативної допомоги різко обмежений у країнах із низькими економічними ресурсами

в більшості ендемічних зон ГЦК. Однак глобальна траєкторія захворювань печінки вказує на те, що існує хороше вікно можливостей для скринінгу, раннього виявлення та раннього лікування ГЦК [209]. Високотехнологічні методи лікування, такі як трансплантація печінки або локальне лікування за допомогою TACE, часто недоступні в країнах із низьким або середнім рівнем ресурсів. Таким чином, мають бути забезпечені найкращі альтернативні методи лікування відповідно до стадії ГЦК. Обнадійливі результати досліджень інгібіторів кінази та імунних контрольних точок за останні кілька років, ймовірно, сприятимуть розширенню доступу та зниженню вартості системної терапії поширених форм ГЦК у світі. Для всіх описаних методів діагностики та лікування ГЦК вирішальне значення має можливість доступу до них пацієнтів із груп ризику. Одним із напрямів розвитку лікування може бути впровадження процедур місцевої абляції та хірургічної резекції, для яких можна знайти порівняно недорогі рішення, що також включають навчання з гепатобілярної хірургії, анестезії та періопераційного догляду [210].

Всі аспекти зусиль, спрямованих на зменшення тягара ГЦК у світі, вимагають вжиття термінових просвітницьких заходів на місцевому, урядовому та регіональному рівнях. Основні напрями включають розроблення та впровадження ефективних програм скринінгу та епідагляду, а також покращення доступу до недорогих діагностичних і терапевтичних засобів. Крім того, необхідно сприяти впровадженню трансформаційних нових технологій, включаючи eHealth або мобільні додатки сфери охорони здоров'я, нові недорогі платформи пристроїв для покращення скринінгу на вірусні гепатити та нові технології для епідагляду за ГЦК, включаючи молекулярні аналізи, технології на основі пристрою для УЗД або інших форм візуалізації печінки, наприклад, визначення неоангіогенезу.

Зростання національних, регіональних і глобальних мереж, спрямованих на боротьбу з епідемією вірусного гепатиту та ГЦК, стало однією з найважливіших подій за останні 10 років. Ці мережі стимулювали розроблення нових рекомендацій ВООЗ щодо ВГВ і ВГС, прийняття резолюцій, що визнають хронічний вірусний гепатит основною причиною захворюваності та смертності у світі на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я, а також додавання до глобальних цілей сталого розвитку усунення вірусного гепатиту в усьому світі [211]. Робота цих мереж, які об'єдналися у Всесвітній альянс з гепатиту, підсумована на Всесвітньому саміті з гепатиту у 2015 та 2017 роках. Ці зустрічі зібрали ключові зацікавлені сторони та зумовили розроблення планів дій для глобальної ліквідації вірусних гепатитів до 2030 року [13].

Особливістю описаних вище ініціатив, що відрізняє їх від зусиль із боротьби з ВІЛ-інфекцією в світі, є визнання факту, що заходи з ліквідації вірусного гепатиту мають включати зміцнення інфраструктури системи охорони здоров'я в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де проживає більшість інфікованих [213]. Запуск Глобального фонду з ліквідації вірусного гепатиту в листопаді 2017 року є ключовим кроком і зобов'язанням глобального фінантропічного сектору мобілізації ресурсів для досягнення описаних цілей.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA_MEZ_13_2022_V1-visual 13/12/2022.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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

