

Вплив кишкової мікрофлори на роботу жовчовивідної системи

Функціональні розлади травної системи у дітей – це актуальна проблема сучасної педіатрії, яка завжди активно обговорюється в рамках вітчизняних та міжнародних наукових конференцій. Принципи ведення пацієнтів з функціональною патологією періодично переглядаються і відображаються в оновлених настановах та рекомендаціях, зокрема у Римських критеріях. Проте за авторитетністю міжнародних рекомендацій вітчизняні лікарі применшують важливість напрацювань українських науковців, які часто випереджають своїх зарубіжних колег. Така ситуація склалася і з оновленими Римськими критеріями IV, які перегукуються з роботами українських вчених XIX-XX ст. Так, в усьому світі активно обговорювати роль мікробиоти кишечника в забезпеченні нормальної роботи всіх органів та систем стали лише на початку XXI ст., хоча І.І. Мечников про це говорив ще на початку XX ст.



У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» доповідь «Захворювання жовчовивідної системи та Римські критерії IV: нові терміни і старі визначення» представив завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Анатолійович Опарін.

– В Україні часто прослідковується тенденція, коли міжнародні рекомендації чи критерії сприймаються лікарями як непорушна догма, якою слід керуватися під час лікування тих чи інших захворювань. Після прийняття Римських критеріїв IV пройшло вже декілька років, що дозволяє проаналізувати їх основні переваги та недоліки, а найголовніше – відповісти на питання, чи всі іноземні критерії слід беззаперечно впроваджувати у вітчизняну клінічну практику, тим самим відкидаючи напрацювання власної школи гастроентерологів.

Коментар 1

Автори нових Римських критеріїв IV пропонують не використовувати функціональну термінологію всюди, де це можливо.

Уже кілька десятиліть тривають дебати між експертами щодо цього питання. Проте слово «функціональний» міцно закріпилося в сучасній медичній термінології і знайти йому альтернативу важко. Тим не менше, його застосування має певні обмеження, оскільки термін є неспецифічним.

Коментар 2

У Римських критеріях IV були переглянуті діагностичні критерії дисфункції сфінктера Одді (ДСО).

Згідно з попередніми Римськими критеріями III, при ДСО як діагностичне обстеження проводилася папілосфінктеротомія, однак це втручання підвищує ризик розвитку панкреатиту та кровотечі, тому ця рекомендація була виключена з наступних критеріїв. Слід зазначити, що при прийнятті Римських критеріїв III українські гастроентерологи були

стурбовані включенням цієї інвазивної діагностичної маніпуляції, оскільки її ризики не є виправданими при ДСО. Зарубіжні експерти та автори Римських критеріїв дійшли такого висновку набагато пізніше.

Коментар 3

У Римських критеріях IV були запропоновані 12 кроків для посилення терапевтичного впливу, які анонсувалися як нові принципи ведення пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями.

Перший крок передбачав підвищення здатності пацієнта, яке значною мірою залежить від сприйняття лікаря як особистості та компетентного спеціаліста, що цікавиться психологічним станом пацієнта та подає йому достовірну медичну інформацію. Важливою також є невербальна комунікація. Цей алгоритм передбачає збір анамнезу за допомогою інтелігентного інтерв'ю з пацієнтом. Рекомендується уважно слухати скарги хворого, ставити питання стосовно його почуттів, думок та досвіду, оминаючи стандартні «сухі» питання. Завдання лікаря – з'ясувати мету візиту пацієнта: нові чи минулі фактори ризику (похибки в дієті, супутні хвороби), наявність спадкових захворювань у пацієнта та членів його родини, наявність стресових факторів (смерть родича, проблеми на роботі, зловживання алкогольними напоями тощо), виявити погіршення психологічного стану (депресивний настрій, тривожність) та щоденної діяльності (зниження фізичної активності, працездатності). Якщо можливо, лікар повинен встановити зв'язок між симптомами та дією стресового фактора, оскільки більшість хворих не можуть зробити це самостійно, хоча і визнають негативний вплив стресу на емоційний стан.

