



№ 2 (80) 2026 р.  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37635



9786727235482

## Гастроентерологія

## Гепатологія

## Колопроктологія



Доктор медичних наук,  
професор  
**Тамара Христич**

Діагностика і терапія  
зовнішньосекреторної  
недостатності  
підшлункової залози  
при гострому  
та хронічному панкреатиті

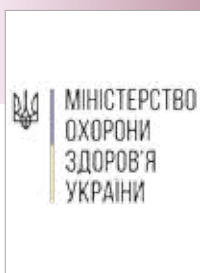
Читайте на сторінці **6**



### Міжнародні рекомендації

Клінічна настанова ВООЗ  
щодо застосування  
глюкагоноподібного  
пептиду-1  
для лікування ожиріння  
в дорослих

Читайте на сторінці **10**



### Стандарт медичної допомоги

Карциноми  
гепатобіліарного тракту

Читайте на сторінці **16**



### Охорона здоров'я

Вимоги до складу  
харчових продуктів  
для спеціальних  
медичних цілей

Читайте на сторінці **14**



9 786177 233298

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

\*Загальний наклад із 10.05.2022

# Мезим<sup>®</sup>

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ<sup>3</sup>

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози,  
що супроводжуються порушенням травлення.<sup>2</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування<sup>1</sup>

**Склад:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 10000/25000 ОД ЕФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000/22500 ОД ЕФ, мінімальну протеолітичну активність 500/1250 ОД ЕФ (відповідно). **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, м'яса свиней (алергія на свинину). 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.** Дозування визначають індивідуально залежно від ступеня порушення травлення та складу їжі. Не слід перевищувати щоденну дозу ферментів 15000 – 20000 ОД ліпази на кілограм маси тіла. Курс лікування – залежно від характеру та перебігу захворювання. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи великою кількістю рідини, бажано під час вживання їжі. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інш. Достатніх даних про застосування вагітними жінками немає. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

<sup>1</sup>Jain D, Ratur R, Jain V, Bansal P, Singh R. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. Biomater. 2011 Jul-Sep;1(1):57-65.

<sup>2</sup>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ<sup>®</sup> капсули 10000 / МЕЗИМ<sup>®</sup> капсули 25000 Р.П. № UA/6763/01/01 № UA/6763/01/02, дата останнього перегляду 11.08.2025.

<sup>3</sup>Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. JOP. 2019;20(5):121-125.

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. UA-Mez-27-2025-V1\_press. Затв. 02.10.2025.

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 88. Email: berlin-chemie@menarini.com.ua

Реклама



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Тематичний номер

Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер  
«Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, керівник наукової школи кафедри управління охороною здоров'я 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, член президії НАМН України, в.о. директора 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.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, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова»
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділу клінічної ендокринології 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 «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, в.о. директора ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, член президії НАМН України, в.о. директора Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології 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, почесний президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- М.Б. Щербиніна**, д. мед. н., професор

Засновник – Ігор Іванченко

Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Гастроентерологія.  
Гепатологія. Колопроктологія»

Видавець – ТОВ «Рекламна агенція  
«Медичні видання»

Ідентифікатор медіа R30-03346

Передплатний індекс 37635

ШЕФ-РЕДАКТОР Анна Хиць

Поштова адреса:

Офіс 23 в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.

E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакція ..... [a.khyts@health-ua.com](mailto:a.khyts@health-ua.com)

Відділ маркетингу ..... [chaplyzhenko@health-ua.com](mailto:chaplyzhenko@health-ua.com)

Відділ передплати

та розповсюдження ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Газету віддруковано: ТОВ «Бізнес-Логіка»  
провулок Матушак Юрія, буд. 4, м. Київ, 03124.  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №3693  
від 02.02.2010 р.

Підписано до друку: липень 2026 р.

Замовлення № 13919.

Наклад 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів.  
За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їхню відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

НОВИНИ МОЗ



Медичний канабіс і програма «Доступні ліки»: нові можливості для українських пацієнтів

В українській системі охорони здоров'я відбуваються важливі зміни, пов'язані із розширенням доступу пацієнтів до сучасної фармакотерапії. Зокрема, розпочався офіційний відпуск лікарських засобів на основі медичного канабісу, а також відбулося суттєве розширення державної програми реімбурсації «Доступні ліки».

Із першими випадками застосування медичного канабісу в Україні здійснюється перехід до реальної клінічної практики. Йдеться про пацієнтів із тяжким посттравматичним стресовим розладом, хронічним нейропатичним і фантомним болем, а також онкологічних хворих із вираженим больовим синдромом. Препарати відпускають лише за електронним рецептом, що забезпечує контроль обігу і простежуваність терапії.

Медичний канабіс не розглядають як терапію першої лінії. Згідно з нормативними документами Міністерства охорони здоров'я України, його застосування показано в разі недостатньої ефективності або поганої переносимості стандартних схем лікування. До затвердженого переліку показань належить хронічний і нейропатичний біль різного генезу, фармакорезистентні форми епілепсії, тяжкий посттравматичний стресовий розлад, нудота і блювання, індуковані хіміотерапією, а також окремі прояви розсіяного склерозу і хвороби Паркінсона.

У паліативній медицині та онкології комбінації тетрагідроканабінолу й канабідіолу можна використовувати як ад'ювантну терапію, що сприяє зменшенню потреби в опіоїдних анальгетиках і покращенню контролю симптомів. У психоневрологічній практиці канабіноїди розглядають як додатковий інструмент у пацієнтів із резистентними формами посттравматичного стресового розладу, коли традиційні схеми не забезпечують достатнього ефекту.

Паралельно уряд затвердив розширення програми «Доступні ліки», що набуло чинності з липня 2026 р. Завдяки збільшенню фінансування до 8,7 млрд гривень до програми внесено 51 міжнародне непатентоване найменування і нові дозування препаратів для лікування серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань.

Розширення реімбурсації синхронізовано із програмою «Скринінг здоров'я 40+» і впровадженням безоплатного планового стентування коронарних артерій. Після завершення формування реєстру торговельних назв лікарі зможуть призначати нові препарати за електронними рецептами, а пацієнти отримуватимуть їх безоплатно або із частковою доплатою

За матеріали <https://moz.gov.ua>



Міжнародна медична виставка  
**Public Health**

30.09-02.10 2026

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

На одному майданчику:



**LABEXPO**

Міжнародна спеціалізована виставка  
лабораторного обладнання та  
інноваційних технологій



International  
Dental  
Forum

Міжнародна виставка стоматологічного  
обладнання та матеріалів і серія  
науково-практичних та бізнес-заходів

Детальніше про виставку  
на сайті [publichealth.com.ua](http://publichealth.com.ua)

Безкоштовний квиток  
з промокодом:  
**ZU26**



Організатор виставки:

**PREMIER**

Тел.: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Вимоги до складу харчових продуктів

для спеціальних медичних цілей . . . . . 14-15

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Діагностика і терапія зовнішньосекреторної

недостатності підшлункової залози

при гострому та хронічному панкреатиті

Огляд Європейської настанови – 2024

Т.М. Христич, Е.О. Жигульова, Д.О. Гонцарюк . . . . . 6-8

Замісна терапія панкреатичними

ферментами при екзокринній недостатності

підшлункової залози: від контролю симптомів

до нутритивних результатів . . . . . 9

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Месалазин як терапія першої лінії

при виразковому коліті легкого

та середнього ступеня: аналіз

чинної німецької настанови . . . . . 5

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Клінічна настанова ВООЗ

щодо застосування

глюкагоноподібного пептиду-1

для лікування ожиріння в дорослих . . . . . 10-11

Карциноми гепатобіліарного тракту

Стандарт медичної допомоги . . . . . 16-20

АКТУАЛЬНО

Останні рекомендації AGA щодо рефрактерного закрепу: хірургічне втручання має бути зваженим рішенням

Хронічний закреп залишається поширеною клінічною проблемою, що вражає 8-12% дорослого населення, однак лише невелика частка пацієнтів (близько 5%) має справді рефрактерний перебіг – відсутність відповіді на стандартні медикаментозні та немедикаментозні підходи. В оновлених рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association, AGA), опублікованих у журналі Clinical Gastroenterology and Hepatology, наголошено на необхідності максимально виваженого підходу до хірургічного лікування таких пацієнтів.

Як засвідчує клінічний досвід, колектомія (видалення частини або всієї товстої кишки), яку часто розглядають як радикальне рішення у разі рефрактерного закрепу, не гарантує полегшення симптомів і пов'язана з високим ризиком ускладнень. Серед найчастіших наслідків – кишкова непрохідність, хронічний абдомінальний біль, метеоризм, рецидив стану та подальша потреба у проносних засобах. Саме тому експерти AGA наголошують: до оперативного втручання слід вдаватися лише після ретельної диференційної діагностики.

Особливу увагу в рекомендаціях приділено вилученню вторинних причин закрепу. Медикаментозні побічні ефекти, неврологічні захворювання, ендокринні порушення та розлади акту дефекації можуть імітувати рефрактерний перебіг і потребують цільового лікування. Перед тим як розглядати хірургію, пацієнт повинен пройти адекватні курси безрецептурних засобів, препаратів, схвалених регуляторними органами, а також немедикаментозні втручання, серед них поведінкова терапія і техніка біологічного зворотного зв'язку.

Ключовим етапом відбору є підтвердження уповільненого транзиту товстою кишкою та обов'язкове вилучення дисфункції тазового дна. Наявність супутньої дисмотильності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, нелікованих психічних розладів або домінування болю та здуття у клінічній картині асоціюється із незадовільними результатами оперативного лікування та розглядають як відносне протипоказання.

Експерти окремо наголошують на ролі психоемоційних чинників, які можуть суттєво впливати на сприйняття симптомів і післяопераційне відновлення. Передопераційне психологічне оцінювання у складних випадках здатне запобігти невиправданим втручанням. У ситуаціях діагностичної невизначеності тимчасова стома може використовуватися як прогностичний інструмент перед ухваленням рішення про остаточну операцію.

Отже, оновлені рекомендації AGA формують чіткий сигнал для клініцистів: рефрактерний закреп потребує індивідуалізованої та поетапної стратегії, а не автоматичного переходу до хірургії. Такий підхід здатен зменшити кількість необґрунтованих операцій, мінімізувати ускладнення і покращити довгострокові результати лікування пацієнтів із цією складною патологією.

Джерело: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(25\)00856-0/abstract](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(25)00856-0/abstract)

Чому синдром подразненого кишечника частіше виникає в жінок? Прихована роль естрогену, PYY та мікробних метаболітів

Синдром подразненого кишечника (СПК) значно частіше діагностують у жінок, однак донедавна цей факт залишався переважно епідеміологічним спостереженням без чіткого біологічного пояснення. Станом на 2025 р. СПК залишається одним із найпоширеніших розладів травної системи, що вражає від 5 до 11% населення світу, водночас 60-67% усіх хворих на синдром – жінки. Дослідження вчених Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (США), опубліковане у виданні Science, демонструє конкретний гормонально-клітинний механізм, який пояснює підвищену чутливість жіночого кишечника до болю та їжі.

Ключову роль у цьому процесі відіграє естроген. Науковці довели, що гормон активує раніше неописаний сигнальний каскад у дистальних відділах товстої кишки. На відміну від очікувань, естрогенові рецептори виявили не в ентерохромафінних клітинах, які безпосередньо передають больові сигнали, а в L-клітинах – ендокринних клітинах кишечника. Саме через дію цих структур запускається вторинна активація ноцицептивних шляхів, що супроводжується відчуттям болю.

Зв'язування естрогену з L-клітинами стимулює вивільнення пептиду YY (PYY), гормону, який раніше розглядали переважно як регулятор апетиту. PYY, зі свого боку, активує сусідні ентерохромафінні клітини, що призводить до секреції серотоніну та збудження аферентних больових волокон. У самок мишей блокада естрогену, PYY або серотоніну, а також оваріектомія суттєво зменшували вісцеральну гіперчутливість, що має прямі клінічні паралелі із СПК у жінок.

Також встановлено, що естроген підвищує експресію рецептора Olfr78 – сенсора коротколанцюгових жирних кислот, які утворюються під час бактеріальної ферментації їжі. Це робить L-клітини надчутливими до метаболітів FODMAP-вуглеводів, посилюючи секрецію PYY та больову відповідь. Отже, гормональний вплив реалізується за принципом подвійного удару: зростає базова чутливість кишечника і його реактивність до дієтичних факторів.

FODMAP-дієта – це план харчування для полегшення симптомів синдрому подразненого кишечника, що обмежує групу вуглеводів (FODMAPs: fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – ферментовані оліго-, ди-, моносахариди та поліоли), що легко ферментуються бактеріями, спричиняючи здуття та біль. Дієта має три фази: обмеження, повторне введення (ідентифікація тригерів) і персоналізація, що допомагає визначити індивідуальні тригери (фруктоза, лактоза, фруктани, галактани, поліоли) без тривалого ризику для мікрофлори кишечника.

Завдяки здобути даним отримано патофізіологічне пояснення ефективності дієти з низьким вмістом FODMAP і циклічних коливань симптомів СПК протягом менструально-го циклу. Водночас вони відкривають перспективи таргетної терапії – від блокади сигналів PYY до модуляції рецепторів Olfr78, що потенційно може зменшити больовий синдром без суворих харчових обмежень. Для клінічної практики це крок до персоналізованого підходу в лікуванні функціональних розладів кишечника з урахуванням статі та гормональних особливостей.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adz1398>



# МЕСАКОЛ



**Протизапальний засіб,  
що застосовується  
при захворюваннях кишечника\***

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕСАКОЛ (MESACOL)\*.

**Склад:** діюча речовина: mesalazine; 1 таблетка містить месаламіну (месалазину) 400 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02. **Клінічні характеристики. Показання.** Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, підтримуюче лікування у стадії ремісії. Хвороба Крона. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. **Виразковий коліт.** При лікуванні захворювання у фазі загострення доза підбирається індивідуально та становить до 4 г месалазину на добу, розподілена на кілька прийомів. **Побічні реакції.** Небажані ефекти класифіковані за частотою проявів: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), поодинокі випадки. З боку системи кровотворення та лімфатичної системи. Нечасто: еозинофілія. **Упаковка.** По 10 таблеток у стріпі. По 1 або 3, або 5 стріпів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Сурвей № 214, Ділянка № 20, Гавт. Індл. Ерія, Фаза II, Піпарія, Сільвасса — 396230, У.Т. Дадра і Нагар Хавелі, Індія.

Не є рекламою. Дана інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях і симпозиумах на медичну тематику. Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Р.П. № UA/11631/01/01

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати по тел. в Україні: +380672400971 // +380443717721 (вартість хвилини дзвінка відповідно до тарифів Вашого оператора); Irina.Tanasova@sunpharma.com.

\*Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

**ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).**  
**м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21**



# Месалазин як терапія першої лінії при виразковому коліті легкого та середнього ступеня: аналіз чинної німецької настанови

У журналі *Zeitschrift fur Gastroenterologie* у 2025 р. опубліковано огляд E. Schnoy та співавторів, де узагальнено положення чинної настанови Німецького товариства лікування захворювань органів травлення та обміну речовин (DGVS) щодо застосування месалазину при виразковому коліті (ВК). Попри розширення арсеналу біологічної терапії та малих молекул, месалазин залишається препаратом першої лінії для індукції та підтримання ремісії в усіх основних міжнародних настановах завдяки поєднанню ефективності та профілю безпеки, зіставного з плацебо. Автори документа детально розглядають вибір шляху введення месалазину, залежність ефекту від дозування, принципи оптимізації терапії і своєчасну оцінку відповіді у визначені терміни. Висвітлено тривалість індукційної та підтримувальної терапії, її потенційну роль у профілактиці колоректального раку, показання до ескалації та питання продовження терапії месалазином після переходу на біологічні препарати. Наголошено на клінічно значущих відмінностях препаратів за механізмом вивільнення, що зумовлює їх невластивість.

Виразковий коліт — хронічне запальне захворювання кишечника з безперервним ураженням слизової оболонки від прямої кишки на різну довжину товстої; для його перебігу властиве чергування спонтанних загострень, медикаментозно індукованої ремісії та хронічної активності різного ступеня [1-3]. Кров'яниста діарея, імперативні позиви, нетримання калу, абдомінальний біль і психологічний дистрес суттєво знижують якість життя [3, 4]. Навіть у періоди клінічної ремісії запалення може зберігатися, спричиняючи стійкі позиви, симптоматику на кшталт синдрому подразненого кишечника, постзапальні ускладнення, серед них неоплазію та позакишкові прояви, що трапляються приблизно у третини хворих [5]. У 2023 р. у світі налічували 5-7 мільйонів осіб із ВК [6-8], зокрема у Німеччині його поширеність перевищує 0,5% [11]. Понад 85% випадків мають легкий перебіг або середньої тяжкості [22], і саме для цієї когорти всі провідні настанови — Європейської організації з вивчення хвороби Крона та колітів (ECCO) [16], DGVS [18], Американської колегії гастроентерологів (ACG) [14], Британського товариства гастроентерологів (BSG) [19] — одноставно рекомендують месалазин як лікування першої лінії.

## Незмінна роль месалазину як терапії першої лінії

Ведення пацієнтів із ВК легкого та середнього ступеня спирається на покроковий підхід. В його основі — месалазин (рисунок), пероральний і ректальний, у моно- та комбінованому режимі; далі кортикостероїди з низькою біодоступністю або вивільненням у товстій кишці, системні стероїди, імуносупресанти, біологічні препарати й малі молекули. Верхівкою цієї піраміди є хірургія [16, 18, 23, 24]. Поява біологічної терапії спричинила дискусію про стратегію top-down заради швидшої ремісії [16], проте месалазин індуктує клінічну ремісію вже за два тижні з подальшою тривалою клінічною, ендоскопічною та гістологічною ремісією, а доказів користі раннього призначення чи ескалації новітніми засобами при ВК легкого та середнього ступеня значно менше [25]. Профіль безпеки месалазину зіставний із плацебо [16, 23, 24], тоді як біологічна терапія та малі молекули становлять небезпеку інфекцій, інфузійних реакцій і реакцій гіперчутливості, дещо вищий ризик окремих злоякісних новоутворень, а інгібітори JAK — тромбозів, підвищення печінкових ферментів і холестерину [26-30]. Тому месалазин залишається препаратом вибору першої лінії для індукції та підтримання ремісії в усіх основних настановах [14-16, 18, 21].

Ефект месалазину залежить від дозування. Метааналіз Nguyen N. et al. (2018) показав, що 2-3 г/добу зазвичай достатньо у разі легкого ВК, тоді як при ВК середньої тяжкості доцільніші вищі дози [35]. Мережевий метааналіз Barberio B. et al. (2021) за участі 11 733 пацієнтів продемонстрував

значущу перевагу перорального месалазину  $\geq 3,3$  г/добу щодо стійкої індукції ремісії [36]. Серед 20 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із високодозовим месалазином у дев'яти використовували 4,8 г/добу, в одному — 4,5 г/добу, в шести — 4 г/добу, в чотирьох — 3,6 г/добу [36]. Побічні ефекти не залежать від дозування [37, 38] і зіставні з плацебо [26, 38-40].

Швидка клінічна відповідь є безпосередньою терапевтичною ціллю, що засвідчують результати дослідження STRIDE-II [41]: терапію змінюють за відсутності суттєвого поліпшення приблизно через чотири тижні або за повної відсутності поліпшення — через два тижні застосування месалазину. У разі використання доз 4 або 4,8 г/добу майже половина пацієнтів досягає зникнення симптомів за два тижні [42], а до третини — клінічної ремісії за той самий період [43]. Ознаки відповіді — зменшення частоти випорожнень, кровотечі та абдомінального болю [41]. Оптимізація дозування передбачає максимізацію пероральної дози, поєднання з ректальною формою та простий одноразовий режим [23], що запобігає прогресуванню, ескалації захворювання, виникненню побічних ефектів і зайвим витратам [28, 44]. Дослідження OPTIMISE підтвердило цінність орієнтації на вимірювані цілі, як-от загоєння слизової оболонки, за фекальним кальпротектином і симптомами (PRO-2) [45]. Згідно з результатами нідерландського неінтервенційного дослідження, індукція понад 6 місяців асоціюється зі значно нижчим ризиком рецидиву, особливо у разі використання доз  $\geq 4$  г/добу [46], що підтверджує більш ранні дані про щонайменше тримісячну тривалість лікування [47]. Після досягнення ремісії вищу дозу месалазину зберігають принаймні до ендоскопічної ремісії чи повного глибокого загоєння [41], після чого переходять на підтримувальну дозу  $\geq 2$  г/добу; подальшої деескалації настанова не рекомендує.

## Ескалація індукційної терапії

У разі неефективності першої лінії при лівобічному або поширеному ВК, а також тяжкій формі вже на момент діагностики рекомендовано системну стероїдну терапію 0,5-1 мг/кг маси тіла/добу в преднізолонівому еквіваленті. При лівобічному коліті легкого та середнього ступеня у хворих, які не відповіли на месалазин або не переносять його, рекомендованим варіантом є будесонід 9 мг/добу (3.10b) [18]: виражений метаболізм під час першого проходження через печінку знижує його системну доступність і мінімізує загальні побічні ефекти [48, 49], тому його доцільно розглядати перед системними стероїдами, а за умови недостатньої відповіді впродовж 2-4 тижнів — переходити на них. Стероїди призначають, якщо симптоми погіршуються під час лікування або кровотеча триває понад два тижні [18]. Багатоцентрове проспективне когортне дослідження реальної практики в Європі та Канаді [50] показало, що додавання будесоніду до оптимізованої терапії месалазином переважає його монотерапію: первинної кінцевої точки клінічної користі (поліпшення на  $\geq 3$  бали за клінічною субшкалою UCDAI) досягло  $\geq 60\%$  пацієнтів проти 33%; подібні результати отримано для клінічної ремісії (UCDAI  $\leq 1$ ) та зникнення симптомів. Кількість хворих, яким будесонід додавали щонайменше через 14 днів після оптимізації месалазину, була вищою [50].