Слід зазначити, що ці постулати були закладені ще фундаторами сучасної української медицини, котрі сформулювали усім добре відому фразу: «Лікувати потрібно пацієнта, а не хворобу». В той час як автори цих критеріїв оголосили «12 кроків» принципово новим підходом, вітчизняна школа гастроентерологів була знайома з ним уже давно.

Коментар 4

Римськими критеріями IV рекомендоване психологічне лікування, що включає когнітивно-поведінкову терапію, релаксацію, гіпноз тощо.

У деяких пацієнтів з гастроентерологічними симптомами може спостерігатися психопатологічна симптоматика, яка істотно

знижує якість життя та часто є причиною проведення непотрібних діагностичних маніпуляцій та необґрунтованого призначення низки лікарських засобів. У таких випадках лікарю необхідно призначити додаткові методи обстеження відповідно до об'єктивних даних, та терапію з метою покращення якості життя хворого. Зазвичай проводиться психологічна терапія та призначаються трициклічні антидепресанти.

Ця рекомендація об'єднує як сумнівні методи лікування (гіпноз), так і «важку артилерію» (трициклічні антидепресанти). Призначення цієї групи препаратів без урахування першопричини та індивідуальних особливостей формування патології у конкретного пацієнта не вирішить основну проблему. Питання доцільності застосування антидепресантів у цієї категорії хворих є дуже суперечливим.

Таким чином, за 10 років після публікації Римських критеріїв III накопичені нові знання щодо природи захворювань, їх діагностики та нових підходів ведення пацієнтів, які втілені у Римських критеріях IV і одночасно повторюють принципи, закладені ще в теорії нервізму І.П. Павлова.

Сьогодні увага лікарів та науковців світу прикута до порушення роботи осі «головний мозок – кишечник» як основного механізму функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Цей механізм є класичним проявом теорії нервізму І.П. Павлова, яка виникла ще наприкінці XIX ст. Стосовно позитивної ролі мікробиоти у здоров'ї людини та впливу дисбіозу на якість та тривалість життя писав ще професор І.І. Мечников на початку XX ст.

Патологія жовчовивідної системи та кишкова мікробиота

Одним з найчастіших функціональних розладів жовчовивідної системи є ДСО. Серед лікарів поширена думка, що сфінктер Одді – це окреме анатомічне утворення. Насправді він представляє собою комплекс сфінктерів загальної жовчної протоки, вірсунгової протоки та сфінктера великого дуоденального сосочка (рис. 1). Відповідно, патологія сфінктера Одді може бути зумовлена ураженням будь-якого його компонента

Поряд із вдосконаленням візуалізаційних методів обстеження жовчовивідної системи зростає частота виявлення аномалій форми жовчного міхура у дітей та дорослих. Також збільшилася кількість випадків аномалій розташування жовчної та загальної печінкової проток. Це значно ускладнює диференційну діагностику патології жовчовивідної системи, адже вона супроводжується неklasичними

біліарними симптомами, зокрема наявністю у пацієнта кількох больових точок на поверхні живота, що не збігаються із проєкціями певних анатомічних структур біліарного тракту.

Сучасна ультразвукова діагностика є основним методом виявлення функціональних та структурних уражень жовчовивідних шляхів та жовчного міхура. Сьогодні почастішали випадки візуалізації у підлітків жовчного міхура із сильним потовщенням стінки та зменшенням порожнини органа, що поступово заміщується сполучною тканиною. Такий жовчний міхур називають порцеляновим.

Функціональний та морфологічний стан гепатобіліарної системи значною мірою залежить від мікрофлори кишечника. У нормі шлунково-кишковий тракт має фізичний (кишковий бар'єр та слизовий шар) та хімічний (секреторний IgA та антимікробні пептиди) бар'єри, котрі перешкоджають транслокації бактеріальних агентів та їх токсинів у бік печінки. Лише невелика кількість бактерій потрапляє до портальної вени та досягає печінки, проте завдяки механізму імунотолерантності цей процес не супроводжується імунною відповіддю. У випадку порушення кишкового бар'єра до печінки надходить велика кількість бактерій та їх метаболітів, які здатні потенціювати запалення гепатобіліарної зони та фіброз (рис. 2). Цей принцип лежить в основі гіпотези кишкової проникності. Система портальної вени забезпечує метаболічний зв'язок між кишечником та печінкою. Запальні процеси в кишечнику призводять до порушення кишкового бар'єра (порушення цілості тісних контактів між ентероцитами) та дисбактеріозу, сприяють надходженню до печінки мікроорганізмів та патогенасоційованих молекул PAMPs, які здатні ініціювати ураження гепатобіліарної системи.