## Підтримання ремісії

Месалазин рекомендовано усім, хто відповів на індукцію месалазином або стероїдами. Йому віддають перевагу перед сульфасалазином через кращий профіль безпеки; кортикостероїди для підтримання ремісії не застосовують. Дозування: перорально щонайменше 2 г/добу, ректально

як монотерапія — щонайменше 1 г/добу, у разі комбінованої терапії пероральна доза — 1,6-3 г/добу плюс 1-4 г ректально-го месалазину двічі на тиждень, із перевагою одноразового добового приймання. Штам *E. coli* Nissle 1917 визнано потенційною альтернативою 5-аміносаліцилатам, проте на практиці частіше застосовують месалазин — через ширшу доказову базу та потенційний ефект у профілактиці раку [18].

Систематичний пошук досліджень на користь продовження терапії месалазином після ескалації дав 740 результатів; після скринінгу відібрано 18 записів, долучено 12 праць. РКД, спеціально спланованих для цього питання, не знайдено; докази, отримані з ретроспективних аналізів, популяційних когорт і реальної практики, не показали послідовної короткострокової користі, але й не виявили ризику шкоди, а достатньої доказової бази для оцінювання віддалених наслідків не мало жодне дослідження. Рішення про продовження терапії слід ухвалювати на підставі індивідуальних потреб пацієнта, анамнезу, попередньої відповіді на месалазин і потенційного хемопротективного ефекту.

Підтримувальна терапія має тривати щонайменше два роки, більший термін пропонують з огляду на потенційну профілактику колоректального раку. Дворічний мінімум ґрунтується на результатах контрольованого дослідження, у якому пацієнти в ремісії тривалістю один-два роки, що продовжували терапію месалазином ще 12 місяців, мали нижчу частоту рецидивів, ніж на плацебо; у хворих із ремісією понад два роки ефекту не спостерігали, проте статистичні обмеження та низька доза месалазину (1,2 г/добу) не є підставою для остаточних висновків [18]. Докази щодо онкопрофілактики слабкі, однак, зважаючи на відмінний профіль безпеки тривалого застосування месалазину, автори настанови схильні запропонувати таке лікування: хронічне запалення є головним чинником ризику колоректального раку при ВК, і тривала терапія месалазином асоціюється зі зниженням цього ризику [54, 55], ймовірно, через індукцію апоптозу та зниження проліферації або модуляцію канцерогенної мікробіоти й утворення біоплівок [56-58]. Ефект поширюється на всіх пацієнтів із ВК [59, 60, 61], окрім хворих із ізольованим проктитом [59, 60, 62-72].

## Огляд препаратів месалазину та їхні відмінності

Незалежно від шляху введення месалазин доставляє активний протизапальний компонент безпосередньо у вогнище запалення в товстій кишці. Системне всмоктування низьке за будь-якої форми препарату, тому він діє переважно місцево, що зумовлює незначну кількість побічних ефектів і відмінну переносимість [16, 18, 73]. Точний механізм дії препарату невідомий; ймовірно, месалазин пригнічує ферменти, залучені до утворення простагландинів і лейкотрієнів [74]. Побічні ефекти легкі — головний біль, нудота, абдомінальний біль; серйозні — рідкісні: панкреатит і нефрит; вищі дози ризику не підвищують [38]. Показане рутинне лабораторне обстеження (креатинін, сечовина, АСТ, АЛТ, ліпаза, загальний аналіз сечі) щонайменше раз на рік навіть за безсимптомного перебігу.

У настанові зазначено про зіставну ефективність препаратів [18], хоча прямих порівняльних РКД не проводили. Відмінності стосуються профілів вивільнення, зумовлених рН-залежністю, механізмами пролонгації та кишковими чинниками, а також допоміжних речовин.

## Висновок

Попри появу біологічної терапії та малих молекул, в усіх основних настановах месалазин залишається препаратом першої лінії при ВК легкого та середнього ступеня; ці пацієнти становлять приблизно 85% усіх випадків. Завдяки поєднанню ефективності та безпеки месалазин є оптимальним вибором для швидкої індукції клінічної ремісії з подальшою тривалою безстероїдною клінічною, ендоскопічною й гістологічною ремісією, а оптимізація дозування та форм випуску покращує ефект лікування і мінімізує ризик рецидиву.

За матеріалами Schnoy E., Dignass A., Gaskins M. et al. (2025) From guidelines to evidence-based practice — A German perspective on mesalazine as first-line therapy for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Z Gastroenterol.* 2025 Oct;63(10):1053-1067. doi: 10.1055/a-2596-8934.

Підготував Максим Голуб

①

3



Рисунок. Піраміда лікування ВК

Т.М. Христич, д-р мед. наук, професор, Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка; Е.О. Жигульова, канд. біол. наук, завідувач кафедри фізичної реабілітації та медико-біологічних основ фізичного виховання, Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка; Д.О. Гонцарюк, канд. мед. наук, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

# Діагностика і терапія зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при гострому та хронічному панкреатиті

Огляд Європейської настанови – 2024

Значна кількість випадків гострого панкреатиту (ГП) зумовлює детальне вивчення поширеності, етіології, механізмів розвитку (крім алкогольного та гепатобіліарного генезу), з'ясування причин виникнення хронічного панкреатиту (ХП). Поряд із аналізом ефективності хірургічного та консервативного лікування оцінюють значення реабілітаційних заходів та ведення пацієнтів у післяопераційному періоді. Актуальним є вивчення розвитку зовнішньосекреторної недостатності (ЗН) і при ГП, і ХП, оскільки кожен рецидив або загострення захворювання посилює процес фіброзу, через що розвивається екзо- й ендокринна недостатність. А це призводить до ускладнень і погіршення якості життя (ЯЖ), що мають не тільки локальний, а й системний характер. Вирішення цих питань турбує клініцистів, зокрема на рівні первинної ланки спостереження. Сучасний погляд і загальні положення щодо визначення первинної та вторинної ЗН підшлункової залози (ПЗ), її патогенезу, діагностики та лікування при ГП, ХП та раку ПЗ викладено в Європейській настанові з діагностики та терапії ЗНПЗ. Ці рекомендації мають важливе значення для практичної діяльності медичних працівників.

У розробленні цього документа взяла участь ціла низка наукових організацій — Об'єднана європейська гастроентерологічна асоціація (UEG), Європейський клуб панкреатологів (EPC), Європейське товариство хірургії органів травлення (EDS), Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN), Європейське товариство онкології органів травлення (ESDO) та Європейське товариство первинної гастроентерологічної допомоги (ESCPG).

У положенні 5.1 розділу 5 зазначено про **значну поширеність ЗНПЗ при алкогольному ГП**. Це може бути пов'язано з попереднім ураженням ПЗ, спричиненим вживанням алкоголю [1]. При некротичному ГП поширеність ЗНПЗ вища, ніж при інтерстиціальному (18,9-24% проти 24,8-47,0%). У хворих, яким робили некректомію, фіксують вищу поширеність ЗНПЗ після ГП (відносний ризик (ВР) 1,62; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-3,44). Легкі випадки ГП пов'язані з нижчою поширеністю ЗНПЗ (від 19,4 до 22,7%). На думку експертів, з огляду на обмежену чутливість аналізу на фекальну еластазу (ФЕ-1), у разі легкого та помірного зниження секретії ПЗ істинна частота ЗНПЗ після ГП може бути недооцінена [2] (*рівень доказовості: 4; рівень згоди: 98,44%*).

Для клініцистів становить інтерес питання про специфічний патогенез ЗНПЗ у пацієнтів із ГП. Патогенез ЗНПЗ у таких пацієнтів остаточно не вивчений, але втрата ацинарної тканини залози внаслідок некрозу, а також стеноз або дефект стінки панкреатичної протоки з витіканням через неї секрету можуть бути пов'язані з розвитком ЗНПЗ (*рівень доказовості: 5; рівень згоди: 96,92%*). У коментарі наголошено, що розвиток ЗНПЗ після ГП виникає внаслідок втрати тканини екзокринної частини ПЗ через запалення, некроз, хірургічне втручання або тривале вживання алкоголю [3, 4] та інвазивні методи лікування, такі як некроеквестректомія. Крім того, ЗНПЗ частіше виявляють, коли головна панкреатична протока не візуалізується або лише частково візуалізується [6]. Тобто ускладнення, пов'язані з протоками, такі як стриктури або дефект стінки панкреатичної протоки з витіканням через неї секрету, перешкоджають нормальному відтоку панкреатичного соку і спричиняють виникнення ЗНПЗ поряд із загостренням або атакою на паренхіму залози протелітичних ферментів ПЗ.

Діагностика ГП не є простою, особливо у разі супутніх захворювань жовчного міхура і жовчовивідних шляхів (надто за наявності ЗНПЗ), тому це питання також опрацьовують експерти. Вони пропонують під час діагностики ЗНПЗ у пацієнтів після ГП дотримуватися загальних рекомендацій (положення 5.3). У документі уточнено, що секретцію ПЗ можна оцінити за допомогою прямих інвазивних методів, які дають змогу виміряти стимульовану секретцію ПЗ в дуоденальному вмісті, або неінвазивних методів, що кількісно визначають панкреатичні ферменти в калі. **Непрямі неінвазивні методи можна використати для оцінювання впливу нестачі панкреатичних ферментів на травлення** (*рівень доказовості: 3; рівень згоди: 98,51%*). У коментарі зазначено, що секретцію ПЗ можна точно оцінити за допомогою кількісного визначення бікарбонатів і ферментів у дуоденальному вмісті після внутрішньовенного введення секретину і холецистокініну. Вміст дванадцятипалої кишки можна отримати за допомогою назодуоденального зонда або ендоскопа [7, 8]. Такий метод дослідження є інвазивним, громіздким, його рідко використовують у клінічній практиці. Дослідження травлення, зокрема кількісне визначення коефіцієнта абсорбції жиру (coefficient of fat absorption — CFA) після 72-годинного збору калу та дихальний тест із використанням <sup>13</sup>C — змішаних тригліцеридів (<sup>13</sup>CMTG), використовують для оцінювання травної функції ПЗ. Але хибно позитивні результати можуть спостерігатися в пацієнтів

з іншими причинами мальдигестії та мальабсорбції жирів [10, 11], що потребує уточнення. Альтернативним способом кількісного визначення секретії ПЗ є вимірювання ФЕ-1. Цей метод часто використовують у клінічній практиці, але його точність для діагностики ЗНПЗ є малою, переважно через низьку специфічність [10]. Однак у клінічній практиці його широко використовують як неінвазивний і зручний для пацієнтів. Відтак, для вибору правильної тактики лікування необхідний комплексний підхід з урахуванням етіологічних, клінічних і додаткових даних.

Важливо **всіх пацієнтів обстежити на наявність ЗНПЗ після епізоду ГП**, особливо осіб із тяжким перебігом захворювання, панкреонекрозом або алкогольною етіологією захворювання. Навіть якщо раніше показники були нормальними, скринінг на ЗНПЗ рекомендовано повторити за наявності симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ (*рівень доказовості: 5; рівень згоди: 87,50%*). Така рекомендація ґрунтується на тому, що у 62% пацієнтів під час госпіталізації через ГП встановлено ЗНПЗ, а приблизно у третини хворих (до 35%) ЗНПЗ зберігається під час подальшого спостереження (наприклад, через п'ять років), причому найзначніше зниження відбувається впродовж першого року [12]. Ці дані підтверджують необхідність скринінгу на ЗНПЗ у пацієнтів після ГП, особливо з тяжким некротичним ускладненням. Отже, якщо ЗНПЗ розвивається, для її усунення потрібні місяці або навіть роки. Але дискусійним і невизначеним досі залишається питання, чи є ураження ПЗ за таких обставин тимчасовим або постійним. Тобто воно потребує подальшого вивчення.

Зважаючи на ранні та відкладені (пізні) ускладнення ГП, для лікарів первинної ланки важливо проводити динамічне спостереження за станом ЗНПЗ у таких групах хворих. **Для повторного оцінювання ЗНПЗ експерти рекомендують проводити повторне обстеження з інтервалом у три місяці після виписки з лікарні**. Згідно із загальною рекомендацією Європейської настанови, у пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ГП клінічні симптоми, харчовий статус, неінвазивний метод виявлення ЗНПЗ (наприклад, визначення ФЕ-1) і прихильність до замісної ферментної терапії (ЗФТ) можна оцінювати через 3, 6 і 12 місяців після виписки зі стаціонару, а у разі персистувальної ЗНПЗ — через кожні 6-12 місяців. Експерти наголошують, що не повідомлялося про жодне проспективне рандомізоване випробування, у якому було б доведено користь індивідуалізованого моніторингу пацієнтів із ЗНПЗ після перенесеного епізоду ГП. Тому вони дійшли висновку, що, **оскільки функція ПЗ може відновитися в перші кілька місяців після ГП, оцінювання стану ЗНПЗ можна проводити наприкінці гострого епізоду, а потім через 3, 6 і 12 місяців** (*рівень доказовості: 5; рівень згоди: 92,07%*).

Експерти розглянули й уточнили деякі деталі [12]. Так, наприклад, якщо за результатами обстеження встановлено відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ, подальших обстежень можна не проводити. Якщо ознаки ЗНПЗ зберігаються, моніторинг слід продовжувати з інтервалом у 6-12 місяців. Він включає оцінювання клінічних симптомів, вимірювання концентрації ФЕ-1, оцінювання прихильності до ЗФТ та нутритивного статусу [13].

Існує ймовірність, що **ЗНПЗ може впливати на функціональне відновлення, тривалість перебування в стаціонарі та ЯЖ у ранній період після ГП** (положення 5.8). Рекомендація заснована на результатах подвійного сліпого, рандомізованого клінічного дослідження (РКД), проведеного за участі пацієнтів з аномально низьким рівнем ФЕ-1 на ранній стадії ГП. У хворих, які застосовували ЗФТ, зберігалася тенденція до швидшого одужання з меншою кількістю днів перебування в лікарні, меншою втратою маси тіла і підвищенням ЯЖ, ніж у тих, що приймали плацебо [14]. Тому експерти вважають, що на позитивний перебіг ГП із ЗНПЗ впливає раннє призначення ЗФТ, але зазначають про брак переконливіших



Т.М. Христич



Е.О. Жигульова



Д.О. Гонцарюк

доказів (*якість доказів: помірна; рекомендація: слабка; клас: 2B; рівень згоди: 92,31%*).

За даними багатьох досліджень, майже в 1/3 випадків встановлено розвиток ЗНПЗ після ГП (особливо рецидивного) та згодом формування ХП також із ЗНПЗ. Найчастіше до симптомів, які засвідчують ЗНПЗ, належить стеаторея, об'ємні випорожнення з неприємним запахом, діарея, метеоризм, флатуленція, дискомфорт у животі та втрата маси тіла. У клінічних дослідженнях у пацієнтів із підтвердженою ЗНПЗ (внаслідок різних захворювань ПЗ) частота симптомів вираженої стеатореї коливається від 15 до 70%, а флатуленції — від 55 до 100% [15]. Тобто, як зазначають експерти, у разі вираженої стеатореї діагноз ЗНПЗ можна встановити, якщо про неї відомо або вона клінічно наявна у пацієнтів із захворюванням ПЗ чи зумовлена попередньою операцією на ПЗ [16].

У процесі реабілітації (відновлення) не варто відкладати діагностику ЗНПЗ (положення 5.5.1). У разі наявності ЗНПЗ рекомендовано (положення 5.5.2) **скринінг на ЗНПЗ для повторного оцінювання потреби в продовженні ЗФТ** (*рівень доказовості: 5; рівень згоди: 90,32%*). Отже, для повторного оцінювання наявності ЗНПЗ і можливого припинення ЗФТ рекомендовано повторне обстеження з інтервалом у три місяці після виписки з лікарні. Пацієнтам, які залишаються на ЗФТ, необхідно проводити моніторинг через 6 і 12 місяців [19].

Згідно з новою дефініцією ЗНПЗ, а також зважаючи на низьку специфічність симптомів, для діагностування ЗНПЗ **рекомендовано ретельно розглянути можливість проведення оцінювання нутритивного статусу і функціональних досліджень ПЗ** (положення 2.4.1). Воно може допомогти в діагностиці ЗНПЗ, виявити наявність дефіциту поживних речовин у осіб із захворюваннями ПЗ або після хірургічного втручання (*рівень доказовості: 3; рівень згоди: 97,01%*, положення 2.4.2). Нутритивний статус пацієнтів із ЗНПЗ визначають насамперед за допомогою антропометричних параметрів. У разі підозри на неповноцінність нутритивного статусу слід оцінити показники крові, що свідчать про неї (*рівень доказовості: 3; рівень згоди: 95,53%*). Експерти наголошують, що на сьогодні немає відповідного еталонного методу використання нутритивних маркерів для діагностики ЗНПЗ. Однак вже на першому етапі медичного спостереження слід виміряти масу тіла для з'ясування ступеня її втрати, вирахувати її індекс, визначати стан безжирової та м'язової маси. Вважають, що кориснішими є динамічні вимірювання. Визначення сироваткових рівнів жиророзчинних вітамінів, мікроелементів (такі як магній, селен і цинк) та білків плазми крові (серед них ретинолзв'язувального білка, альбуміну і преальбуміну) може мати діагностичну цінність при ЗНПЗ

[18]. Однак через обмеженість доказової бази неможливо надати чіткі рекомендації (*зауваження експертів*).

Як відомо, **первинна ЗНПЗ розвивається не тільки внаслідок ГП, але і при ХП та раку ПЗ**. Вивчення етіології, патогенезу, клініки, ефективності лікування, профілактики і відновлення важливе для прогнозу перебігу захворювань, ЯЖ пацієнтів при ХП. Через неспецифічний характер симптомів у пацієнтів із недіагностованим захворюванням ПЗ чи ЗНПЗ, відсутність анамнестичних даних про панкреатит або перенесену операцію на ПЗ діагностика ЗНПЗ може бути складною. Труднощі полягають у диференційній діагностиці функціональної реакції зовнішньої секреції ПЗ (що експерти пропонують називати зовнішньосекреторною дисфункцією; колись М.М. Губергріц трактував це як «диспанкреатизм, що спостерігається при досить ранніх ураженнях підшлункової залози» [19]). Отже, цю тезу необхідно враховувати під час діагностики ЗНПЗ не тільки у клінічній практиці, а і в подальших клінічних дослідженнях. Тим більше що дисфункціональні прояви можуть фіксуватися при реактивному панкреатиті у загостренні захворювань органів гастроудоденальної зони. Водночас значення у диференційній діагностиці може мати і такий діагноз, як **ранній панкреатит**.

Вважають, що **ранній панкреатит — це період між гострим/гострим рецидивним панкреатитом і визначенням ХП. Цей стан може мати зворотний перебіг**. У 2018 р. був опублікований Міжнародний консенсус щодо раннього панкреатиту [19]. У ньому зазначено, що ранній панкреатит вказує на початкову стадію визначеного панкреатиту (*оцінка якості рекомендації низька; рекомендація умовна, згода умовна*). Тобто ці питання ще потрібно вивчати. Однак у консенсусі представлені критерії діагностики такого панкреатиту, які відповідають модифікованим критеріям Японського товариства панкреатологів [20]. У Міжнародному консенсусі щодо раннього панкреатиту представлені клінічні/функціональні критерії та критерії візуалізації. До клінічних критеріїв зараховано рецидивні атаки панкреатичного болю, підвищення показників ферментів у крові та сечі, зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ, в анамнезі є вказівка на вживання алкоголю понад 80 г/добу. Провідна роль у діагностиці раннього панкреатиту належить ендоскопічній сонографії. Критерії поділені на дві групи. Група А містить часточкову будову із/без сітчастого малюнка, гіперехогенні вогнища без акустичної тіні, кістозні утворення, розширення бокових проток, гіперехогенність стінок головної протоки ПЗ. Діагностичного значення набувають онаки перших чотирьох критеріїв. До критеріїв В зараховано нерівномірне розширення понад трьох гілок головної протоки за результатами ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. **Отже, (поки що гіпотетично) ми маємо перехідну стадію перебігу від ГП до ХП**.

Необхідно зазначити, що на сьогодні медична наука і практика досягнули прогресу у вивченні патогенезу ХП, кращого розуміння генетичної основи розвитку і прогресування, особливо ролі панкреатичних зірчастих клітин у розвитку фіброзу ПЗ, а також у підвищенні ефективності ЗФТ при ЗНПЗ [23, 24]. Стосовно генетичних механізмів встановлено роль мутації гену катіонічного трипсिनогену, гену інгібітора Казала І типу ((SPINK1, інакше панкреатичний секреторний інгібітор трипсину (PSTI)) [25], гену хімотрипсину (CTRC), трансмембранного гену кистозного фіброзу (CFTR). Ці механізми сприяють активації ферментів у ПЗ. Так, наприклад, CTRC, SPINK1 впливають на трипсин-залежний механізм. PRSS1, CPA1 можуть сприяти виникненню стресу на тканинному рівні (в ендоплазматичному ретикулумі) і впливати на активацію ферментів ПЗ, сприяти розвитку хронічного системного низькоінтенсивного запалення, фіброзу паренхіми ПЗ (саме фіброзу належить основна роль у прогресуванні захворювання).

**Фіброгенез** — це розвиток або новоутворення фіброзної тканини. Цей процес у здоровій ПЗ контролює та регулює баланс обміну (синтез — деградація) в ендоплазматичному ретикулумі (позаклітинному матриксі). Водночас підтримується нормальна структура залози. Однак під час нефізіологічних змін порушується баланс між розвитком і руйнуванням фіброзної тканини, виникає надлишкове накопичення білків позаклітинного матриксу в органі. Так починається патологічний шлях фіброзування ПЗ (припускають, що подібні процеси відбуваються при ранньому панкреатиті і впливають на формування ЗНПЗ).

У патогенезі фібротичних процесів у ПЗ панкреатичні зірчасті клітини вважають ключовими. Це резидентні клітини ПЗ, що розташовуються біля базолатеральної частини ациноцитів, кровоносних судин і малих проток ПЗ. А також не лише у самих острівцях Лангерганса, але й навкруги їх [27]. Слід додати, що ці клітини мають значення не тільки у патологічному процесі фіброзування, а також беруть участь у регенерації/відновленні ПЗ після ГП [28].

Роль клітин у патологічному процесі в ПЗ вивчена при ГП, ХП та раку ПЗ. Під час пошкодження ПЗ панкреатичні зірчасті клітини активуються, переходять зі стану спокою у міофібробластоподібний фенотип. Він характеризується втратою крапель, де наявний вітамін А. Крім того, ці клітини активують маркер альфа-актину гладких

м'язів і володіють підвищеною міграцією, проліферацією і синтезом білків позаклітинного матриксу [24].

Отже, завдяки розвитку процесів фіброзу майже у 30% випадків при ГП (особливо рецидивному) або у післяопераційному періоді необхідно контролювати стан екзокринної функції ПЗ для попередження негативних наслідків. Згідно з Європейською настановою з діагностики та терапії ЗНПЗ, саме стану ЗН слід приділяти увагу під час ведення пацієнтів із ХП (гіпотетично слід починати з раннього панкреатиту).

У настанові з'явилася відповідна **дефініція ЗНПЗ**: це зниження екзокринної секреції ПЗ та/або внутрішньопросвітної активності ферментів ПЗ нижче за рівень, що забезпечує нормальне перетравлення поживних речовин. ЗНПЗ асоціюється з мальабсорбцією таких речовин і може призвести до кишкових симптомів та/або дефіциту поживних речовин. На думку експертів, основним фактором, який визначає ЗНПЗ, є неспроможність екзокринної частини ПЗ доставити необхідну кількість ферментів у просвіт кишечника для нормально-го перетравлення поживних речовин [28]. Тобто наголошено, що **в розвитку ЗНПЗ, клінічному оцінюванні її тяжкості необхідно враховувати і стан асоціації з мальдигестією і мальабсорбцією**. У зв'язку з цим важливо звертати увагу на диференційно-діагностичні ознаки порушення рівня асиміляції поживних речовин. Так, при діарей пристінкове перетравлення може не страждати. Частіше це стосується всмоктування. Про це свідчить якісне порушення трофіки. Слід зазначити, що за такої умови розвивається ентеральна ексудация білків (виникають гіпопротеїнемічні набряки), зниження рівня заліза в сироватці крові, вмісту фолиєвої кислоти, вітаміну В12. До того ж виникає гіпохолестеринемія, знижується синтез не тільки ферментів ПЗ, а й тонкої кишки. Кашкоподібний характер калу свідчить про лімфатичну обструкцію. **Її характерною ознакою, крім діарей та стеатореї, є ентеральна ексудация білка (що часто резистентна до терапії), виражена гіпохолестеринемія та ознаки лімфостазу, лімфоектазії** (під час дослідження гістологічної картини слизової тонкої кишки). На порушення пристінкового, мембранного травлення та лімфатичну обструкцію можуть вказувати поліфекалія, стеаторея.

Для клініцистів важливими є рекомендації щодо **ведення пацієнтів із ЗНПЗ при ХП**. У Європейській настанові з діагностики та терапії ЗНПЗ експерти дають поради з ведення таких пацієнтів. Вони пропонують параметри довгострокового подальшого спостереження за пацієнтами із ЗНПЗ та ХП (згідно з настановами, ухваленими у Великій Британії, ESPEN, DGVS та UEG). Зазначено, що такі нутритивні/функціональні показники, як окружність м'язів в середній частині плеча, кількісне визначення м'язової маси (біоімпульсний метод, КТ) необхідно призначати щонайменше раз на рік, як і двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію кісткової тканини та складу тіла. Під час кожного звертання потрібно вимірювати силу захвату (як тест, що засвідчує саркопенію, що є самостійним фактором ризику летальності). Тест із 6-хвилинною ходьбою та СРБ рекомендовано використовувати, щоб визначити стан серцево-судинної системи, органів дихання та ЯЖ. Обов'язково слід впроваджувати рекомендації про зміни способу життя (відмова від куріння і вживання алкоголю, виконання фізичних вправ з обтяженням, щодо правильного перебування на сонці).

Експерти наголошують на **особливостях дієтичних рекомендацій**. Якщо пацієнти зі ЗНПЗ отримують належну ЗФТ, вони переважно не потребують обмеження споживання жирів у раціоні. Але через відсутність доказових даних щодо впливу такого обмеження на трофологічні або клінічні результати в осіб із ЗНПЗ необхідні подальші дослідження для остаточного з'ясування цього питання.

Важлива думка експертів щодо неповноцінного харчування, надмірного обмеження дієти (воно може бути контрпродуктивним). Тому пацієнтам із ЗНПЗ при ХП слід рекомендувати споживати різноманітну здорову їжу і приймати достатню дозу ЗФТ. У міру прогресування ЗНПЗ та ускладнення клінічних симптомів обмеження споживання жирів може бути корисним за умови виключення інших причин їх непереносимості, таких як мальабсорбція жовчних кислот [29]. Споживання менших порцій і частіші прийоми їжі впродовж дня можуть підвищити ефективність ЗФТ (але експерти нагадують про брак доказів). У пацієнтів із ЗНПЗ обмеження споживання харчових волокон може полегшити симптоми мальабсорбції завдяки тому, що клітковина за такої умови не може зв'язуватися з ліпазою. У цьому разі зменшується доступність клітковини для перетравлення, що позитивно позначається на симптоматиці [28].

**Пацієнти із ЗНПЗ повинні мати можливість звернутися до спеціаліста-дієтолога, який здобув спеціальну освіту з питань харчових розладів ПЗ [30]**. Унаслідок дотримання порад щодо дієти покращуються антропометричні показники, зменшується вираженість болю і підвищується абсорбція жирів у пацієнтів із ЗНПЗ. Крім того, експерти згодні, що за умови правильного призначення і відповідного виконання ЗФТ немає потреби у штучних дієтичних добавках [30]. Для підтвердження такого висновку використовувалася інформація про покращення харчового статусу, ЯЖ і виживаності у пацієнтів із раком ПЗ та ЗНПЗ [31].

Даних щодо ентерального втручання при ЗНПЗ недостатньо. Докази свідчать, що ентеральне харчування на основі пептидів або середньоланцюгових тригліцеридів може забезпечити переваги щодо підтримання маси тіла та коротшого часу перебування в лікарні порівняно зі стандартним полімерним харчуванням для пацієнтів із тяжким ГП [31, 32].

Оскільки використання ЗФТ є основним засобом лікування ЗНПЗ і панкреатичного травлення, лікарі наголошують на потребі знати про переваги і недоліки такої терапії. Як йдеться у положенні 4.6.2, ЗФТ покращує ЯЖ пацієнтів із ЗНПЗ, яка сформувалася внаслідок ХП (*рівень доказовості: 4; рівень згоди: 98,50%*). Але, на думку експертів, незрозуміло, якою мірою ЗФТ може знизити смертність. Припускають, що ЗФТ знижує довгострокову захворюваність у пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП (*рівень доказовості: 3; рівень згоди: 93,94%*). Непрямі докази були отримані під час обсерваційного дослідження, в якому відсутність призначення ЗФТ під час виписки зі стаціонару (після операції у зв'язку із ХП) була пов'язана з підвищеним ризиком смерті протягом періоду спостереження впродовж 5,3 року [33].

**Рекомендацію стосовно невеликої кількості побічних реакцій і доброї переносимості ЗФТ пацієнтами експерти оцінили як сувору за високої якості доказів (клас ІА; рівень згоди: 100%)**. Однак у деяких пацієнтів із ХП та ЗНПЗ абсорбція жирів не повністю нормалізується під час застосування стандартних доз ЗФТ, а ексудация жирів із калом коливається від 13 до 25 г/добу [34, 35]. Побічні реакції характеризуються переважно легкими симптомами, пов'язаними з органами травного тракту, такими як порушення випорожнення, здуття живота, біль у животі та блювання, на що вказували всі дослідження [36–38].

У РКД 2001 р. було виявлено значні проблеми з контролем глікемії, які пов'язували з початком або припиненням ЗФТ у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) [149]. Останні дослідження вказують, що такі порушення сироваткового рівня глюкози трапляються не частіше, ніж у осіб, які не приймають ЗФТ (тобто в учасників контрольної групи) [39].

Коментар експертів щодо моніторингу пацієнтів із ЗНПЗ при ХП завершує рекомендація про **попередження значного клінічного і харчового погіршення**. Щоб цього не сталося, рекомендовано оцінювати стан ЗНПЗ раз на 6 місяців, приділяючи особливу увагу правильному призначенню ЗФТ і проводячи протибольову терапію за показаннями.

У настанові є окремий розділ, присвячений розгляду **значення ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання** (розділ 8). Розгляд цього питання зумовлений насамперед поширеністю ЗНПЗ (*рівень доказовості: 1; рівень згоди: 98,34%*). Поширеність ЗНПЗ після операцій на ПЗ дуже відрізняється і коливається від 100% після тотальної панкреатектомії, в деяких повідомленнях — до 10% після дистальної або центральної панкреатектомії (*рівень доказовості: 1; рівень згоди: 98,34%*). Це залежить від типу хірургічного втручання, стану ПЗ до операції, методів, які використовують для діагностики ЗНПЗ, і часу оцінювання функції ПЗ після втручання. Поширеність ЗНПЗ становить 100% після тотальної панкреатектомії, хоча більш ніж у половини пацієнтів симптоми, пов'язані із ЗНПЗ, не розвиваються [40]. За даними систематичного огляду, поширеність ЗНПЗ після панкреатодуоденектомії становить 92% [36]. Після дистальної та центральної панкреатектомії поширеність ЗНПЗ коливається в межах від 10 до 80% [38, 228, 230, 231]. ЗНПЗ після дистальної та центральної панкреатектомії залежить від об'єму залишкової ПЗ [235–239], який вважається прогностичним [41].

У положенні 8.2 перераховано ланки патогенезу ЗНПЗ після операцій на ПЗ. Патогенез є багатофакторним. Стан ПЗ до операції, видалення паренхіми органа, порушення фізіологічної постпрандіальної стимуляції секреції залози при резекції дванадцятипалої кишки та неналежне змішування панкреатичних ферментів із поживними речовинами після реконструкції шлунково-кишкового тракту є основними факторами, що спричиняють розвиток ЗНПЗ (*рівень доказовості: 1; рівень згоди: 98,36%*). Експерти зазначають про **два основних фактори, які спричиняють виникнення ЗНПЗ після панкреатодуоденектомії**. Це видалення дванадцятипалої кишки і втрата паренхіми ПЗ. Наявність першого фактора призводить до порушення вегетативного контролю та неналежної активації панкреатичних травних ферментів, другого — зумовлює загальне зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ. Крім того, пряма інактивація ферментів ПЗ шлунковим соком може бути сприятливим фактором формування ЗНПЗ під час виконання панкреатогастротомії після панкреатодуоденектомії або центральної панкреатектомії [41, 42].

Стосовно принципів лікування ЗНПЗ у пацієнтів після операції на залозі, то терапію проводять за загальними правилами. Застосування ЗФТ показане пацієнтам із ЗНПЗ внаслідок ХП, після ГП, операцій на ПЗ та, ймовірно, при інших метаболічних або гастроентерологічних станах (*рівень доказовості: 1; рівень згоди: 90,25%*). У коментарі експерти зазначають, що ЗНПЗ призводить до виникнення

Продовження на стор. 8.

# Діагностика і терапія зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при гострому та хронічному панкреатиті

Огляд Європейської настанови – 2024

Продовження. Початок на стор. 6.

симптомів і дефіциту поживних речовин через мальдигестію, мальабсорбцію та порушення обміну поживних речовин [42].

Абсорбція жирів і білків значно збільшується під час застосування ЗФТ порівняно з початковим рівнем або плацебо. **ЗФТ покращує абсорбцію жирів і білків у пацієнтів із ЗНПЗ (рівень доказовості: 1; рівень згоди: 96,39%).** ЗФТ позитивно впливає на масу тіла, трофологічний статус, симптоми та ЯЖ у пацієнтів із ЗНПЗ (рівень доказовості: 1; рівень згоди: 98,80%). Рішення експертів зумовлене дослідженнями, згідно з якими ЗФТ зменшує втрату маси тіла після ГП, трофологічний статус та ЯЖ при ХП, а при раку ПЗ збільшує масу тіла і зменшує вираженість симптомів мальдигестії [34, 43].

**ЗФТ може знизити захворюваність і смертність у пацієнтів із ЗНПЗ (рівень доказовості: 3; рівень згоди: 90,36%).** На сьогодні не проведено РКД із достатньою тривалістю, щоб оцінити вплив ЗФТ на захворюваність і смертність пацієнтів із ЗНПЗ. Однак, оскільки мальнутриція є основним клінічним наслідком ЗНПЗ і пов'язана з несприятливими результатами перебігу захворювань (зокрема через ЗНПЗ), на думку групи експертів, **доцільно розглядати ЗФТ як лікування, спрямоване на запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних із ЗНПЗ [44].** Експертний висновок стосується необхідності подальших досліджень для оцінювання довгострокового впливу ЗФТ на захворюваність і смертність у пацієнтів із ЗНПЗ.

У настанові детально розглядають питання **призначення ЗФТ**, характеристику препаратів, які рекомендовано використовувати. Зазначено, що найчастіше використовують лікарські засоби ЗФТ свинячого походження, про що варто поінформувати пацієнтів перед початком лікування (рівень доказовості: 5; рівень згоди: 95,18%). Наголошено, що ЗФТ доступна у вигляді різних препаратів, які відрізняються за вмістом ліпаз, амілаз і протеаз. Ці лікарські засоби класифіковано відповідно до їхньої ліпазної активності [45]. Зазначено, що препарати ЗФТ мають добре змішуватися з хімусом, протистояти інактивації шлунковим соком, виводитися зі шлунка разом із поживними речовинами і швидко вивільняти ферменти в проксимальному відділі тонкої кишки [46]. Такі характеристики, як розмір частинок і розподіл за розміром часточок панкреатичних ферментів, впливають на клінічну ефективність. Частинки розміром менше ніж 2 мм можуть сприяти кращому диспергуванню та одночасному переходу з хімусом зі шлунка в дванадцятипалу кишку. Важливо, що препарати панкреатичних ферментів є чутливими до рН. Тому ферменти захищаються від шлункової кислоти кишковорозчинною оболонкою, яка швидко руйнується при рН 5,5 або вище в дванадцятипалій кишці, вивільняючи їх.

Експерти зазначили, що пацієнти, які дотримуються спеціальної дієти, наприклад, веганської чи вегетаріанської, або з релігійних міркувань, можуть потребувати лікарських засобів нетваринного походження. Хоча препарати на рослинній основі або фунгальні ліки перебувають на стадії розроблення (або наявні в деяких країнах), їхня ефективність ще належно не доведена. Було розроблено препарат ЗФТ несвинячого походження, але він не досяг своєї первинної кінцевої точки в клінічному випробуванні ІІІ фази [47]. З огляду на це експерти зазначають:

а) препарати панкреатичних ферментів, зокрема панкреатин, є рекомендованими лікарськими засобами першої лінії для лікування пацієнтів із ЗНПЗ (рівень доказовості: 1; рівень згоди: 98,8%);

б) гранули препарату мають бути невеликого розміру, вкриті кишковорозчинною оболонкою. Тоді препарати панкреатину є бажаними у використанні при ЗНПЗ (рівень доказовості: 2; рівень згоди: 98,79%).

**Дозування ЗФТ базується на активності ліпази.** Початкова доза ліпази в дванадцятипалій кишці має становити приблизно 10% від фізіологічно секретованої дози [4]. Рандомізованих випробувань, в яких порівнювали 6 різні дози ферментів, не проводили. Доведено, що в дорослих пацієнтів ефективним є застосування мінімальної дози 40 000–50 000 ОД ліпази під час основних прийомів їжі та половини цієї дози (20 000–25 000 ОД) під час перекусів [48]. У деяких настановах рекомендовано починати з нижчої дози, 25 000–40 000 ОД ліпази за один прийом їжі [49], але доказів щодо нижчих ніж 40 000 ОД доз недостатньо. Експерти зазначають, що початкові дози ЗФТ різняться здебільшого залежно від віку пацієнта (дорослий чи дитина), вмісту жирів у їжі та ступеня тяжкості ЗНПЗ (рівень доказовості: 3; рівень згоди:

93,97%). Такий висновок базується на даних, які засвідчують, що вища початкова доза ЗФТ є ефективною у пацієнтів із тяжчим перебігом ЗНПЗ, наприклад, після тотальної панкреатектомії та панкреатодуоденектомії. Важливим є положення експертів про застосування препаратів ЗФТ під час основних прийомів їжі та перекусів (рівень доказовості: 2; рівень згоди: 95,12%). Це потрібно для забезпечення ефективності препаратів панкреатичних ферментів. **Необхідною умовою є змішування ферментів і хімусу для імітації дії ендогенних ферментів ПЗ [7].** Застосування ферментів з їжею виявилось так само ефективним для зменшення вираженості стеатореї, як і щогодинний прийом [1]. У недавньому рандомізованому перехресному дослідженні з трьома послідовностями порівнювали три схеми застосування панкреатичних ферментів: схема А (безпосередньо перед їдою), схема В (відразу після вживання їжі) або схема С (препарат розподіляють упродовж процесу) [13]. Відсоток пацієнтів, які досягли нормалізації перетравлення жирів під час терапії за схемами А, В і С, становив відповідно 50, 54 і 63%. Важливо зазначити, що оцінювання проводили на основі невеликого об'єму їжі (два тости з маслом і вода), і пацієнти приймали прокінетик. У жодному іншому дослідженні не розглядали конкретно графік застосування [43]. У двох попередніх настановах рекомендовано приймати панкреатичні ферменти під час вживання їжі та перекусів, які містять жири, білки та полісахариди (за винятком продуктів на основі дисахаридів, таких як цукрові кондитерські вироби та більшість фруктів) [13].

Зазвичай **критерієм успіху ЗФТ є усунення дефіциту поживних речовин та полегшення симптомів і ознак, пов'язаних із ЗНПЗ (рівень доказовості: 5; рівень згоди: 97,59%),** про що зазначили експерти у положенні 3.6.1. Але у частини пацієнтів із ЗНПЗ не вдається досягти повного успіху, тоді навіть частковий ефект може бути обґрунтованим для продовження ЗФТ. Частковий успіх можливий тоді, коли деякі симптоми/ознаки або дефіцит поживних речовин усувають або зменшують клінічно значною мірою (рівень доказовості: 5; рівень згоди: 97,59%). Наведене ґрунтується на експертному висновку, який припускає, що успішна ЗФТ усуває абдомінальні симптоми, спричинені ЗНПЗ, і що пацієнт досягає і підтримує нормальний нутритивний статус. Первинним параметром результату, що використовується в більшості РКД ефективності ЗФТ, є абсорбція жирів, але CFA не є придатним параметром для визначення успіху лікування в клінічній практиці [13]. ЗФТ підвищує сироваткові рівні поживних речовин і зменшує вираженість симптомів, пов'язаних з органами травного тракту, та покращує ЯЖ у відповідних пацієнтів [40]. Довгострокові дослідження ЗФТ демонструють клінічно і статистично значуще покращення параметрів трофологічного статусу, зокрема маси тіла та симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ, через 6–12 місяців після початку лікування [50, 51]. У деяких пацієнтів можуть спостерігатися симптоми мальдигестії під час застосування ЗФТ, але водночас позитивним є значне зменшення вираженості діареї/стеатореї, втрати маси тіла, періодичного болю і покращення загальної ЯЖ (це також важливо щодо загального здоров'я). Частка хворих із дефіцитом мікроелементів під час застосування ЗФТ залишається невідомою [52].

**Оскільки ефективність використання ЗФТ не є стовідсотковою, експерти рекомендують обстежити пацієнтів на наявність проблем із прихильністю до лікування та неправильним призначенням ЗФТ.** Підвищення дози ферментів та/або додаткове лікування інгібітором протонної помпи (ІПП) слід застосовувати індивідуально, разом з обстеженням для виключення інших захворювань (рівень доказовості: 4; рівень згоди: 98,80%). Дозу ЗФТ слід поступово підвищувати до подвоєння або потроєння початкової дози (для досягнення відповідної терапевтичної відповіді). Максимальна доза ферментів не описана. Для оптимізації вивільнення ферментів і покращення їхньої активності у пацієнтів із кислим внутрішньошлунковим рН можна додавати ІПП [34]. Крім того, у пацієнтів з недостатньою відповіддю на ЗФТ та ІПП слід виключити супутні захворювання, пов'язані із симптомами, пов'язаними із шлунково-кишковим трактом, які можуть імітувати ЗНПЗ (надлишковий ріст кишкових бактерій, целиакія, харчова непереносимість, синдром подразненого кишечника (СПК), запальні захворювання кишечника (ЗЗК), лямбліоз, медикаментозна діарея, мальабсорбція жовчних кислот, мікроскопічний коліт і рак товстої кишки) [51, 53].