У роботі D.M. Giordano і співавт. (2018) показаний зв'язок дисбактеріозу з розвитком та прогресуванням холангіопатій. Виявлено, що у хворих з холангіопатіями склад мікрофлори кишечника істотно відрізняється від такого у здорових людей. У нормальних умовах холангіоцити, які вистилають жовчовивідні шляхи, беруть участь у формуванні кінцевого складу та об'єму жовчі. Під дією певних екзо- чи ендогенних чинників холангіоцити можуть зазнавати деяких фенотипічних змін. Реактивні холангіоцити провають вивільнення прозапальних молекул та активують вроджену імунну відповідь на дію мікроорганізмів чи продуктів їх життєдіяльності, які надходять до гепатобіліарної системи шляхом ентерогепатичної циркуляції. Дисбіоз кишечника асоційований з розвитком двох найпоширеніших холангіопатій: первинного склерозуючого холангіту та первинного біліарного холангіту.

У дослідженні T. Wu, Z. Zhang та співавт. (2013) було показано, що у хворих з жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) склад мікрофлори кишечника відрізняється від складу мікрофлори у здорових людей. Так, при ЖКХ виявляли збільшення кількості протеобактерій *Escherichia*, *Salmonella*, *Helicobacter* spp. та зменшення *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia* spp.