За недостатньої ефективності ЗФТ у прооперованих пацієнтів рекомендовано дослідити інші причини абдомінальних симптомів. Диференціальна діагностика ЗНПЗ після операції включає реваскуляризацію верхньої брижової артерії та синдром діареї, пов'язаної з розсіченням (SMARD), синдром надлишкового бактеріального росту і демпінг-синдром. Як і в разі інших причин ЗНПЗ, у пацієнтів із недостатньою клінічною відповіддю на ЗФТ слід враховувати онкологічні метаболічні фактори, що призводять до мальдигестії, мальабсорбцію жовчних кислот, інфекційну діарею (наприклад, *C. difficile*), дефіцит лактази, харчову непереносимість, целиакію, ЗЗК, СПК і діабетичну діарею.

Експерти розглянули питання **побічних реакцій ЗФТ.** Згідно з результатами нечисленних досліджень, високі дози можуть спричиняти такі симптоми, як нудота, закреп і діарея, пов'язані з транзитним кишковим розладом [108]. Інші симптоми, такі як свербіж, кропив'янка, висип, нечіткість зору, міалгія, м'язові спазми та безсимптомне підвищення рівня печінкових ферментів, реєструвалися вкрай рідко. Вони можуть бути пов'язані з гіперчутливістю до лікарських засобів [52]. Існує також теоретичне занепокоєння щодо потенційного передавання вірусів під час застосування препаратів свинячого походження, але це не було підтверджено [52]. Ризик розвитку фіброзної колонопатії виникає із застосуванням високих доз препаратів панкреатичних ферментів попередніх поколінь [53].

У дітей із муковісцидозом (МВ) описано випадки дозозалежної гіперурикозурії у зв'язку з високим вмістом пуринів у препараті. Тому **рекомендовано обережно застосовувати ЗФТ у пацієнтів із подагрою, гіперурикемією або нирковою недостатністю.** Завдяки аналізові літературних даних експерти досягли висновку, що ЗФТ не пов'язана із серйозними побічними реакціями, а більшість зареєстрованих симптомів асоційовані з первинним захворюванням (рівень доказовості: 1; рівень згоди: 100%). Крім того, на сьогодні не виявлено жодних лікарських взаємодій [54], що у клінічній практиці дуже важливо, оскільки дає змогу призначати ЗФТ незалежно від використання іншої необхідної терапії під час мультиморбідного перебігу захворювань (положення 3.8.2).

Отже, у Європейській настанові з діагностики та терапії ЗНПЗ викладено сучасний погляд і загальні положення щодо визначення первинної та вторинної недостатності, патогенезу, діагностики і лікування, зокрема при ГП, ХП та раку ПЗ. Експерти детально опрацювали положення, висновки, рекомендації.

У клінічній практиці вперше застосовано дефініцію ЗНПЗ як зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ та/або внутрішньопросвітної активності ферментів ПЗ нижче за рівень, який забезпечує нормальне перетравлення поживних речовин. ЗНПЗ асоціюється з мальабсорбцією поживних речовин і може привести до кишкових симптомів та/або дефіциту поживних речовин. З огляду на це визначення проведення скринінгу недоїдання і харчової підтримки на сучасному етапі стає вирішальним у діагностиці стану панкреатичного перетравлення у пацієнтів із захворюваннями ПЗ. Тому важливо більше уваги приділяти харчовому статусу таких пацієнтів.

Ця настанова складається з 11 розділів, які мають клінічну спрямованість (загальний підхід до діагностики ЗНПЗ, лікування пацієнтів із ЗНПЗ, ЗНПЗ унаслідок ХП, ЗНПЗ після ГП, ЗНПЗ, пов'язаної із раком ПЗ, ЗНПЗ при МВ та захворюваннях, асоційованих із регулятором трансмембранної провідності (CFTR-A3), ЗНПЗ після операції на ПЗ, ЗНПЗ після операції на верхніх відділах травного тракту (стравохід, шлунок, баріатрична хірургія), ЗНПЗ та ЦД, ЗНПЗ при інших станах), що є важливим у розумінні етіології, патогенезу симптоматики, лікуванні в стаціонарних умовах та на амбулаторному етапі ведення пацієнтів. У цьому огляді висвітлено лише ту частину рекомендацій, яка стосувалася погляду на питання етіології, особливостей патогенезу, клінічного перебігу, лікування і ведення хворих на ЗНПЗ при ГП, ХП та після операцій на залозі. Це дієві положення та рекомендації, які сприятимуть правильному веденню хворих, щоб затримати прогресування ЗНПЗ. Але певні погляди на трактування перебігу захворювання і порядок ведення пацієнтів із цими захворюваннями потребують подальших досліджень.

# Замісна терапія панкреатичними ферментами при екзокринній недостатності підшлункової залози: від контролю симптомів до нутритивних результатів

**Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – поширений стан, нерідко нерозпізнаний у рутинній практиці: за даними амбулаторного аудиту, біохімічні критерії ЕНПЗ виявляють у кожного четвертого пацієнта на панкреатологічному прийомі. ЕНПЗ не лише спричиняє симптоми мальдигестії, а й зумовлює хронічний дефіцит енергії та мікронутрієнтів, є чинником розвитку саркопенії та патології кісткової тканини. Лікувальна практика орієнтована переважно на усунення симптомів, тоді як нутритивний статус пацієнта залишається поза увагою. Концепція «лікування до мети» передбачає системний підхід: скринінг груп ризику, визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1) як першочергового тесту, призначення замісної терапії панкреатичними ферментами (ЗТПФ) в адекватних дозах зі структурованою титрацією і регулярний моніторинг нутритивних показників. Мета лікування – не лише зменшення симптомів, а об’єктивна стабілізація або поліпшення нутритивного статусу пацієнта.**

Сучасні рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Європейської мультидисциплінарні настанови 2025 р. дійшли згоди щодо трьох ключових практичних принципів: раннє виявлення ЕНПЗ у групах ризику (хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, операції на підшлунковій залозі та інші причини ураження органа), використання ФЕ-1 як доступного першочергового тесту та лікування ЗТПФ в адекватних дозах зі структурованою титрацією [1-3]. Попри це реальна клінічна практика відстає від настанов: ФЕ-1 не призначають систематично, ЗТПФ нерідко застосовують у субтерапевтичних дозах, а спостереження за пацієнтом часто зосереджено на усуненні симптомів, а не на відновленні нутритивного статусу. Ця прогалина між знаннями та їх реалізацією визначає нагальну потребу у впровадженні структурованих клінічних протоколів, що орієнтовані на об’єктивні нутритивні кінцеві точки.

### Поширеність ЕНПЗ у реальній клінічній практиці

Для кількісного оцінювання масштабу проблеми було проведено прагматичний аудит амбулаторної лабораторної практики. Аналіз 64 зразків калу, відправлених для визначення ФЕ-1 у межах рутинного ведення пацієнтів панкреатологічної клініки, продемонстрував, що 26,6% випадків відповідали біохімічним критеріям ЕНПЗ (ФЕ-1  $\leq$  200 мкг/г), а 15,6% – критеріям тяжкої ЕНПЗ (ФЕ-1  $\leq$  100 мкг/г) (таблиця). Клінічні метадані (діагноз, консистенція калу, індекс маси тіла, лабораторні нутритивні маркери та факт застосування ЗТПФ) не були пов’язані між собою.

Незважаючи на обмеження методології, сигнал «один із чотирьох» є клінічно показовим: значна частка пацієнтів клініки може мати виліковну мальдигестію, яку навряд чи вдасться виявити за допомогою несистематичного тестування або емпіричного призначення низьких доз ЗТПФ.

| Таблиця. Результати визначення ФЕ-1 у пацієнтів амбулаторної панкреатологічної клініки (n = 64)                                |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Показник                                                                                                                       | Значення                       |
| ЕНПЗ (ФЕ-1 $\leq$ 200 мкг/г)                                                                                                   | 17 (26,6%); 95% ДІ: 17,3-38,5% |
| Тяжка ЕНПЗ (ФЕ-1 $\leq$ 100 мкг/г)                                                                                             | 10 (15,6%); 95% ДІ: 8,7-26,4%  |
| Страти ФЕ-1, мкг/г:                                                                                                            |                                |
| $\leq$ 100                                                                                                                     | 10 (15,6%)                     |
| 101-200                                                                                                                        | 7 (10,9%)                      |
| 201-500                                                                                                                        | 26 (40,6%)                     |
| > 500                                                                                                                          | 21 (32,8%)                     |
| Нижче за межу виявлення аналізу (< 20,34 мкг/г)                                                                                | 6 (9,4%)                       |
| ФЕ-1 (мкг/г), медіана (МКД)                                                                                                    | 376,4 (196,2-610,9)            |
| Середнє $\pm$ СВ                                                                                                               | 520,8 $\pm$ 520,7              |
| Діапазон значень                                                                                                               | 20,3-2 461,5                   |
| Зразки з датою відправлення, n (%)                                                                                             | 61 (95,3%)                     |
| Діапазон дат відправлення                                                                                                      | 01.01.2025-13.02.2026          |
| ДІ – довірчий інтервал; МКД – міжквартильний діапазон; СВ – стандартне відхилення; межа виявлення аналізу (LOD) < 20,34 мкг/г. |                                |

### ЕНПЗ як фактор нутритивної захворюваності

ЕНПЗ – це не лише джерело симптомів; вона є чинником довгострокової захворюваності через хронічний дефіцит енергії та мікронутрієнтів. У когортах пацієнтів із хронічним панкреатитом саркопенія асоціюється з підвищеною частотою госпіталізацій та смертністю; за даними нещодавнього метааналізу, саркопенію виявляють у значної частки пацієнтів [8, 9]. Патологія кісткової тканини – остеопороз та остеопенія – також поширена і нерідко залишається непоміченою: спостережні дослідження демонструють суттєвий тягар цих станів за недостатнього рівня їх виявлення у звичайній клінічній практиці [10, 11]. Дефіцит мікронутрієнтів, передусім жиророзчинних вітамінів і мікроелементів, є частим явищем і потребує рутинного біохімічного обстеження та цільової корекції [12].

Ці наслідки виявляють принципову слабкість підходу, орієнтованого лише на симптоми: діарея чи здуття живота можуть зникати під час застосування доз ЗТПФ, що залишаються недостатніми для відновлення нутритивного статусу. Нещодавній систематичний огляд Kadam-Lipka R. et al. (2025) щодо реального дозування та ефективності ЗТПФ засвідчив варіабельне дотримання рекомендованих настанов доз і непослідовне вимірювання нутритивних результатів [13]. Якщо клініцисти не вимірюють нутритивні кінцеві точки, вони не можуть достовірно оцінити, чи відновлено травлення.

### Концепція «лікування до мети» при ЕНПЗ

На підставі актуальних настанов та рекомендацій, орієнтованих на нутритивні результати, спробуємо раціоналізувати ведення ЕНПЗ за принципом «лікування до мети» (рисунок) [1-3, 14]. Метою є не лише зменшення симптомів, а й об’єктивна стабілізація або поліпшення

нутритивного статусу. У більшості клінік цілком реалізований мінімальний діагностичний і моніторинговий набір: визначення маси тіла і динаміки її змін, ФЕ-1 (з урахуванням преаналітичних факторів, зокрема водянистого характеру калу, який може хибно знижувати результат), а також базових нутритивних показників – альбуміну як грубого маркера, 25-гідроксивітаміну D і кальцію, вибіркового мікроелементів [1-3, 12].

Для оцінювання складу тіла рекомендовано прагматичний підхід: використання наявних поперечно-зрізних зображень (КТ, МРТ) для скринінгу зниженої м’язової маси, а також направлення на денситометрію (DXA) пацієнтів із хронічним панкреатитом, тривалою ЕНПЗ або іншими чинниками ризику переломів – відповідно до запропонованого настановами моніторингу кісткової тканини та нутритивного статусу [1, 2].

### Дозування і титрування ЗТПФ

Після встановлення діагнозу ЕНПЗ або за наявності переконливих клінічних підозр ЗТПФ слід розпочати у доказово обґрунтованій дозі – здебільшого 40 000-50 000 одиниць ліпази під час основних прийомів їжі та 20 000-25 000 одиниць під час перекусів – і титрувати за структурованим алгоритмом [1-3].

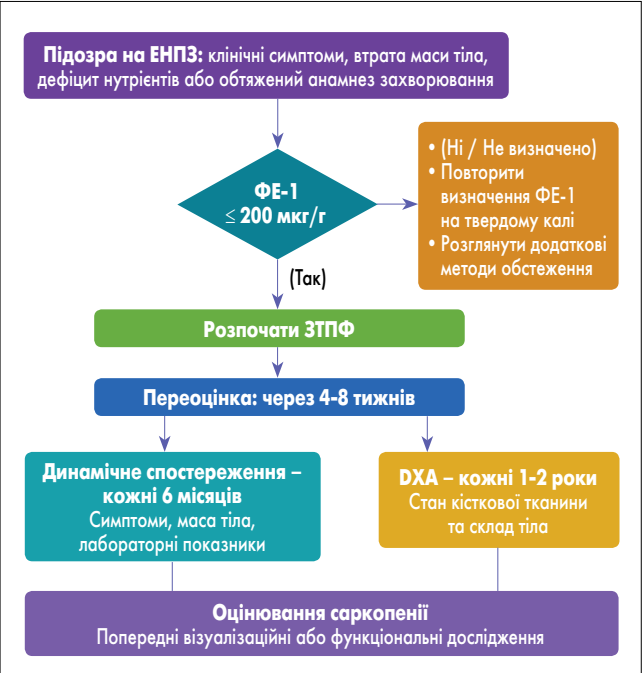
Через 4-8 тижнів необхідно ще раз оцінити консистенцію і частоту випорожнень, абдомінальні симптоми, динаміку маси тіла та вибрані нутритивні маркери. Якщо цільових показників не досягнуто, рекомендовано підвищити дозу, оптимізувати прийом препарату стосовно прийомів їжі, розглянути можливість пригнічення кислотопродукції, а також виключити поширені причини рефрактерності – синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, жовчнокислотну діарею, тривале вживання алкоголю або тютюну [1-3, 13].

У довгостроковій перспективі клінічний і біохімічний моніторинг (симптоми, динаміка маси тіла, вибрані нутритивні маркери) слід проводити приблизно кожні 6 місяців [2, 3]. Склад тіла і стан кісткової тканини за допомогою DXA зазвичай оцінюють рідше – кожні 1-2 роки у межах рекомендованих настановами протоколів [1, 2].

**Отже, для усунення прогалин між рекомендаціями і реальною практикою необхідна зміна клінічного мислення: систематичне тестування, призначення адекватних доз ЗТПФ та орієнтація лікування на об’єктивні нутритивні результати. Щоб знання, закладені в настанови, принесли суттєву користь для пацієнта, потрібен саме такий практичний клінічний алгоритм із чіткими інтервалами переоцінки та правилами підвищення дози.**

За матеріалами: Lai Y., Wu D. Treat-to-target in pancreatic exocrine insufficiency: moving from symptom control to nutrition outcomes. HepatoBiliary Surg Nutr 2026;15(2):55. doi: 10.21037/hbsn-2026-0177

Підготував Максим Голуб



**Рисунок. Клінічний алгоритм «лікування до мети» при ЕНПЗ**

Алгоритм містить п’ять ключових елементів: (I) систематичне виявлення пацієнтів груп ризику (хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, операції на підшлунковій залозі, синдроми мальабсорбції); (II) базове визначення ФЕ-1 та мінімальна нутритивна панель; (III) негайне призначення ЗТПФ в адекватних дозах; (IV) переоцінка через 4-8 тижнів з явним підвищенням дози за умови недосягнення цілей; (V) довгостроковий моніторинг мікронутрієнтів, саркопенії та стану кісткової тканини. Визначення ФЕ-1 повторити на твердому калі у разі неоднозначного результату. DXA проводять кожні 1-2 роки. Динамічне спостереження – кожні 6 місяців (симптоми, маса тіла, лабораторні показники). DXA – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія.

**Довірка ЗУ**

**Мезим® – ферментна терапія відповідно до європейських рекомендацій**

За даними амбулаторного аудиту (Lai Y., Wu D., HepatoBiliary Surg Nutr 2026), ЕНПЗ виявляють у кожного четвертого пацієнта, який звертається щодо патології підшлункової залози. У сучасних настановах йдеться про призначення ЗТПФ в адекватних дозах зі структурованою титрацією: стартова доза – 40 000-50 000 ОД ліпази з основними прийомами їжі та 20 000-25 000 ОД із перекусами; переоцінка – через 4-8 тижнів. Лінійка **Мезим®** (Берлін-Хемі АГ) охоплює чотири форми з дозуванням 10 000-25 000 ОД: капсули з мінітаблетками за технологією Eurand Minitabs® (2 × 2 мм) та кишковорозчинні таблетки Мезим® форте – для гнучкого підбору і титрування дози у кожного пацієнта.

Реклама

# Клінічна настанова ВООЗ щодо застосування глюкагоноподібного пептиду-1 для лікування ожиріння в дорослих



Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала першу клінічну настанову щодо фармакологічного лікування ожиріння в дорослих, яке ґрунтується на застосуванні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та подвійних агоністів рецепторів глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП)/ГПП-1.

Документ розроблено за методологією GRADE із залученням експертів Групи з розроблення настанов (GDG), що послуговуються систематичними оглядами ефективності, дієвості та безпеки лікарських засобів і швидким якісним синтезом наукових даних.

Ожиріння є однією з ключових проблем охорони здоров'я XXI ст. Станом на 2022 р. від нього потерпає понад 1 мільярд людей, а його поширеність зростає майже в кожній країні [5]. Лише у 2021 р. ожиріння спричинило близько 3,7 мільйона смертей від пов'язаних неінфекційних захворювань [6], а фінансовий тягар ожиріння, за прогнозами, сягне 3 трильйонів доларів США щорічно до 2030 р. [7].

**ВООЗ визнає ожиріння хронічним, прогресуючим і рецидивним захворюванням, а не лише чинником ризику чи наслідком способу життя.**

Попри масштаб проблеми, система охорони здоров'я не готова до її подолання: клінічних маршрутів часто нема, фахівці недостатньо підготовлені, а доступ до дієвих втручань обмежений через брак ресурсів. Ситуація змінилася із появою агоністів рецепторів ГПП-1 та подвійних агоністів ГІП/ГПП-1, що забезпечують стійке зниження маси тіла на 5-16% [11-20]. ВООЗ розробила першу клінічну настанову щодо фармакологічного лікування ожиріння як глобальний стандарт допомоги.

## Ожиріння як хронічне захворювання

За Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду ожиріння визначено як хронічне комплексне захворювання, зумовлене накопиченням надлишкової жирової тканини, що здатне погіршувати здоров'я. Воно переважно має багатofакторну природу, пов'язану з обзоогенним середовищем (яке сприяє виникненню ожиріння), психо-соціальними чинниками і генетичними варіантами; у деяких пацієнтів можна виокремити провідний етіологічний фактор — медикаменти, захворювання, малорухливий спосіб життя, ятрогенні втручання, моногенні хвороби чи генетичні синдроми [4]. Індекс маси тіла (ІМТ) є сурогатним маркером ожиріння, який обчислюють як відношення маси тіла (кг) до зросту (м<sup>2</sup>). Якщо у дорослих ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, це свідчить про ожиріння; якщо ІМТ від 25,00 до 29,99 кг/м<sup>2</sup> — про надмірну масу тіла.

Тривалий час у сфері громадського здоров'я ожиріння розглядали як поведінковий або модифікований чинник ризику, що призводило до запізнілої діагностики й неадекватного лікування. Донедавна вплив фармакологічного лікування був обмежений і нестійкий.

Застосування агоністів рецепторів ГПП-1, первинно розроблених для лікування цукрового діабету 2-го типу, продемонструвало клінічно значуще й тривале зниження маси тіла разом із низкою переваг для здоров'я [18-20]. Станом на початок 2025 р. регуляторне схвалення для лікування ожиріння та/або діабету отримали 10 засобів на основі ГПП-1, а понад 40 сполук ще у процесі розроблення, зокрема нові мультирецепторні агоністи. Ці засоби уможливають введення дієвої фармакотерапії як одного з компонентів інтегрованого втручання в моделі довготривалої допомоги у разі ожиріння.

## Мета і сфера застосування настанови

Документ має глобальний характер, його використання не залежить від обсягів фінансування системи охорони здоров'я. Він стосується лікування дорослих (віком понад 19 років) із ожирінням (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), робота над розробленням окремої настанови щодо ведення ожиріння

в дітей і підлітків триває. Документ ґрунтується на безпечному і доцільному введенні фармакотерапії до комплексних програм довготривалої допомоги, які виходять за межі суто зниження маси тіла й охоплюють увесь спектр супутніх ризиків для здоров'я, хвороб і розладів, пов'язаних із ожирінням, а також ширші соціальні й структурні детермінанти. Настанову слід розглядати як інструмент упровадження розуміння, що ожиріння є складним довільним станом.

Розглянуто три фармакологічні засоби: ліраглутид — агоніст рецепторів ГПП-1 для щоденного підшкірного введення; семаглутид — агоніст рецепторів ГПП-1 для щотижневого підшкірного або щоденного перорального застосування; тирзепатид — подвійний агоніст рецепторів ГІП/ГПП-1 для щотижневого підшкірного введення. У настанові не йдеться про конкретні дози чи схеми титрування — їх виконують згідно з інструкцією до відповідного препарату.

## Довготривала модель допомоги

**Ожиріння є хронічним комплексним захворюванням, що потребує довільної допомоги, яка починається з клінічного оцінювання та ранньої діагностики.**



Після встановлення діагнозу особам з ожирінням слід надати доступ до комплексних програм довготривалої допомоги із застосуванням поведінкової терапії та модифікації способу життя. За потреби для підтримання ефективного контролю захворювання застосовують фармакологічні, хірургічні чи інші терапевтичні варіанти. Паралельно допомога має охоплювати профілактику й лікування пов'язаних із ожирінням ускладнень і супутніх станів.