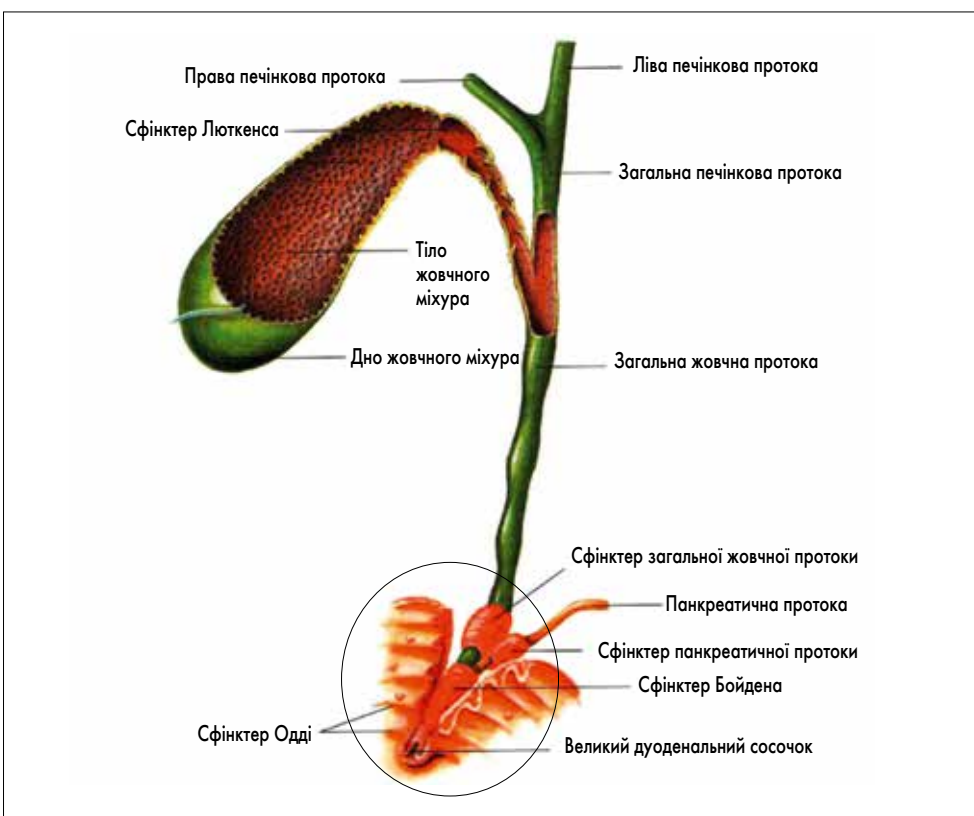


Рис. 1. Жовчовивідні шляхи

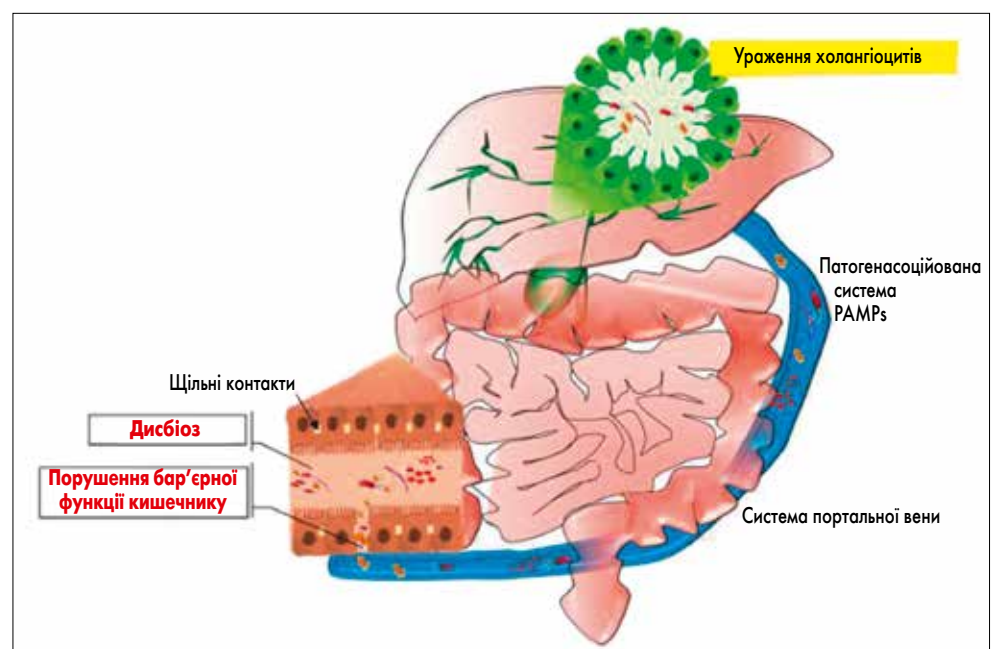


Рис. 2. Гіпотеза кишкової проникності

Точно з'ясувати, є ця відмінність причиною чи наслідком ЖКХ, поки не вдалося.

Таким чином, доведений зв'язок між кишковою мікрофлорою та гепатобілярною системою відкриває ще одну ціль терапевтичного впливу у складі комплексного лікування осіб з ураженням жовчовивідних шляхів, що спрямована на корекцію дисбіозу.

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено багато бактеріальних препаратів, проте доведеною пробіотичною активністю володіють лише деякі з них. Одним з найбільш відомих та добре вивчених пробіотиків є *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) – непатогенні одноклітинні дріжджові гриби роду *Saccharomyces*.

Мікроорганізми *S. boulardii* мають низку переваг: вони стійкі до дії соляної та жовчної кислоти, не колонізують кишечник (через 2-5 днів після припинення прийому препарату у випорожненнях їх вже не виявляють), не проникають через кишковий бар'єр, володіють природною антибіотикорезистентністю, не пригнічують ріст облигатної мікрофлори кишечника. Ліофілізовані дріжджі *S. boulardii* входять до складу препарату Нормагут. Завдяки стійкості *S. boulardii* до агресивного середовища шлунково-кишкового тракту пробіотики потрапляють до місця призначення у високій концентрації. Препарат можна застосовувати одночасно з антибіотиками.