Довготривала допомога можлива за умови існування спроможної системи охорони здоров'я, що забезпечує підготовку працівників, моніторинг та оцінювання, закупівлі та постачання, фінансове відшкодування. Персоналізований періодичний моніторинг відповіді на лікування та побічних ефектів необхідний для стійкого дотримання режиму й досягнення оптимальних результатів. GDG, до складу якої також входили особи з ожирінням, наголосила, що ведення ожиріння є довільним, ефективна допомога не обмежується лише контролем маси тіла, а має запобігати прогресуванню захворювання [24].



**Агоністи рецепторів ГПП-1 або подвійні агоністи ГІП/ГПП-1 можна застосовувати як тривале лікування ожиріння у дорослих.**

Настанова ґрунтується на результатах клінічних досліджень, де лікування тривало від 26 до 240 тижнів (медіана 52 тижні). Вона стосується осіб із ожирінням (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) і не поширюється на осіб із ІМТ від 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> у поєднанні з одним чи двома пов'язаними з ожирінням захворюваннями. Тривалим вважають лікування впродовж шести місяців або довше згідно з чинними регуляторними настановами. Наявні дані щодо рішення про припинення терапії та його впливу на здоров'я обмежені. Під час створення програм довготривалої допомоги пріоритет можуть мати особи із вищим ризиком захворюваності й смертності за умови одночасного забезпечення рівності між популяціями.

Щодо припинення терапії у настанові нема окремої рекомендації через брак доказів: досі невідомо, коли доцільно припинити лікування, якими мають бути підходи до відміни і підтримувальні дози. Пацієнтові це доречно пояснити як нез'ясоване клінічне питання.

**Щодо вибору молекули: семаглутид може забезпечувати більше зниження маси тіла, ніж ліраглутид.**

Найпоширенішими побічними ефектами терапії на основі ГПП-1 є шлунково-кишкові розлади — нудота, блювання, закріп і діарея, що уражають до 50% осіб із ожирінням і зазвичай минають після припинення лікування. Менш поширена біліарна патологія, гострий панкреатит, кишкова непрохідність і гастропарез, які потребують вивчення. Про рак щитоподібної залози зазначено як потенційний ризик у регуляторному маркуванні, проте його зв'язок із терапією на основі ГПП-1 досі є предметом дослідження.

На думку авторів низки обсерваційних досліджень, агоністи рецепторів ГПП-1 пов'язані із підвищеним ризиком ішемічної оптичної нейропатії, хоча не у всіх великих дослідженнях підтверджено цей зв'язок, а наявні дані суперечливі. У 2025 р. Комітет з оцінювання ризиків у фармаконадгляді Європейського агентства з лікарських засобів визнав NAION дуже рідкісним небажаним явищем семаглутиду з розрахунковою частотою до 1 на 10 000 осіб [33]. Через брак даних досі не вдалося з'ясувати, чи властивий цей ефект іншим засобам групи.

Питання щодо безпеки застосування терапії на основі ГПП-1 під час вагітності та впливу на фертильність жінок із ожирінням у настанові зараховано до невивчених, тому щодо жінок репродуктивного віку слід виявляти обережність.

Загальну переконливість доказів визначено як помірну. Переконливість доказів для окремих препаратів групи наведено в таблиці: для ліраглутиду й семаглутиду вона помірна, для тирзепатиду — від низької до помірної.

| Таблиця. Переконливість доказів за критичними кінцевими точками для порівняння з плацебо |                                                |                                           |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Кінцева точка                                                                            | Ліраглутид                                     | Семаглутид                                | Тирзепатид                                    |
| Маса тіла                                                                                | дуже низька – помірна (на користь ліраглутиду) | помірна – висока (на користь семаглутиду) | помірна (на користь тирзепатиду)              |
| Небажані явища                                                                           | дуже низька – низька (на користь плацебо)      | дуже низька – низька (на користь плацебо) | дуже низька – помірна (на користь плацебо)    |
| СССП                                                                                     | дуже низька – помірна (без ефекту)             | низька (без ефекту)                       | дуже низька – низька (на користь тирзепатиду) |
| Якість життя                                                                             | помірна (без ефекту)                           | низька – помірна (без ефекту)             | низька – помірна (без ефекту)                 |
| Смертність                                                                               | дуже низька                                    | низька – помірна (без ефекту)             | дуже низька                                   |

Примітка. СССП – серйозні серцево-судинні події (major adverse cardiac events, MACE). У дужках наведено напрям ефекту за відповідною кінцевою точкою порівняно з плацебо; «без ефекту» означає, що доказів впливу препарату на цю кінцеву точку не виявлено.

Про ефективність клінічної відповіді свідчить зниження маси тіла на  $\geq 5\%$  – стандартна мінімальна клінічно значуща різниця, застосована в систематичних оглядах; окремо оцінювали частку осіб, які досягли зниження маси тіла на  $\geq 5\%$  і  $\geq 10\%$ . Ці пороги слід враховувати для ухвалення рішення про продовження терапії та для інформування пацієнта стосовно прогнозованих результатів.

**Консультації щодо порушення харчової поведінки і малорухливого способу життя**

Осіб з ожирінням потрібно проконсультувати щодо модифікації поведінкових звичок і способу життя, зокрема фізичної активності та здорових харчових практик, перед тим як перейти до поведінкових втручань. Для осіб, яким призначено агоністи рецепторів ГПП-1 або подвійні агоністи ГПП/ГПП-1, таке консультування має передувати інтенсивній поведінковій терапії задля покращення й підтримання оптимальних результатів.

У настанові ВООЗ щодо фізичної активності та малорухливого способу життя [42] наголошено на потребі обмежувати час, проведений сидячи, та поступово збільшувати частоту, інтенсивність і тривалість фізичних навантажень, зокрема для зміцнення м'язів. Викладено чотири основні принципи здорового харчування [43], що полягають у його різноманітності, достатньому забезпеченні есенційними нутрієнтами без надлишку, збалансованості за калорійністю, помірному вживанні продуктів із несприятливим впливом.

**Умовна рекомендація: інтенсивна поведінкова терапія як супутнє втручання (низька певність доказів).**

Особам із ожирінням потрібно зменшити добове споживання калорій під наглядом підготовленого медичного працівника, коли це можливо. Хоча дані систематичного огляду не підтвердили, що консультування стосовно фізичної активності та здорової харчової практики покращує ефективність терапії на основі ГПП-1 [24], заохочення до модифікації поведінкових звичок і способу життя є важливим і безпечним компонентом допомоги.

**У дорослих із ожирінням, яким призначено агоністи рецепторів ГПП-1 або подвійні агоністи ГПП/ГПП-1, інтенсивну поведінкову терапію (intensive behavioural therapy, IBT) можна надавати як супутнє втручання в межах комплексного мульти-модального клінічного алгоритму.**

У дослідженнях, на яких ґрунтується ця рекомендація, IBT разом із терапією на основі ГПП-1 передбачала визначення цілей щодо фізичної активності та харчування, обмеження споживання енергії, консультування (наприклад, щотижневе тривалістю 30-45 хвилин) і періодичне оцінювання досягнення цілей. Критичними наслідками були маса тіла, якість життя та небажані явища; дані щодо СССП обмежені, а щодо смертності відсутні. Дані рандомізованого контрольованого дослідження охоплювали лише період спостереження від 6 до менш ніж 24 місяців, без прямих доказів для наслідків на 24 місяці й пізніше.

#### Міркування щодо впровадження

Лікування агоністами рецепторів ГПП-1 і подвійними агоністами ГПП/ГПП-1 слід надавати в межах довготривалої допомоги, що потребує спроможної системи охорони здоров'я з належною підготовкою працівників, моніторингом, системами направлення, закупівлями, ланцюгом постачання й фінансуванням. Слід враховувати локально отримані або універсальні докази — дані економічної ефективності, аналіз впливу на бюджет, соціальні й етичні наслідки. Країни, які ухвалюють терапію на основі ГПП-1 як складник моделі довготривалої допомоги, мають уводити її до пакетів універсального відшкодування та первинної допомоги. Наразі доступність, цінова прийнятність і наявність цих засобів недостатні для задоволення потреб на рівні популяції. Стратегії поліпшення доступу охоплюють перемовини щодо сприятливіших умов і цін, сприяння ринковій конкуренції, об'єднанні закупівлі, підтримку локального виробництва, багаторівневе ціноутворення та добровільне чи примусове ліцензування; у деяких контекстах доступ до мультидисциплінарної допомоги можна підтримати телемедициною й цифровими платформами [45, 46]. Інтеграцію IBT з терапією на основі ГПП-1 може полегшити перерозподіл завдань між членами клінічної команди [47-49].

Окремої уваги потребують потенційні лікарські взаємодії з препаратами для лікування ВІЛ-інфекції та серцево-судинних станів, а також роль пероральних форм у системах, де холодний ланцюг або ін'єкційне введення ускладнені.

Отже, у настанові ВООЗ ожиріння визнано хронічним комплексним захворюванням і вперше на глобальному рівні окреслено місце фармакотерапії на основі ГПП-1 у його лікуванні. Дві умовні рекомендації підтримують тривале застосування агоністів рецепторів ГПП-1 або подвійних агоністів ГПП/ГПП-1 та можливе додавання IBT як супутнього втручання. Для гастроентеролога особливо значущим є профіль шлунково-кишкової переносимості цих засобів, а також потреба в моніторингу біліарної патології, панкреатиту й гастропарезу. Умовний характер рекомендацій відображає обмеженість довгострокових даних, варіабельність витрат і наслідки для рівності доступу, які визначатимуть темпи впровадження терапії в національних системах охорони здоров'я.

За матеріалами: WHO guideline on the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) therapies for the treatment of obesity in adults. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Підготовлено редакцією



## Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»**  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.

**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.....

## Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....

2. ....

3. ....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»? .....

На яку тему? .....

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

Анкету також можна заповнити тут:



# КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ  
[HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK](https://health-ua.com/landing/book)



### Одноразова гастроскопія: чи зможе ультратонкий ендоскоп спростити масовий скринінг раку шлунка?

Японські науковці працюють над розробленням одноразового ультратонкого ендоскопу, призначеного спеціально для скринінгу раку шлунка. Це проєкт компанії Endoluminal solutions inc., створеної на базі Університету Осаки. На відміну від традиційних гастроскопів, розрахованих також на біопсію, лікувальні втручання і складні діагностичні процедури, новий пристрій матиме лише функції, необхідні для скринінгового обстеження.

Така технологія особливо актуальна для Японії, де популяційний скринінг раку шлунка значною мірою ґрунтується на двоконтрастній рентгенографії з барієм. Цей метод хоч і дає змогу обстежувати великі групи населення, однак пов'язаний із променевим навантаженням, дискомфортом і ризиком пропустити патологічні зміни. Ендоскопія забезпечує безпосередню візуалізацію слизової та вищу діагностичну інформативність, але звичайні гастроскопи є дорогими, складними в обслуговуванні та потребують багатоетапного оброблення після кожного дослідження.

Важливою особливістю нового пристрою має стати ультратонкий ендоскопічний стрижень із компактним дистальним наконечником, сенсором зображення і системою освітлення. Лікарі вже оцінили попередні прототипи щодо легкості введення, якості зображення і зручності роботи. За задумом розробників, він комфортніший і зручніший завдяки меншому діаметру і вазі.

Одноразове використання може мати певні переваги для організації скринінгу. Через те що очищення і дезінфекція після процедури не потрібні, час між обстеженнями скорочується, зменшується навантаження на ендоскопічну службу і спрощується інфекційний контроль. Водночас для широкого впровадження потрібно переконатися, що одноразовий формат забезпечує належну якість візуалізації та є економічно виправданим у масштабі популяційних програм.

Проєкт також передбачає інтеграцію штучного інтелекту для отримання зображень і виявлення підозрілих уражень. Цифрова платформа може забезпечити централізоване зберігання результатів, дистанційну інтерпретацію і стандартизацію якості обстежень. Як зазначив професор Кійокадзу Накадзіма, засновник, генеральний директор і головний науковий керівник Endoluminal solutions inc., метою є створення нової структури скринінгу, завдяки чому якісна ендоскопічна діагностика стане доступнішою для більшої кількості людей.

Після залучення стартового фінансування в лютому 2026 р. розробники зосередилися на подальшому вдосконаленні технології – уже подано чотири патентні заявки. Якщо під час клінічних випробувань буде підтверджено достатню чутливість пристрою для виявлення ранніх неоплазій, його поєднання з алгоритмами штучного інтелекту може стати основою нової моделі масового ендоскопічного скринінгу.

Джерело: <https://patientdaily.com/single-use-endoscope-developed-for-gastric-cancer-screening-in-japan>

### Американська гастроентерологічна асоціація представила віртуального асистента Nigel

У сучасній гастроентерології та гепатології стрімко оновлюються клінічні рекомендації, що ускладнює оперативне використання найактуальніших доказових даних під час прийому пацієнтів. Лікарям доводиться ухвалювати рішення в умовах обмеженого часу й одночасно враховувати результати нових досліджень, переконливість доказів і чинні клінічні настанови. Саме тому дедалі більшого значення набувають спеціалізовані цифрові інструменти підтримки клінічних рішень, створені для конкретних медичних дисциплін.

Американська гастроентерологічна асоціація (American Gastroenterological Association – AGA) представила Nigel – віртуального асистента на основі штучного інтелекту. На відміну від універсальних мовних моделей, які використовують інформацію з різноманітних інтернет-джерел, Nigel базується суто на рецензованих клінічних рекомендаціях AGA і створений за участі експертів у галузі гастроентерології, гепатології та медичної інформатики.

Основою роботи системи є рекомендації, сформовані відповідно до міжнародної методології

оцінювання доказів GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Це дає змогу не лише надавати відповіді на клінічні питання, а й пояснювати, наскільки переконливою є доказова база, які рекомендації мають високий рівень доказовості, а які клінічні ситуації потребують вивчення.

Nigel здатний за лічені секунди узагальнювати клінічні рекомендації, інтерпретувати їхній зміст, наводити основні дослідження і допомагати лікареві оцінити доцільність діагностичних або лікувальних рішень безпосередньо під час прийому пацієнта. Завдяки цьому скорочується тривалий пошук потрібної інформації у клінічних настановах і науковій літературі.

Важливою особливістю платформи є прозорість відповідей. Асистент не лише пропонує рекомендацію, а й зазначає про рівень її доказовості та посилається на відповідні джерела. Крім того, база знань автоматично оновлюється з появою нових рекомендацій AGA або змін у доказовій базі, що забезпечує використання актуальної інформації без необхідності додаткового перегляду численних документів.

За задумом розробників, Nigel зменшить когнітивне навантаження на лікарів, натомість вони матимуть можливість приділити увагу безпосередньому спілкуванню з пацієнтами. Швидкий доступ до перевірених рекомендацій забезпечує високу якість клінічних рішень, скорочує час на пошук інформації та знижує ризик професійного вигорання.

Джерело: <https://www.konsulteer.com/article/aga-launches-ai-powered-virtual-assistant-for-gastroenterology-and-hepatology-care>

### Новий алгоритм раннього виявлення атрезії жовчних проток

Атрезія жовчних проток, або біліарна атрезія, залишається однією з найтяжчих причин холестатичних захворювань у немовлят і провідним показанням до трансплантації печінки в дитячому віці. Незважаючи на відносну рідкість патології, своєчасне встановлення діагнозу має вирішальне значення, оскільки ефективність хірургічного лікування значно вища, якщо втручання виконано в перші 30-45 днів життя. Але на практиці діагноз нерідко встановлюють після двох місяців, коли незворотні зміни в печінці вже прогресують.

На думку науковців, патологічний процес розпочинається ще внутрішньоутробно внаслідок порушення формування позапечінкових жовчних проток. Після народження відтік жовчі порушений, що призводить до її накопичення в печінці, розвитку запалення, фіброзу і поступового формування печінкової недостатності. Ранню жовтяницю часто сприймають як фізіологічний стан новонароджених, а характерне знебарвлення випорожнень може з'являтися не відразу, що ускладнює ранню діагностику.

Фахівці Техаської дитячої лікарні та Медичного коледжу Бейлора у співпраці із Медичною школою Стенфордського університету опублікували у World Journal of Pediatric Surgery огляд нового алгоритму раннього виявлення атрезії жовчних проток. Запропонований підхід поєднує визначення прямого або кон'югованого білірубіну, використання онлайн-ресурсу BiliScreen.org для інтерпретації результатів і модифіковане ультразвукове дослідження жовчовивідної системи.

Автори звертають увагу, що підвищення рівня прямого або кон'югованого білірубіну можна визначити вже в перші 24-48 годин життя, ще до появи типових клінічних ознак або інших лабораторних проявів ураження печінки. Відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics – AAP), повторне визначення цих показників доцільне у віці двох-чотирьох тижнів у дітей із персистувальною жовтяницею, світлими випорожненнями або попередньо виявленим підвищенням рівня білірубіну.

Другим етапом алгоритму є ультразвукове дослідження після годування. На відміну від традиційних протоколів, новий підхід не потребує попереднього голодування, що спрощує обстеження немовлят. Під час дослідження оцінюють візуалізацію протоки в ділянці воріт печінки і максимальну ехогенність поблизу правої гілки ворітної вени. Відсутність протокової візуалізації або ехогенність понад 4 мм розглядають як ознаки, що потребують подальшого спеціалізованого обстеження.

Запропонований алгоритм орієнтований на взаємодію лікарів пологових стаціонарів, педіатрів первинної ланки, радіологів, гепатологів і дитячих хірургів. Автор скринінгу наголошують, що він не замінює клінічного рішення спеціалістів, а має допомогти швидше виявляти дітей із високим ризиком атрезії жовчних проток. Зараз тривають багатоцентрові дослідження, щоб перевірити ефективність такої тактики. Якщо вона буде підтверджена, завдяки універсальному скринінгу за допомогою визначення прямого білірубіну і спрощених ультразвукових критеріїв скоротиться затримка в діагностиці та підвищаться шанси на збереження власної печінки в дітей з атрезією жовчних проток.

Джерело: <https://wips.bmj.com/content/9/2/e001142>

### Ультрочутливий біосенсор наближає безбіопсійну діагностику фіброзу печінки

Фіброз печінки є важливою ланкою прогресування більшості хронічних захворювань цього органа, однак на ранніх стадіях його перебіг майже безсимптомний. Своєчасне виявлення патологічних змін має принципове значення, оскільки на цьому етапі процес ще може бути оборотним завдяки модифікації способу життя і медикаментозній терапії. Водночас основні методи діагностики, зокрема біопсія печінки і сучасні методи візуалізації, залишаються інвазивними, дорогими або недостатньо придатними для регулярного моніторингу. Розроблення простих високоточних лабораторних тестів є одним із найактуальніших напрямів сучасної гепатології.

Дослідники Університету Сонгюнван спільно з фахівцями Католицького університету Кореї представили ультрочутливий електрохімічний біосенсор FIB-EIS, призначений для виявлення раннього фіброзу печінки за мінімальним об'ємом крові. Результати роботи опубліковано у Chemical Engineering Journal. В основі технології лежить визначення рівня карбокситермінального пропептиду проколагену I типу (PICP) – білка, що вивільняється під час синтезу колагену і відображає активність формування фіброзної тканини.

Біосенсор складається з вуглецевого електрода, модифікованого золотими наночастинками й антитілами до PICP. Зв'язування біомаркера зі специфічними антитілами змінює електричний опір поверхні сенсора, який реєструють методом електрохімічної імпедансної спектроскопії. На відміну від багатьох лабораторних методик, аналіз не потребує складної підготовки зразків, додаткового фарбування чи багатоетапного оброблення, що потенційно спрощує його інтеграцію у клінічну практику.

Однією з головних технічних проблем під час аналізу крові є неспецифічне зв'язування численних білків плазми, яке може знижувати точність результатів. Для усунення цього ефекту автори застосували спеціальне покриття, що блокує адсорбцію сторонніх білків. Завдяки цьому вдалося досягти надзвичайно високої аналітичної чутливості – межа виявлення PICP становила лише 0,81 пг/мл.

Клінічну ефективність системи перевірили на зразках крові пацієнтів із фіброзом печінки і здорових добровольців. Біосенсор продемонстрував чутливість 95,24% і специфічність 100%, успішно диференціюючи пацієнтів із фіброзом від осіб без захворювання. Такі показники свідчать про високу діагностичну точність технології навіть на ранніх стадіях патологічного процесу.

Хоча результати потребують підтвердження у масштабніших клінічних дослідженнях, FIB-EIS демонструє значний потенціал як інструмент ранньої неінвазивної діагностики фіброзу печінки. Завдяки подальшій мініатюризації платформи можливе створення портативних діагностичних пристроїв для амбулаторної практики і, відповідно, швидкої та доступної діагностики.

Джерело: <https://www.news-medical.net/news/20260714/Ultrasensitive-biosensor-detects-early-stage-liver-fibrosis-using-small-amount-of-blood.aspx>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі



**Health-ua.com**  
Спеціалізований  
медичний  
портал



# Вимоги до складу харчових продуктів для спеціальних медичних цілей



**Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей – це спеціально розроблений та виготовлений продукт для годування пацієнтів (серед них і дітей грудного та раннього віку), який потрібно споживати за призначенням лікаря та/або під його наглядом. Він призначений для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування пацієнтів з обмеженою, ослабленою або порушеною здатністю приймати, перетравлювати, засвоювати звичайні харчові продукти або певні поживні речовини, що містяться в них, або їх метаболіти. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей також можуть призначати для повного або часткового годування пацієнтів з іншими визначеними лікарями потребами, які неможливо задовольнити за допомогою модифікації звичайного раціону харчування.**

**У травні оприлюднено проєкт наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження вимог до складу харчових продуктів для спеціальних медичних цілей». Від обов'язкового дотримання цих вимог залежить безпечність та якість харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.**

## I. Загальні положення

1. Ці Вимоги поширюються на всіх операторів ринку харчових продуктів, що здійснюють виробництво й обіг харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.

Такі харчові продукти можна вводити в обіг лише у разі їх відповідності цим Вимогам.

2. У цих Вимогах терміни вжито у значеннях, наведених у таких законах України: «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» (далі – Закон про безпечність), «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів», «Про державний контроль за дотриманням законодавства про харчові продукти, корми, побічні продукти тваринного походження, здоров'я тварин та благополуччя тварин», а також у Вимогах до безпечності та окремих показників якості дитячого харчування, затверджених наказом МОЗ України від 23 червня 2022 р. № 1084, зареєстрованих в Міністерстві юстиції України 08 липня 2022 р. за № 755/38091, та інших нормативно-правових актах у сфері безпечності й окремих показників якості харчових продуктів.

3. Вміст залишкових кількостей пестицидів визначають із застосуванням методів (методик) відбору зразків та лабораторних досліджень (випробувань), вимоги до яких встановлено Законом України «Про державний контроль за дотриманням законодавства про харчові продукти, корми, побічні продукти тваринного походження, здоров'я тварин та благополуччя тварин».

## II. Особливості складу харчових продуктів для спеціальних медичних цілей

**1. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей класифіковано за такими категоріями:**

1) повноцінний харчовий продукт зі стандартним вмістом поживних речовин; його споживають відповідно до інструкції виробника, він може бути єдиним джерелом харчування для осіб, для яких призначений;

2) повноцінний харчовий продукт з адаптованим вмістом поживних речовин, розроблений для конкретного захворювання, розладу або медичного стану; його вживають відповідно до інструкції виробника, він може бути єдиним джерелом харчування для осіб, для яких призначений;

3) неповноцінний харчовий продукт зі стандартним або адаптованим вмістом поживних речовин, розроблений для конкретного захворювання, розладу або медичного стану, що не може бути єдиним джерелом харчування для осіб, для яких призначений.

Харчові продукти, зазначені в підпунктах 1 та 2 цього пункту, також можна споживати як часткову заміну або доповнення до раціону пацієнта.

**2. Склад харчових продуктів для спеціальних медичних цілей** базується на науково обґрунтованих медичних принципах і засадах нутриціології.

Харчові продукти для спеціальних медичних цілей відповідно до інструкції виробника мають бути безпечними і корисними, а також ефективно задовольняти специфічні потреби у харчуванні осіб, для яких вони призначені, що підтверджено загальноновизнаними науковими даними.

3. До речовин, які можна використовувати для виробництва харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, належать вітаміни, мінеральні речовини, амінокислоти, карнітин, туарин і нуклеотиди.

**4. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей не мають містити жодних речовин у кількостях, що становлять загрозу для здоров'я осіб, для яких вони призначені.**

Для речовин, що є штучними наноматеріалами, підтвердити відповідність вимозі, зазначеній в абзаці першому цього пункту, можна, застосувавши загальноновизнані методи лабораторних досліджень (випробувань) у разі необхідності.

**5. До харчових продуктів додають речовини для спеціальних медичних цілей, для того щоб виконати вимоги, викладені в абзаці другому пункту 2 цього розділу, за умови що на основі загальноновизнаних наукових даних підтверджено їх біодоступність для використання організмом людини, поживну або фізіологічну дію та придатність для осіб, для яких призначений харчовий продукт.**

6. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей, крім речовин, зазначених у пункті 3 цього розділу, **можуть містити новітні харчові продукти**, дозволені до використання відповідно до вимог частини першої статті 31 Закону про безпечність за умови їх відповідності вимогам, встановленим під час їх державної реєстрації та/або реєстрації в Європейському Союзі.

**7. Склад харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, що розроблені для задоволення потреб у харчуванні дітей грудного віку, щодо вмісту вітамінів та мінеральних речовин має відповідати таким вимогам:**

- для категорії, зазначеної у підпункті 1 пункту 1 цього розділу, вітаміни та мінеральні речовини містяться у межах мінімальних та максимальних значень (табл. 1);
- для категорії, зазначеної у підпункті 2 пункту 1 цього розділу, вітаміни та мінеральні речовини містяться у межах значень (табл. 2) без шкоди для модифікацій однієї або кількох таких поживних речовин, необхідних для цільового використання таких харчових продуктів;
- для категорії, зазначеної у підпункті 3 пункту 1 цього розділу, максимальні рівні вітамінів і мінеральних речовин не перевищують значень (табл. 1) без шкоди для модифікацій однієї або кількох таких поживних речовин, необхідних для цільового використання таких харчових продуктів.

8. Склад харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, розроблених **для задоволення потреб у харчуванні дітей грудного віку, щодо інших поживних речовин** відповідає вимогам до їх вмісту, встановленим для дитячих сумішей початкових і дитячих сумішей для подальшого годування відповідно до Вимог до безпечності та окремих показників якості дитячого харчування, затверджених наказом МОЗ України від 23 червня 2022 р. № 1084, зареєстрованих в Міністерстві юстиції України 08 липня 2022 р. за № 755/38091, якщо це не суперечить їх цільовому використанню.

9. Склад харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, крім тих що розроблені для задоволення потреб у харчуванні дітей грудного віку, **щодо вмісту вітамінів та мінеральних речовин** має відповідати таким вимогам:

| Таблиця 1. Значення вітамінів та мінералів у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей, що розроблені для задоволення потреб у харчуванні дітей грудного віку |                      |                       |                       |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Компонент                                                                                                                                                             | На 100 кДж (мінімум) | На 100 кДж (максимум) | На 100 ккал (мінімум) | На 100 ккал (максимум) |
| Вітаміни                                                                                                                                                              |                      |                       |                       |                        |
| Вітамін А (мкг-РЕ) <sup>1</sup>                                                                                                                                       | 16,7                 | 43                    | 70                    | 180                    |
| Вітамін D (мкг)                                                                                                                                                       | 0,48                 | 0,72                  | 2                     | 3                      |
| Вітамін К (мкг)                                                                                                                                                       | 0,24                 | 6                     | 1                     | 25                     |
| Вітамін С (мг)                                                                                                                                                        | 0,96                 | 7,2                   | 4                     | 30                     |
| Тіамін (мкг)                                                                                                                                                          | 9,6                  | 72                    | 40                    | 300                    |
| Рибофлавін (мкг)                                                                                                                                                      | 14,3                 | 107                   | 60                    | 450                    |
| Вітамін В <sub>6</sub> (мкг)                                                                                                                                          | 4,8                  | 72                    | 20                    | 300                    |
| Ніацин (мг) <sup>2</sup>                                                                                                                                              | 0,1                  | 0,72                  | 0,4                   | 3                      |
| Фолат (мкг-ДЕФ) <sup>3</sup>                                                                                                                                          | 3,6                  | 11,4                  | 15                    | 47,6                   |
| Вітамін В <sub>12</sub> (мкг)                                                                                                                                         | 0,02                 | 0,12                  | 0,1                   | 0,5                    |
| Пантотенова кислота (мг)                                                                                                                                              | 0,1                  | 0,48                  | 0,4                   | 2                      |
| Біотин (мкг)                                                                                                                                                          | 0,24                 | 4,8                   | 1                     | 20                     |
| Вітамін Е (мг α-токоферол) <sup>4</sup>                                                                                                                               | 0,14                 | 1,2                   | 0,6                   | 5                      |
| Мінерали                                                                                                                                                              |                      |                       |                       |                        |
| Натрій (мг)                                                                                                                                                           | 6                    | 14,3                  | 25                    | 60                     |
| Хлорид (мг)                                                                                                                                                           | 14,3                 | 38,2                  | 60                    | 160                    |
| Калій (мг)                                                                                                                                                            | 19,1                 | 38,2                  | 80                    | 160                    |
| Кальцій (мг) <sup>5</sup>                                                                                                                                             | 12                   | 60                    | 50                    | 250                    |
| Фосфор (мг) <sup>6</sup>                                                                                                                                              | 6                    | 24                    | 25                    | 100                    |
| Магній (мг)                                                                                                                                                           | 1,2                  | 3,6                   | 5                     | 15                     |
| Залізо (мг)                                                                                                                                                           | 0,07                 | 0,6                   | 0,3                   | 2,5                    |
| Цинк (мг)                                                                                                                                                             | 0,12                 | 0,6                   | 0,5                   | 2,4                    |
| Мідь (мкг)                                                                                                                                                            | 14,3                 | 29                    | 60                    | 120                    |
| Йод (мкг)                                                                                                                                                             | 3,6                  | 8,4                   | 15                    | 35                     |
| Селен (мкг)                                                                                                                                                           | 0,72                 | 2                     | 3                     | 8,6                    |
| Марганець (мкг)                                                                                                                                                       | 0,24                 | 24                    | 1                     | 100                    |
| Хром (мкг)                                                                                                                                                            | –                    | 2,4                   | –                     | 10                     |
| Молібден (мкг)                                                                                                                                                        | –                    | 3,3                   | –                     | 14                     |
| Фторид (мкг)                                                                                                                                                          | –                    | 47,8                  | –                     | 200                    |

Примітки:

<sup>1</sup> попередньо сформований вітамін А; РЕ = еквівалент повністю транс-ретинолу;

<sup>2</sup> попередньо сформований ніацин;

<sup>3</sup> дієтичний еквівалент фолату: 1 мкг DFE = 1 мкг харчового фолату = 0,6 мкг фолієвої кислоти;

<sup>4</sup> на основі активності вітаміну E RRR-α-токоферолу;

<sup>5</sup> молярне співвідношення кальцію до доступного фосфору має бути від 1 до 2;

<sup>6</sup> загальний фосфор.

• для категорії, що зазначена у підпункті 1 пункту 1 цього розділу, вітаміни та мінеральні речовини містяться у межах мінімальних і максимальних значень (табл. 2);

• для категорії, що зазначена у підпункті 2 пункту 1 цього розділу, вітаміни та мінеральні речовини містяться у межах значень, наведених у таблиці 2, без шкоди для модифікацій однієї або кількох таких поживних речовин, необхідних для цільового використання таких харчових продуктів;

• для категорії, зазначеної у підпункті 3 пункту 1 цього розділу, максимальні рівні вітамінів і мінеральних речовин не перевищують значень, наведених у таблиці 2, без шкоди для модифікацій однієї або кількох таких поживних речовин, необхідних для цільового використання таких харчових продуктів.

**10. Значення вмісту вітамінів і мінеральних речовин**, наведені у таблицях 1 і 2, застосовують до готових до споживання харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, що продаються вже такими, або після їх приготування відповідно до інструкції виробника.

| Таблиця 2. Значення вітамінів і мінералів у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей, окрім тих, які розроблені для задоволення потреб у харчуванні дітей грудного віку                                                        |                                         |                          |                                          |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|------------------------|
| Компонент                                                                                                                                                                                                                               | На 100 кДж (мінімум)                    | На 100 кДж (максимум)    | На 100 ккал (мінімум)                    | На 100 ккал (максимум) |
| Вітаміни                                                                                                                                                                                                                                |                                         |                          |                                          |                        |
| Вітамін А (мкг-РЕ)                                                                                                                                                                                                                      | 8,4                                     | 43                       | 35                                       | 180                    |
| Вітамін D (мкг)                                                                                                                                                                                                                         | 0,12                                    | 0,65 / 0,75 <sup>1</sup> | 0,5                                      | 2,5 / 3 <sup>1</sup>   |
| Вітамін К (мкг)                                                                                                                                                                                                                         | 0,85                                    | 5                        | 3,5                                      | 20                     |
| Вітамін С (мг)                                                                                                                                                                                                                          | 0,54                                    | 5,25                     | 2,25                                     | 22                     |
| Тіамін (мг)                                                                                                                                                                                                                             | 0,015                                   | 0,12                     | 0,06                                     | 0,5                    |
| Рибофлавін (мг)                                                                                                                                                                                                                         | 0,02                                    | 0,12                     | 0,08                                     | 0,5                    |
| Вітамін В <sub>6</sub> (мг)                                                                                                                                                                                                             | 0,02                                    | 0,12                     | 0,08                                     | 0,5                    |
| Ніацин (мг НЕ)                                                                                                                                                                                                                          | 0,22                                    | 0,75                     | 0,9                                      | 3                      |
| Фолієва кислота (мкг)                                                                                                                                                                                                                   | 2,5                                     | 12,5                     | 10                                       | 50                     |
| Вітамін В <sub>12</sub> (мкг)                                                                                                                                                                                                           | 0,017                                   | 0,17                     | 0,07                                     | 0,7                    |
| Пантотенова кислота (мг)                                                                                                                                                                                                                | 0,035                                   | 0,35                     | 0,15                                     | 1,5                    |
| Біотин (мкг)                                                                                                                                                                                                                            | 0,18                                    | 1,8                      | 0,75                                     | 7,5                    |
| Вітамін Е (мг α-ТЕ)                                                                                                                                                                                                                     | 0,1 мг / 100 доступних кДж <sup>2</sup> | 0,75                     | 0,5 мг / 100 доступних ккал <sup>2</sup> | 3                      |
| Мінерали                                                                                                                                                                                                                                |                                         |                          |                                          |                        |
| Натрій (мг)                                                                                                                                                                                                                             | 7,2                                     | 42                       | 30                                       | 175                    |
| Хлорид (мг)                                                                                                                                                                                                                             | 7,2                                     | 42                       | 30                                       | 175                    |
| Калій (мг)                                                                                                                                                                                                                              | 19                                      | 70                       | 80                                       | 295                    |
| Кальцій (мг)                                                                                                                                                                                                                            | 8,4 / 12 <sup>1</sup>                   | 42 / 60 <sup>1</sup>     | 35 / 50 <sup>1</sup>                     | 175 / 250 <sup>1</sup> |
| Фосфор (мг)                                                                                                                                                                                                                             | 7,2                                     | 19                       | 30                                       | 80                     |
| Магній (мг)                                                                                                                                                                                                                             | 1,8                                     | 6                        | 7,5                                      | 25                     |
| Залізо (мг)                                                                                                                                                                                                                             | 0,12                                    | 0,5                      | 0,5                                      | 2                      |
| Цинк (мг)                                                                                                                                                                                                                               | 0,12                                    | 0,36                     | 0,5                                      | 1,5                    |
| Мідь (мкг)                                                                                                                                                                                                                              | 15                                      | 125                      | 60                                       | 500                    |
| Йод (мкг)                                                                                                                                                                                                                               | 1,55                                    | 8,4                      | 6,5                                      | 35                     |
| Селен (мкг)                                                                                                                                                                                                                             | 0,6                                     | 2,5                      | 2,5                                      | 10                     |
| Марганець (мг)                                                                                                                                                                                                                          | 0,012                                   | 0,12                     | 0,05                                     | 0,5                    |
| Хром (мкг)                                                                                                                                                                                                                              | 0,3                                     | 3,6                      | 1,25                                     | 15                     |
| Молібден (мкг)                                                                                                                                                                                                                          | 0,84                                    | 4,3                      | 3,5                                      | 18                     |
| Фторид (мг)                                                                                                                                                                                                                             | –                                       | 0,05                     | –                                        | 0,2                    |
| Примітки:<br><sup>1</sup> для харчових продуктів, призначених для дітей віком від 1 до 10 років;<br><sup>2</sup> для вітаміну Е мінімум також визначають як 0,5 мг на 1 г поліненасичених жирних кислот, виражених як лінолева кислота. |                                         |                          |                                          |                        |

III. Вимоги стосовно пестицидів у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей, що призначені для дітей грудного та раннього віку

1. Вміст залишкових кількостей кожної діючої речовини пестицидів у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей, що призначені для дітей грудного і раннього віку, не має перевищувати 0,01 мг/кг.

2. Як виняток із вимог, наведених у пункті 1 цього розділу, для діючих речовин пестицидів застосовують максимальні межі залишків у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей (табл. 3).

3. Для виробництва харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, призначених для дітей грудного і раннього віку, застосовують лише харчові продукти, у первинному виробництві яких не використовували пестицидів, що містять діючі речовини, перелік яких наведено на панелі.

Панель

Діючі речовини, заборонені для використання у пестицидах, які застосовують у первинному виробництві харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, призначених для дітей грудного і раннього віку

1. Алдрин

2. Дільдрин

3. Дисульфотон

4. Ендрин

5. Фенсульфотион

6. Фентин

7. Галоксифоп

8. Гептахлор

9. Гексахлорбензол

10. Нітрофен

11. Ометоат

12. Тербуфос

Примітка: застосовують максимально допустимі рівні залишків, визначених законодавством про безпечність, та окремі показники якості харчових продуктів.

| Таблиця 3. Максимальні межі залишків діючих речовин пестицидів у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей, до яких не застосовують вимогу пункту 1 розділу III Вимог |                                         |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| № з/п                                                                                                                                                                         | Хімічна назва вихідної сполуки речовини | Максимальний рівень залишків (мг/кг) |
| 1                                                                                                                                                                             | Кадусафос                               | 0,006                                |
| 2                                                                                                                                                                             | Деметон-S-метил                         | –                                    |
| 3                                                                                                                                                                             | Деметон-S-метил-сульфон                 | 0,006                                |
| 4                                                                                                                                                                             | Оксидеметон-метил                       | –                                    |
| 5                                                                                                                                                                             | Етопрофос                               | 0,008                                |
| 6                                                                                                                                                                             | Фіпроніл                                | 0,004                                |
| 7                                                                                                                                                                             | Пропінеб                                | 0,006                                |

Пестициди (панель) вважають такими, що не застосовувались, якщо їх залишки в харчових продуктах для спеціальних медичних цілей, що призначені для дітей грудного і раннього віку, не визначають на рівні 0,003 мг/кг і менше відповідно до вимог, встановлених пунктом 3 розділу 1.

4. Вимоги до вмісту залишків діючих речовин пестицидів, що зазначені в пунктах 1, 2 і 3 цього розділу, застосовують до харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, готових до споживання, що продаються вже такими, або після їх приготування відповідно до інструкції виробника.

IV. Надання інформації про харчові продукти для спеціальних медичних цілей та їх реклама

1. Надання інформації про харчові продукти для спеціальних медичних цілей та рекламу таких харчових продуктів здійснюють відповідно до Закону України «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів» і Закону України «Про рекламу» з урахуванням особливостей, встановлених цими Вимогами.

**Маркування, представлення і реклама** харчових продуктів для спеціальних медичних цілей мають забезпечувати надання інформації щодо належного використання таких харчових продуктів; не мають вводити споживача в оману чи приписувати таким харчовим продуктам властивість запобігати, лікувати або виліковувати захворювання, а також натякати на такі властивості.

Положення абзаца другого цього пункту не обмежують поширення інформації або рекомендацій, призначених виключно для осіб, які мають кваліфікацію в галузі медицини, харчування, фармації, або для інших медичних працівників, відповідальних за догляд за матерями і дітьми.

2. Інформація про харчові продукти для спеціальних медичних цілей має містити такі відомості:

- що харчовий продукт можна використовувати лише під медичним спостереженням\*;
- повідомлення про те, чи може такий харчовий продукт бути єдиним джерелом харчування\*;
- повідомлення (за потреби) про вік осіб, для яких призначений такий харчовий продукт\*;
- що харчовий продукт становить небезпеку для здоров'я у разі його споживання особами, які не мають захворювань, розладів або медичних станів, за наявності яких призначено цей харчовий продукт, якщо таке повідомлення є доречним\*;
- повідомлення «Для дієтичного харчування ...», де пропуск заповнюють, зазначивши про захворювання, розлад або медичний стан, для яких призначений харчовий продукт;
- повідомлення про запобіжні заходи та протипоказання, де це доречно;
- опис властивостей та/або характеристик, які свідчать про корисність харчового продукту з огляду на захворювання, розлад або медичний стан, для яких він призначений. Зокрема, у зв'язку з його спеціальною обробкою та складом поживних речовин, вміст яких було збільшено, зменшено, виключено або іншим чином змінено, а також обґрунтування споживання харчового продукту;
- попередження, що харчовий продукт не призначено для парентерального застосування, де це доречно;
- інструкції щодо приготування, використання та зберігання харчового продукту після відкриття контейнера, за необхідності.

3. Інформацію, наведену в пункті 2 цього розділу, зазначають із дотриманням вимог, встановлених частинами п'ятою і шостою статті 8 Закону України «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів».

4. Інформація про харчові продукти для спеціальних медичних цілей має обов'язково містити такі відомості про поживну цінність:

- кількість мінеральних речовин та вітамінів (табл. 1, 2), що наявні у харчовому продукті;

\*Перед інформацією, наведеною в цих підпунктах, зазначають: «Важливе повідомлення» тощо.

- кількість компонентів білків, вуглеводів, жирів та/або інших поживних речовин та їх компонентів, зазначити про які необхідно для належного цільового використання харчового продукту;
- інформація про осмолальність або осмоларність продукту, де це доречно;
- інформація про джерело і природу білка та/або білкових гідролізаторів, що містяться в харчовому продукті.

5. Інформація про поживну цінність є обов'язковою для всіх харчових продуктів для спеціальних медичних цілей незалежно від розміру найбільшої поверхні упаковки або контейнера.

6. Положення статей 24-27 Закону України «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів» застосовують до всіх поживних речовин, які є предметом відомостей про поживну цінність для харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.