S. boulardii мають такі властивості:

- антимікробні – запобігають адгезії хвороботворних бактерій до слизової оболонки кишечника, інгібують розмноження патогенної та умовно-патогенної флори, не впливають на корисні бактерії кишечника;
- антисекреторні – шляхом зниження продукції цАМФ в ентероцитах зменшують секрецію води та солей у кишечнику;
- антитоксичні – розщеплюють бактеріальні токсини завдяки синтезу протеази та фосфатази;
- ферментативні – сприяють підвищенню активності лактази, сахарази, мальтази;
- трофічний ефект – завдяки вивільненню поліамінів у тонкій кишці відбувається стимуляція травних ферментів, які сприяють розщепленню та всмоктуванню поживних речовин;

• опосередкований противірусний ефект, пов'язаний із синтезом поліамінів та антитіл у кишечнику;

• неспецифічний імуномодулюючий ефект – пробіотик сприяє підвищенню секреції IgA, зменшенню синтезу прозапальних цитокінів.

Згідно з офіційною інструкцією, препарат Нормагут може застосовуватися у дітей з 2 років, проте у деяких сучасних публікаціях описується досвід застосування пробіотика у недоношених немовлят (O. Serce, 2013). Він значно знижує рівень білірубіну в сироватці здорового новонародженого з неонатальною жовтяницею, не викликаючи жодних побічних реакцій (V. Suganthi, 2016).

Проведений метааналіз 21 рандомізованого контрольного дослідження (РКД) показав, що застосування пробіотика *S. boulardii* знижує ризик виникнення антибіотикасоцірованої діареї (ААД) у дітей та дорослих (H. Szajewska et al., 2015). Згідно з висновками мультицентрового РКД, пробіотик *S. boulardii* є одним з препаратів вибору для профілактики ААД у новонароджених та дітей раннього віку (C.M. Wan et al., 2017). Найновіший метааналіз щодо ефективності *S. boulardii* у веденні педіатричних пацієнтів з гострим ентероколітом (H. Szajewska et al., 2020) показав, що порівняно з плацебо чи відсутністю лікування пробіотик знижує тривалість діареї (n=3450; середня різниця -1,06 днів; 95% ДІ -1,32 до -0,79), скорочує час перебування в стаціонарі (n=999; середня різниця -0,85 днів; 95% ДІ -1,35 до -0,34).

Сьогодні сфера застосування пробіотиків набагато ширша, ніж раніше. Корекція мікрофлори кишечника у хворих з патологією жовчовивідної системи є патогенетично обґрунтованою та доречною. Згідно з настановами Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології та Європейського товариства дитячих інфекційних хвороб (ESPGHAN/ESPID, 2014), *S. boulardii* (Нормагут) та *Lactobacillus GG* належать до пробіотиків з позитивною рекомендацією.

Підготувала Ілона Цюпа



НОРМАГУТ

Saccharomyces boulardii

ESPGHAN / ESPID
 Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів / Європейське товариство із вивчення дитячих інфекційних захворювань¹ рекомендує у схемах для лікування гострого гастроентериту використання *Saccharomyces boulardii* (з регістрацією)²

- Доцільно разом з антибіотиками²
- Німецька якість



Нормагут Інста
Сахароміцети буларді



Нормагут
Сахароміцети буларді




Зіскануйте смартфоном та дізнайтеся актуальну ціну

¹ Evidence-Based Guidelines for Management of Gastroenteritis (JPGN 2014; 59(1): 132–152)
² Згідно з Інструкцією до медичного застосування препарату Нормагут Нормагут. Лікарський засіб. Виробник Ардейфарм ГмБХ, Лоерфелдстраше 20, 58313 Хердек, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина. РП UA/9221/01/01 від 04.04.2019
 Нормагут Інста. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО. Виробник «МЕГА ЛАЙФСАЙЕНСІЗ (Австралія) Пті Лтд», 60 Нешл Авеню, Пакенхам, Вікторія 3810, Австралія. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/28709 від 02.07.2015

✧ Анкета читача



Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Педіатрія»?

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 «Педіатрія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Педіатрія»

Прізвище, ім'я, по батькові:

Спеціальність, місце роботи:

Індекс:

місто:

село:

район: область:

вулиця: будинок:

корпус: квартира:

Телефон: дом.

роб.

моб.

E-mail:

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

Підпис: _____