7. Інформацію щодо енергетичної цінності та кількості поживних речовин у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей зазначають для стану, в якому вони запропоновані для реалізації, а також її можна зазначати для готового до споживання харчового продукту після його приготування відповідно до інструкції виробника.

8. Складники відомостей про поживну цінність харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, які не наведено в додатку 11 до Закону «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів», зазначають після найбільш відповідного запису цього додатка, до якого вони належать або компонентами якого є.

Складники відомостей про поживну цінність харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, які не наведено в додатку 11 Закону і не належать до жодного із записів цього додатка або не є компонентами будь-якого із них, зазначають в інформації про поживну цінність після останнього запису цього додатка.

9. Кількість натрію зазначають разом з іншими мінеральними речовинами, цю інформацію можна повторювати поруч із зазначенням вмісту солі у такий спосіб: «Сіль: Х г (з них натрію: Y мг)».

10. Заборонено стверджувати про поживну цінність та користь здоров'я для харчових продуктів для спеціальних медичних цілей.

V. Спеціальні вимоги до харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, розроблених для задоволення потреб у харчуванні дітей грудного віку

1. Виклад усіх обов'язкових відомостей про такі харчові продукти має бути державною мовою та зрозумілим для споживача без додаткових роз'яснень.

2. У маркуванні, представленні та рекламі таких харчових продуктів **заборонено використовувати зображення дітей грудного або раннього віку або інші зображення чи текст, які можуть ідеалізувати використання харчового продукту.** Можливе використання графічних зображень для зручності ідентифікації та ілюстрації методів приготування.

3. Маркування, представлення і рекламу таких харчових продуктів розробляють так, щоб споживачі могли їх чітко відрізнити від дитячих сумішей початкових і дитячих сумішей для подальшого годування, зокрема це стосується тексту, зображень та кольорів, які використовують, щоб уникнути будь-якого ризику переплутати ці продукти.

4. Реклама таких харчових продуктів обмежується лише виданнями, що спеціалізуються на питаннях догляду за дітьми грудного віку, та науковими виданнями. Зазначена в цьому пункті реклама має містити лише інформацію наукового та фактичного характеру.

Положення цього пункту не обмежують поширення інформації, яка призначена лише для фахівців у сфері охорони здоров'я.

5. **Заборонено** розмішувати в місцях роздрібної торгівлі рекламу, роздавати зразки або будь-які інші рекламні засоби для стимулювання продажу таких харчових продуктів безпосередньо споживачам на рівні роздрібної торгівлі, зокрема на спеціальних вітринах, дисплеях, купонах на знижку, подарунках, під час спеціальних розпродажів, продажів за ціною, нижчою за їхню фактичну собівартість, обумовлення купівлі цих харчових продуктів купівлею інших.

6. Операторам ринку заборонено надавати споживачам, зокрема вагітним жінкам, матерям або членам їхніх сімей, безкоштовні або за зниженою ціною зразки таких харчових продуктів або будь-які інші рекламні подарунки до них.

Текст адаптовано і уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Надруковано зі скороченнями. Ознайомитися з повним текстом можна на сайті МОЗ України за посиланням:  
<https://moz.gov.ua/uk/povidomlennya-pro-oprilyudnennya-proyektu-nakazu-ministerstva-ohoroni-zdorov-ya-ukrayini-pro-zatverdzhennya-vimog-do-skladu-harchovih-produktiv-dlya-specialnih-medichnih-cilej>

Здоров'я України

15

# Карциноми гепатобіліарного тракту

## Стандарт медичної допомоги

**Карциноми гепатобіліарного тракту (КГТ) – це рак, що характеризується високою летальністю та охоплює спектр інвазивних карцином, які виникають у печінці (гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)), жовчних протоках (внутрішньопечінкова і позапечінкова холангіокарцинома (ХК)) та жовчному міхурі. ХК охоплюють усі пухлини, що походять з епітелію жовчних проток. Рання діагностика і початок лікування пацієнтів із КГТ сприяють запобіганню ускладненням і покращенню якості життя пацієнтів. Стандарт призначений забезпечити організацію надання медичної допомоги, зокрема діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів із КГТ і раком жовчного міхура (РЖМ) на всіх етапах медичної допомоги.**

### Загальна частина

**Назва діагнозу:** Карциноми гепатобіліарного тракту.  
**Коди стану або захворювання.** НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:  
C22 Злоякісне новоутворення печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток;  
C23 Злоякісне новоутворення жовчного міхура;  
C24 Злоякісне новоутворення інших та неуточнених частин жовчовивідних шляхів.

### Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам із карциномами гепатобіліарного тракту

**Положення стандарту медичної допомоги (СМД).** Медичну допомогу пацієнти із КГТ отримують в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу. Вона потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, що мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування злоякісних новоутворень печінки.

Лікарі різних спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику і клінічних проявів КГТ з метою раннього виявлення і направлення пацієнта до відповідного ЗОЗ.

**Обґрунтування.** Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою обстеження і лікування, а також невіддільною частиною скоординованої допомоги в онкології.

Заходи з раннього (своєчасного) виявлення цього виду злоякісних пухлин дають змогу суттєво поліпшити стан пацієнта.

### Критерії якості медичної допомоги

*Обов'язкові*

- 1) Пацієнтів, у яких під час візуалізаційного дослідження виявлено підозріле утворення в жовчному міхурі, печінці чи жовчних протоках, направляють до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, для підтвердження або спростування діагнозу і проведення спеціального лікування.
- 2) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики і лікування пацієнтів із КГТ.
- 3) Забезпечення пацієнтам після радикального лікування дотримання графіка оглядів і обстежень, пацієнтам із захворюванням, що прогресує після завершення спеціального лікування, — адекватного знеболення, проведення інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.
- 4) Надання інформації пацієнтам, які отримали спеціальне протипухлинне лікування, щодо його можливих віддалених побічних ефектів, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень.

*Бажані*

- 5) Членів сім'ї/осіб, які здійснюють догляд, за згодою пацієнта, забезпечують у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, плану обстеження, лікування і подальшого спостереження.
- 6) Надання психоемоційної підтримки пацієнтам із КГТ та членам їхніх сімей, щоб послабити психологічний дистрес.

### Розділ II. Діагностика і стадіювання карцином гепатобіліарного тракту

**Положення СМД.** Діагноз КГТ встановлюють у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на основі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження пацієнта, лабораторних, радіологічних методів дослідження та за результатами морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення (окрім резектабельних пухлин; панель 1).

Для визначення плану лікування пацієнтам, яким встановлено діагноз КГТ і РЖМ, можуть бути призначені додаткові обстеження, проведена періопераційна підготовка та визначений прогноз захворювання.

**Обґрунтування.** Понад 90% ХК є аденокарциномами. Вони поділяються за характером росту на три гістологічні типи: мас-формування, протокова інфільтрація та внутрішньопротоковий ріст. ХК діагностують в усіх відділах жовчовивідної системи.

ВПХК — первинне злоякісне новоутворення печінки, для якого характерне виникнення солідних пухлинних вогнищ, що походять з епітелію внутрішньопечінкових жовчних проток. Основними факторами ризику розвитку ВПХК є хронічні захворювання печінки незалежно від етіології, а саме: первинний склерозивний холангіт, гепатолітіаз, цироз печінки, вірусний гепатит В і С, печінкові гельмінтози, запальні захворювання кишечника (ЗЗК), цукровий діабет, ожиріння, вживання алкоголю та паління.

ВПХК впродовж тривалого часу може не мати клінічних симптомів, проте пацієнт скаржиться на втомлюваність, підвищення температури, втрату маси тіла, біль у правому підребер'ї. Жовтяниця — нехарактерний симптом для ВПХК, вона частіше розвивається при інвазії позапечінкових жовчних проток внаслідок заміщення великої частини паренхіми печінки пухлиною або оклюзії пухлиною печінкових вен.

Позапечінкові ХК (ППХК) трапляються частіше, ніж внутрішньопечінкові. Вони виникають у будь-якому місці позапечінкової жовчної протоки — від місця з'єднання правої та лівої печінкової протоки до загальної жовчної протоки включно із внутрішньопечінковою частиною. Далі їх класифікують на хілярні або дистальні пухлини. Хілярні ХК (які також називають пухлинами Клацкіна) виникають у місці з'єднання правої та лівої печінкових проток або поблизу нього; дистальні ХК — це позапечінкові ураження, що виникають

Панель 1

### Морфологічна та молекулярна класифікація КГТ

Макроскопічно — на три патерні росту:

- мас-формуєчий: солідна маса в паренхімі печінки;
- перидуктальний інфільтрат: інфільтрати вздовж порталних гілок, що спричиняють стриктури жовчних проток;
- внутрішньопротоковий ріст: папілярне або поліпоподібне зростання всередині розширеної жовчної протоки.

Мікроскопічно внутрішньопечінкова холангіокарцинома (ВПХК) представлена добре сформованою фіброзною стромою або із залозами у великій кількості. Залози вистелені клітинами з різним ступенем атипії та плеоморфізму.

Зазвичай це високодиференційована аденокарцинома з легкою атипією; однак також може бути вогнищева атипія з вираженим плеоморфізмом.

Часто трапляються мультицентричні пухлини і периневральна інвазія.

Гістологічні варіанти включають муцинозні, кільцеподібні, світлоклітинні, лімфоепітеліомоподібні, щитоподібно-фолікулоподібні, аденосквамозні та саркоматодні.

ВПХК поділяють на малий і великий протоковий типи.

#### • Малий протоковий тип:

- локалізація — периферична паренхіма печінки;
- формування маси;
- кубоподібні клітини, що утворюють невеликі трубчасті або анастомозуючі залози;
- нечаста лімфоваскулярна/периневральна інвазія;
- CD56, N-кадгерин, CRP позитивний;
- підтипи включають ХК, ВПХК із малюнком, подібним до мальформації протокової пластинки.

#### • Великий протоковий тип:

- локалізація — проксимальніше до воріт печінки;
- перидуктальний інфільтрат або мас-формуєчий патерн;
- високі стовпчасті клітини, які утворюють великі залози всередині відкритого просвіту; зазвичай містять муцин;
- біліарна інтраепітеліальна неоплазія, внутрішньопротокова біліарна неоплазія, інтрадуктальна тубулопапілярна неоплазія є прекурсорами;
- характерна лімфоваскулярна/периневральна інвазія;
- MUC5AC, MUC6, S100P і TFF1 позитивні.

у позапечінкових жовчних протоках над фатеровим соском і нижче від місця злиття лівої та правої жовчних проток. Хілярні ХК — найпоширеніший тип позапечінкових ХК.

Основними факторами ризику розвитку ППХК є гепато- та холангіолітіаз, вірусний гепатит В і С, кісти холедоха, токсини (діоксин, полівінілхлорид, алкоголь), ЗЗК, печінкові гельмінтози, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Для ППХК характерна маніфестація захворювання з механічної жовтяниці, що зумовлена обструкцією позапечінкових жовчних проток.

Клінічна картина IgG4-асоційованого холангіту, що проявляється стриктурами жовчних проток та обструктивною жовтяницею, може бути подібною до ППХК. Тому у пацієнтів із непереконливим діагнозом ППХК необхідно визначити рівень IgG4 в сироватці крові, щоб уникнути недоцільної хірургічної резекції. Пацієнтів з IgG4-асоційованою холангіопатією направляють на лікування до лікаря-гастроентеролога.

РЖМ є найпоширенішим видом КГТ. Переважна більшість випадків РЖМ — це аденокарциноми. Поширеність РЖМ неухильно зростає з віком; у жінок його діагностують частіше, ніж у чоловіків. Для РЖМ характерний місцевоїнвазивний ріст та інвазія в судини, широке метастазування у регіонарні лімфатичні вузли та віддалені метастази.

Жовчнокам'яна хвороба з наявністю хронічного запалення є найпоширенішим фактором ризику РЖМ, причому ризик зростає зі збільшенням розміру каменів. Кальцифікацію стінки жовчного міхура («порцеляновий» жовчний міхур), що є результатом хронічного запалення, також розглядають як фактор ризику РЖМ. Інші фактори ризику: аномальне з'єднання головної протоки підшлункової залози та жовчної протоки, поліпи жовчного міхура (> 1 см), хронічний черевний тиф, первинний склерозивний холангіт і ЗЗК. Аденоміоматоз жовчного міхура також є потенційним, хоча й депо суперечливим фактором ризику.

Пацієнтам із високим ризиком розвитку РЖМ необхідно провести профілактичну холецистектомію. Інші можливі клінічні прояви РЖМ охоплюють підозріле утворення, виявлене під час ультразвукового дослідження (УЗД), обструкцію жовчних проток із жовтяницею чи хронічним боєм у правому верхньому квадранті живота, а також маніфестацію захворювання із жовтяниці, що пов'язана з пухлинною інвазією позапечінкових жовчних проток.

РЖМ часто діагностують на пізній стадії, оскільки на ранніх стадіях він може мати безсимптомний перебіг. Пізніше він набуває агресивного характеру і може швидко поширюватися. Клінічна картина РЖМ подібна до жовчних кольок або хронічного холециститу, тому його часто діагностують випадково під час холецистектомії через доброякісне захворювання жовчного міхура або під час аналізу результатів патоморфологічного дослідження після холецистектомії, виконаної для лікування симптоматичної жовчнокам'яної хвороби.

### Критерії якості медичної допомоги

*Обов'язкові*

- 1) Діагностичні заходи під час первинного обстеження пацієнтів із підозрою на ВПХК, ППХК та РЖМ передбачають збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення, зокрема і неспецифічних, ознак (невмотивоване підвищення температури, апатія, втрата маси тіла, загальна слабкість і біль у верхній частині живота) та морфологічне дослідження біопсії пухлинного утворення (окрім резектабельних пухлин). Пацієнти із ППХК можуть звертатися із жовтяницею, що супроводжується ознаками обструкції жовчних проток. Проводять діагностику супутніх захворювань.

2) Початкове оцінювання функції печінки передбачає вимірювання рівнів білірубіну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, визначення протромбінового часу як міжнародного нормалізованого співвідношення, альбуміну та рівня тромбоцитів (корелюючого для портальної гіпертензії); загальний клінічний аналіз крові; азот сечовини та креатинін для оцінювання функції нирок.

3) Діагностика ВПХК, ППХК, РЖМ передбачає проведення багатофазової комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) черевної порожнини та органів малого таза із внутрішньовенним контрастуванням для оцінювання ураження печінки, магістральних судин, регіонарних лімфатичних вузлів і віддалених органів. Для виключення вторинного ураження органів грудної клітки і для стадіювання пухлини виконують КТ органів грудної клітки з/без внутрішньовенного контрастування. Стадіювання пухлин здійснюють за системою TNM (див. табл. 1-6).

4) Для підтвердження діагнозу перед початком подальшого лікування проводять передопераційну біопсію пацієнтам із нерезектабельним (включно із пухлинами з віддаленими метастазами в лімфатичні вузли навколо черевного стовбура або в ділянці борозни черевної частини аорти й нижньої порожнистої вени) або метастатичним захворюванням (включно із віддаленими метастазами, метастазами у лімфатичні вузли за межами ділянки воріт печінки, а також обширним ураженням воріт печінки, що спричиняє жовтяницю або проникає в судини). Виконують трепан-біопсію утворення.

5) Для оцінювання функціональної резервної здатності печінки у пацієнтів із цирозом використовують класифікацію за шкалою Чайлда – П'ю.

Діагностика ВПХК

6) Для оцінювання резектабельності ВПХК та її стадіювання пацієнтам із жовтяницею проводять (до дренування) консультацію хірурга-онколога. Товстоголкову біопсію проводять лише після визначення статусу резектабельності та трансплантабельності.

7) У разі ускладненого диференційного діагнозу між ВПХК і ГЦК проводять тестування на альфа-фетопротеїн (АФП), особливо у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки.

8) У разі сумнівного діагнозу ВПХК розглядають доцільність проведення серологічних досліджень на вірусні гепатити. Якщо діагностовано гепатит, пацієнта направляють на консультацію до лікаря-інфекціоніста, лікаря-гастроентеролога, лікування проводять відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

9) Біопсію проводять, коли наявні сумніви щодо природи пухлини (диференційна діагностика між ВПХК і ГЦК, наявність пухлин в анамнезі або печінкові метастази, які можуть імітувати ВПХК). Оптимальним методом біопсії для ВПХК є трепан-біопсія.

Діагностика ППХК

10) Для діагностики ППХК проводять магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) та/або КТ із внутрішньовенним контрастуванням для оцінювання поширення пухлини (до хірургічного дренування/стентування жовчних проток).

11) За наявності жовтяниці у пацієнтів із ППХК призначають неінвазивну холангіографію з візуалізацією.

12) У разі ППХК для стадіювання рівня ураження жовчних проток і визначення тактики лікування застосовують класифікацію за Бісмут – Корлетт (табл. 7).

13) Пацієнтам із гілярною ХК, які можуть бути кандидатами на трансплантацію, проти-показана черезочеревинна біопсія. Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

14) У разі резектабельного захворювання перед хірургічним видаленням пухлини слід розглянути виконання лапароскопічної діагностики для виключення дисемінованого захворювання.

15) Пацієнтам із сумнівним діагнозом ППХК та підозрою на холангіопатію необхідно визначити рівень IgG4 в сироватці крові для проведення диференційної діагностики з IgG4-асоційованою холангіопатією та уникнення недоцільної хірургічної резекції. Пацієнтів з IgG4-асоційованою холангіопатією необхідно скерувати до лікаря-гастроентеролога.

Діагностика РЖМ

16) Пацієнтам, у яких виявлено новоутворення жовчного міхура і за результатами клінічних та радіологічних ознак підозрюють резектабельне захворювання, проведення передопераційної біопсії не рекомендовано.

17) За наявності або підозри на хронічне захворювання печінки необхідно провести серологічну діагностику на вірусні гепатити і консультації лікаря-інфекціоніста, лікаря-гастроентеролога.

18) Пацієнтів, у яких виявлено РЖМ за результатами патоморфологічного обстеження препарату після холецистектомії через доброякісне захворювання, слід дообстежити за такими ж принципами, як і пацієнтів із первинним РЖМ.

19) У разі виникнення інтраопераційної підозри на РЖМ під час холецистектомії через доброякісне утворення рекомендовано виконати лапароскопічну діагностику для виключення вторинного ураження очеревини, за можливості провести інтраопераційну біопсію пухлини та завершити операцію, направивши пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу онкологічним хворим.

20) Пацієнтам із нерезектабельним або метастатичним захворюванням для визначення подальшого лікування виконують трепан-біопсію утворення.

21) Для оцінювання глибини інвазії пухлини у стінку жовчного міхура, наявності метастазів у лімфовузлах та віддалених метастазів, виявлення ступеня прямої інвазії пухлини у прилеглі органи/жовчовивідну систему або інвазії в магістральні судини рекомендовано провести візуалізацію (КТ та/або МРТ) із контрастуванням органів черевної порожнини, таза та, за необхідності, грудної клітки.

Бажани

22) За необхідності застосовують неінвазивну МРХПГ, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію або черешкірну черезпечінкову холангіографію, якщо терапевтичне втручання не заплановано.

23) У разі клінічної необхідності рекомендовано визначення рівня сироваткових маркерів: АФП, СА 19-9, РЕА.

24) Пацієнтам із резектабельним захворюванням (на основі візуалізаційних досліджень) та після огляду мультидисциплінарної команди, за необхідності, рекомендовано проведення ПЕТ/КТ для виключення віддалених метастазів і метастазів у регіонарні лімфатичні вузли.

25) За необхідності, пацієнтам із резектабельним захворюванням можна розглянути виконання додаткових методів оцінювання функції печінки (оцінювання індексів ALBI, APRI; УЗ- або МР-еластометрія, гепатосцинтиграфія, функціональна МРТ із гепатоспецифічним контрастом).

26) За необхідності, для діагностики дистальної ППХК може бути використано ендоскопічне УЗД.

27) За необхідності, пацієнтам із нерезектабельним, нетрансплантабельним або метастатичним захворюванням, що є кандидатами на проведення системної терапії, можна розглянути виконання панелі молекулярних досліджень для визначення тактики лікування. Доцільність направлення на генетичне консультування і потенційне тестування на мутації зародкової лінії можна розглядати у пацієнтів, що відповідають будь-якій із цих характеристик: молодий вік на момент встановлення діагнозу; обтяжений особистий анамнез або рак у сімейному анамнезі; відсутність відомих факторів ризику захворювання печінки; наявність мутацій, виявлених під час тестування пухлини, які, за підозрами, можуть бути причиною змін у генах зародкової лінії.

| Таблиця 1. Стадіювання пухлин внутрішньопечінкових жовчних проток за системою TNM (8-ме вид., 2017 р., Американський об'єднаний комітет із питань раку – American Joint Committee on Cancer, AJCC) |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадіювання                                                                                                                                                                                        | Визначення                                                                                                 |
| T – Первинна пухлина                                                                                                                                                                               |                                                                                                            |
| TX                                                                                                                                                                                                 | Первинну пухлину не можна оцінити                                                                          |
| T0                                                                                                                                                                                                 | Немає ознак первинної пухлини                                                                              |
| Tis                                                                                                                                                                                                | Карцинома <i>in situ</i> (внутрішньопротокова пухлина)                                                     |
| T1                                                                                                                                                                                                 | Поодинокі пухлина розміром < 5 см або > 5 см без інвазії судин                                             |
| T1a                                                                                                                                                                                                | Поодинокі пухлина розміром < 5 см без інвазії судин                                                        |
| T1b                                                                                                                                                                                                | Поодинокі пухлина розміром > 5 см без інвазії судин                                                        |
| T2                                                                                                                                                                                                 | Поодинокі пухлина із внутрішньопечінковою інвазією судин або множинні пухлини з інвазією судин або без неї |
| T3                                                                                                                                                                                                 | Пухлина перфорує вісцеральну очеревину                                                                     |
| T4                                                                                                                                                                                                 | Пухлина вражає локальні позапечінкові структури шляхом прямої інвазії                                      |
| N – Регіонарні лімфовузли                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |
| NX                                                                                                                                                                                                 | Регіонарні лімфовузли не можна оцінити                                                                     |
| N0                                                                                                                                                                                                 | Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли                                                             |
| N1                                                                                                                                                                                                 | Наявні метастази в регіонарні лімфатичні вузли                                                             |
| M – Віддалені метастази                                                                                                                                                                            |                                                                                                            |
| M0                                                                                                                                                                                                 | Немає віддалених метастазів                                                                                |
| M1                                                                                                                                                                                                 | Наявні віддалені метастази                                                                                 |

| Таблиця 2. Прогностичні групи (за системою AJCC) |                   |                   |    |
|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----|
| Стадія                                           | T                 | N                 | M  |
| 0                                                | Tis               | N0                | M0 |
| IA                                               | T1a               | N0                | M0 |
| IB                                               | T1b               | N0                | M0 |
| II                                               | T2                | N0                | M0 |
| IIIA                                             | T3                | N0                | M0 |
| IIIB                                             | T4                | N0                | M0 |
|                                                  | Будь-яка стадія T | N1                | M0 |
| IV                                               | Будь-яка стадія T | Будь-яка стадія N | M1 |
| Гістологічний ступінь злоякісності (G)           |                   |                   |    |
| GХ Ступінь злоякісності не можна оцінити         |                   |                   |    |
| G1 Високодиференційована пухлина                 |                   |                   |    |
| G2 Помірно диференційована пухлина               |                   |                   |    |
| G3 Низькодиференційована пухлина                 |                   |                   |    |

| Таблиця 3. Стадіювання перихілярних пухлин жовчних проток за системою TNM (8-ме вид., 2017 р., AJCC) |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадіювання                                                                                          | Визначення                                                                                                                                                                                                                                                  |
| T                                                                                                    | Первинна пухлина                                                                                                                                                                                                                                            |
| TX                                                                                                   | Первинну пухлину не можна оцінити                                                                                                                                                                                                                           |
| T0                                                                                                   | Немає ознак первинної пухлини                                                                                                                                                                                                                               |
| Tis                                                                                                  | Карцинома <i>in situ</i> /дисплазія високого ступеня                                                                                                                                                                                                        |
| T1                                                                                                   | Пухлина обмежена жовчною протокою, з поширенням на м'язовий шар або фіброзну тканину                                                                                                                                                                        |
| T2                                                                                                   | Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову тканину, або пухлина інвазує прилеглу паренхіму печінки                                                                                                                                     |
| T2a                                                                                                  | Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову тканину                                                                                                                                                                                     |
| T2b                                                                                                  | Пухлина інвазує прилеглу паренхіму печінки                                                                                                                                                                                                                  |
| T3                                                                                                   | Пухлина інвазує гілки ворітної вени або печінкової артерії з одного боку                                                                                                                                                                                    |
| T4                                                                                                   | Пухлина інвазує головний стовбур ворітної вени чи її гілки з двох боків або загальну печінкову артерію; або гілки жовчних проток другого порядку з двох боків з ураженням гілок ворітної вени або печінкової артерії з протилежного боку                    |
| N                                                                                                    | Регіонарні лімфовузли                                                                                                                                                                                                                                       |
| NX                                                                                                   | Регіонарні лімфовузли не можна оцінити                                                                                                                                                                                                                      |
| N0                                                                                                   | Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли                                                                                                                                                                                                              |
| N1                                                                                                   | Ураження від одного до трьох лімфатичних вузлів, до яких зазвичай належать хілярні лімфовузли, лімфовузли вздовж міхурової протоки, загальної жовчної протоки, печінкової артерії, задні панкреатодуоденальні лімфовузли та лімфовузли вздовж ворітної вени |
| N2                                                                                                   | Ураження чотирьох або більше лімфатичних вузлів на ділянках, описаних для N1                                                                                                                                                                                |
| M                                                                                                    | Віддалені метастази                                                                                                                                                                                                                                         |
| M0                                                                                                   | Немає віддалених метастазів                                                                                                                                                                                                                                 |
| M1                                                                                                   | Віддалені метастази                                                                                                                                                                                                                                         |

# Карциноми гепатобіліарного тракту

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 16.

| Таблиця 4. Прогностичні групи (за системою AJCC) |                   |                   |    |
|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----|
| Стадія                                           | T                 | N                 | M  |
| 0                                                | Tis               | N0                | M0 |
| I                                                | T1                | N0                | M0 |
| II                                               | T2a–b             | N0                | M0 |
| IIIA                                             | T3                | N0                | M0 |
| IIIB                                             | T4                | N0                | M0 |
| IIIC                                             | Будь-яка стадія T | N1                | M0 |
| IVA                                              | Будь-яка стадія T | N2                | M0 |
| IVB                                              | Будь-яка стадія T | Будь-яка стадія N | M1 |
| Гістологічний ступінь злоякісності (G)           |                   |                   |    |
| GX Ступінь злоякісності не можна оцінити         |                   |                   |    |
| G1 Високодиференційована пухлина                 |                   |                   |    |
| G2 Помірно диференційована пухлина               |                   |                   |    |
| G3 Низькодиференційована пухлина                 |                   |                   |    |

| Таблиця 5. Стадіювання пухлин дистальних відділів жовчних проток за системою TNM (8-ме вид., 2017 р., AJCC) |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадіювання                                                                                                 | Визначення                                                                                |
| T                                                                                                           | Первинна пухлина                                                                          |
| TX                                                                                                          | Первинну пухлину не можна оцінити                                                         |
| Tis                                                                                                         | Карцинома <i>in situ</i> /дисплазія високого ступеня                                      |
| T1                                                                                                          | Пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину менше ніж 5 мм                          |
| T2                                                                                                          | Пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину 5-12 мм                                 |
| T3                                                                                                          | Пухлина інвазує стінку жовчної протоки на глибину понад 12 мм                             |
| T4                                                                                                          | Пухлина вражає черевний стовбур, верхню брижову артерію та/або загальну печінкову артерію |
| N                                                                                                           | Регіонарні лімфовузли                                                                     |
| NX                                                                                                          | Регіонарні лімфовузли не можна оцінити                                                    |
| N0                                                                                                          | Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли                                            |
| N1                                                                                                          | Метастази в 1-3 регіонарні лімфовузли                                                     |
| N2                                                                                                          | Метастази в 4 або більше регіонарних лімфовузлів                                          |
| M                                                                                                           | Віддалені метастази                                                                       |
| M0                                                                                                          | Немає віддалених метастазів                                                               |
| M1                                                                                                          | Віддалені метастази                                                                       |

| Таблиця 6. Прогностичні групи (за системою AJCC) |                   |                   |    |
|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----|
| Стадія                                           | T                 | N                 | M  |
| 0                                                | Tis               | N0                | M0 |
| I                                                | T1                | N0                | M0 |
| IIA                                              | T1                | N1                | M0 |
|                                                  |                   | T2                | N0 |
| IIB                                              | T2                | N1                | M0 |
|                                                  |                   | T3                | N0 |
|                                                  |                   | T3                | N1 |
| IIIA                                             | T1                | N2                | M0 |
|                                                  |                   | T2                | N2 |
|                                                  |                   | T3                | N2 |
| IIIB                                             | T4                | N0                | M0 |
|                                                  |                   | T4                | N1 |
|                                                  |                   | T4                | N2 |
| IV                                               | Будь-яка стадія T | Будь-яка стадія N | M1 |
| Гістологічний ступінь злоякісності (G)           |                   |                   |    |
| GX Ступінь злоякісності не можна оцінити         |                   |                   |    |
| G1 Високодиференційована пухлина                 |                   |                   |    |
| G2 Помірно диференційована пухлина               |                   |                   |    |
| G3 Низькодиференційована пухлина                 |                   |                   |    |

| Таблиця 7. Система класифікації гілярних холангіокарцином за Бісмут – Корлетт |                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип I                                                                         | Стриктурна обмежена загальною печінковою протокою, нижче рівня злиття правої та лівої печінкових проток                               |
| Тип II                                                                        | Стриктурна на рівні злиття правої та лівої дольових проток                                                                            |
| Тип IIIa                                                                      | Стриктурна тип II і поширюється на початок правої дольової протоки (злиття правої задньої та передньої секційних проток)              |
| Тип IIIb                                                                      | Стриктурна тип II і поширюється на початок лівої дольової протоки (впадіння 2-го, 3-го і 4-го сегментарних проток)                    |
| Тип IV                                                                        | Стриктурна поширюється на початок і правої, і лівої дольових проток (тобто комбінація типів IIIa та IIIb) або мультифокальне ураження |

### Розділ III. Лікування пацієнтів із карциномами гепатобіліарного тракту

**Положення СМД.** Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із КГТ здійснюють виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу онкологічним хворим. Для вибору оптимальної та ефективної стратегії лікування, за якої можна досягти найкращого прогнозу захворювання зі збереженою якістю життя, ведення пацієнтів із КГТ передбачає мультидисциплінарний підхід.

План лікування пацієнтів, який склав консиліум фахівців (лікар хірург-онколог, лікар-онколог, лікар-радіолог, лікар із променевої терапії, лікар-гастроентеролог) та погодив із пацієнтом, має враховувати стадію і поширеність захворювання, рівень збереження функції печінки і загальний стан пацієнта. Лікування РЖМ передбачає проведення холецистектомії з резекцією прилеглої паренхіми печінки, променевої та системної терапії.

**Обґрунтування.** Лікування пухлин жовчовивідної системи часто ускладнене наявністю супутніх захворювань печінки (ГЦК, цироз, портальна гіпертензія, гострі вірусні гепатити, імунodefіцитні стани, гостре пошкодження нирок тощо), впливає на вибір методу лікування у пацієнтів із КГТ і потребує мультидисциплінарного підходу. Крім того, поширеність і дія КГТ на функцію печінки можуть впливати на ефективність лікування, тому під час вибору його методу потрібно врахувати ризики можливих токсичних ефектів від лікування і потенційні переваги.

Симптоматичне лікування механічної жовтяниці, пов’язаної із ППХК, можна здійснювати і в ЗОЗ, що надають спеціалізовану онкологічну медичну допомогу, і в хірургічних стаціонарах загального профілю.

Методи лікування КГТ залежать від того, яку оцінку резектабельності пацієнта визначила мультидисциплінарна команда. Пацієнти можуть бути умовно поділені на три категорії: ті, що підлягають хірургічному лікуванню, нерезектабельні та пацієнти з віддаленими метастазами.

Для пацієнтів із резектабельним захворюванням хірургічне видалення є єдиним потенційно радикальним методом лікування, хоча більшість пацієнтів не відповідають вимогам для хірургічного втручання через пізню стадію захворювання на момент встановлення діагнозу. Принципи хірургічного втручання наведено на панелі 2.

Для лікування пацієнтів із нерезектабельним захворюванням внаслідок місцевого поширення пухлини може бути використана системна терапія або локорегіонарні методи (радіочастотна абляція, трансартеріальна хіміємболізація).

Оптимальний метод лікування для пацієнтів із нерезектабельним та метастатичним захворюванням – системна терапія, а біопсія пухлини перед початком лікування є обов’язковою вимогою. Оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія.

Панель 2

### Принципи хірургічного втручання

Пацієнти мають бути операбельними (за медичними показаннями). На момент планування оперативного лікування пацієнт повинен мати результати дослідження (КТ/МРТ черевної порожнини та малого таза із внутрішньовенним контрастуванням, КТ органів грудної клітки з/без контрастування). Обсяг резекції печінки залежить від розмірів та локалізації пухлини і може варіювати від атипів до великої анатомічної резекції залежно від можливості забезпечити R0-статус.

**Резекція печінки має бути методом вибору** за таких обставин:

- збережена функція печінки (результати лабораторного обстеження);
- можливість забезпечити достатній хірургічний кліренс (R0);
- адекватний майбутній залишковий об’єм печінки у відсотках (загалом 30% у пацієнтів без хронічного захворювання печінки) за умови можливості збереження адекватного притоку/відтоку крові та жовчі.

Для оцінювання післяопераційних ризиків застосовують розрахунок майбутнього залишкового об’єму печінки у відсотках.

У пацієнтів із недостатнім майбутнім залишковим об’ємом печінки слід розглянути використання методик індукції гіпертрофії майбутнього залишку печінки (портовонозна емболізація, комбінація портовонозної емболізації та емболізації печінкових вен).

Інвазія позапечінкових жовчних проток, біфуркації ворітної вени, гирл печінкових вен та нижньої порожнистої вени не є протипоказаннями до хірургічного лікування.

**Протипоказаннями до резекції є пухлини з віддаленими метастазами в лімфатичні вузли за межами воріт печінки** (найчастіше навколо черевного стовбура або в ділянці борозни черевної частини аорти й нижньої порожнистої вени) або віддалені метастази (найчастіше в печінку та очеревину). Резекція печінки сумнівна, проте може бути проведена після ретельного обговорення мультидисциплінарною командою за таких обставин: лімітоване і резектабельне багатовогнищеве ураження (відповідає T2 за AJCC); погранично-резектабельне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Лімфодисекція має включати лімфатичні вузли 12, 13, 8 груп, її потрібно виконати для ретельного стадіювання захворювання. Макроскопічна лімфаденопатія за межами воріт печінки потребує інтраопераційного патоморфологічного дослідження, оскільки метастатична лімфаденопатія за межами воріт печінки є протипоказанням для хірургічного лікування.

Після хірургічного видалення пухлини з низьким хірургічним кліренсом (R1) або позитивними регіонарними лімфовузлами слід розглянути доцільність проведення ад’ювантної хімієпроменевої терапії. Пацієнтів із **нерезектабельним захворюванням** через місцеве поширення пухлини слід розглянути щодо трансплантабельності. Загалом пацієнтів із нерезектабельною перихілярною ППХК, радіальний розмір якої менше ніж 3 см, без внутрішньо-, позапечінкових метастазів та без регіонарної лімфаденопатії слід розглядати щодо трансплантабельності і направити в центр трансплантації.

**Потенційному кандидату на трансплантацію до визначення статусу трансплантабельності не рекомендовано виконувати біопсію.**

### Критерії якості медичної допомоги

Обов’язкові

1) Пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ППХК, ВПХК, РЖМ направляють до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічною патологією.

2) Для визначення стратегії лікування проводять оцінювання резектабельності та стадіювання пухлини.

3) Біопсія пухлини перед початком лікування є обов’язковою вимогою для пацієнтів із нерезектабельним і метастатичним захворюванням.

4) Проведення діагностичної лапароскопії рекомендовано для пацієнтів із будь-якою підозрою (за результатами радіологічних досліджень) на метастатичне захворювання за неможливості черешкірної біопсії.

5) Неоад’ювантна терапія при резектабельному захворюванні ППХК може бути запропонована певним пацієнтам, що є сумнівними кандидатами на хірургічне лікування (наприклад, мультифокальне ураження чи масивна лімфаденопатія воріт печінки), після обговорення мультидисциплінарною командою.

- 6) Після хірургічного видалення пухлини з низьким хірургічним кліренсом (R1) або позитивними регіонарними лімфовузлами слід розглянути доцільність проведення ад’ювантної хімієпроменевої терапії.
- 7) Пацієнтам із нерезектабельним, метастатичним захворюванням при збереженому соматичному статусі або тим, які не є кандидатами на хірургічне втручання через стан здоров’я або супутнє захворювання, призначають проведення системної терапії (табл. 8).
- 8) Метастатичне ураження печінки, очеревини та інших зон, а також метастатична лімфаденопатія за межами воріт печінки є протипоказаннями до хірургічного лікування.
- 9) У разі випадкового виявлення підозрілого утворення під час операції через холецистектомію та неможливості залучити до втручання фахівців відповідної кваліфікації слід задокументувати усі результати і скерувати пацієнта до спеціалізованого ЗОЗ. Біопсію не проводять, оскільки це може призвести до перитонеальної дисемінації.
- 10) За можливості залучити до розпочатої холецистектомії фахівців необхідної кваліфікації та за наявності відповідної переконливої клінічної картини раку необхідно провести радикальну резекцію. Якщо діагноз не можна чітко встановити, в деяких випадках можна розглянути доцільність проведення інтраопераційної експрес-біопсії перед радикальною резекцією.
- 11) У разі випадкового виявлення патологічних результатів патоморфологічного дослідження препарату після звичайної холецистектомії слід повторно оцінити результат патоморфологічного дослідження щодо стадії пухлини (T), статусу країв резекції, виключити віддалені метастази і направити пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

| Таблиця 8. Принципи системної терапії                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пріоритетні схеми                                                                    | Інші рекомендовані схеми                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Корисні за певних обставин                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Неоад’ювантна терапія                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Пріоритетні схеми<br>• Немає                                                         | Інші рекомендовані схеми<br>• FOLFOX (кальцію фолінат + фторурацил + оксаліплатин)<br>• Капецитабін + оксаліплатин<br>• Гемцитабін + капецитабін<br>• Гемцитабін + цисплатин<br>• Дурвалумаб + гемцитабін + цисплатин<br>• Гемцитабін + цисплатин + паклітаксел                                            | • Немає                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ад’ювантна терапія                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Пріоритетні схеми<br>• Капецитабін                                                   | Інші рекомендовані схеми<br>• FOLFOX (кальцію фолінат + фторурацил + оксаліплатин)<br>• Капецитабін + оксаліплатин<br>• Гемцитабін + капецитабін<br>• Гемцитабін + цисплатин<br>• Капецитабін + цисплатин<br>• Монопрепарати:<br>– фторурацил<br>– гемцитабін                                              | • Немає                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Препарати, які використовують одночасно з променевою терапією                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| • Фторурацил<br>• Капецитабін                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Первинне лікування нерезектабельного й метастатичного захворювання                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Пріоритетні схеми<br>Дурвалумаб + гемцитабін + цисплатин                             | Інші рекомендовані схеми<br>• Гемцитабін + цисплатин<br>• FOLFOX<br>• Капецитабін + оксаліплатин<br>• Гемцитабін + паклітаксел<br>• Гемцитабін + капецитабін<br>• Гемцитабін + оксаліплатин<br>• Гемцитабін + цисплатин + паклітаксел<br>• Монопрепарати:<br>– фторурацил<br>– капецитабін<br>– гемцитабін | Таргетна терапія:<br>• для пухлин із мутаціями BRAF V600E<br>▶ дабрафеніб + траметиніб<br>У разі пухлин із позитивними результатами тестування на HER2:<br>▶ трастузумаб + пертузумаб<br>У разі пухлин із MSI-H/dMMR:<br>▶ пембролізумаб                                                                                |
| Терапія раку жовчовивідної системи подальших ліній у разі прогресування захворювання |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Пріоритетні схеми<br>FOLFOX                                                          | Інші рекомендовані схеми<br>• FOLFIRI<br>• Регорафеніб<br>• Іринотекан + фторурацил + кальцію фолінат<br>• Див. також вище: Пріоритетні та інші рекомендовані схеми при резектабельному і метастатичному захворюванні                                                                                      | Пембролізумаб<br>Таргетна терапія:<br>• для пухлин із мутаціями BRAF V600E<br>▶ дабрафеніб + траметиніб<br>У разі пухлин із позитивними результатами тестування на HER2:<br>▶ трастузумаб + пертузумаб<br>У разі пухлин із MSI-H/dMMR:<br>▶ пембролізумаб<br>У разі ХК із мутаціями IDH1:<br>▶ івосиденіб (категорія 1) |

Лікування ВПХК

- 12) Для пацієнтів із мультифокальним внутрішньопечінковим ураженням ВПХК (T2 за AJCC), за можливості досягнення хірургічного кліренсу (R0) та збереження після втручання достатнього об’єму майбутнього залишку печінки, проводять резекційну хірургію печінки як радикальний метод лікування онкологічного захворювання.
- 13) Після радикального хірургічного видалення пухлини слід розглянути проведення ад’ювантної хімієтерапії; оптимальний режим — капецитабін впродовж шести місяців.
- 14) Щодо пацієнтів з ознаками локорегіонарного поширеного захворювання (ураженням лімфовузлів або іншими факторами високого ризику) необхідно розглянути проведення неоад’ювантної хімієтерапії для виключення швидкого прогресування й уникнення недоцільного хірургічного втручання. Рішення щодо призначення неоад’ювантної терапії ухвалюють індивідуально у кожному випадку після консультацій з лікарем хірургом-онкологом. Доцільна тривалість терапії — 2-6 місяців із повторним обстеженням через кожні 2-3 місяці.
- 15) Певних пацієнтів із первинно нерезектабельним захворюванням, які відповіли на системну або локорегіонарну терапію, можна розглянути щодо хірургічного втручання після повторної діагностики.
- 16) У разі нерезектабельності пухлини і наявності метастазів призначають проведення системної терапії.

Лікування ППХК

- 17) Пацієнтам із резектабельною пухлиною без вторинного ураження (за винятком лімфовузлів воріт печінки для перихілярної ППХК; воріт печінки і парапанкреатичних

- лімфовузлів для дистальної ППХК) за умови можливості досягнення хірургічного кліренсу (R0) та збереження достатнього об’єму майбутнього залишку печінки проводять резекційну хірургію як радикальний метод лікування онкологічного захворювання.
- 18) Рішення щодо дренування жовчних проток перед резекцією, за наявності механічної жовтяниці, ухвалюють після консультації лікаря-хірурга, лікаря хірурга-онколога. Якщо резекцію не заплановано, дренування жовчних проток можна виконати за допомогою черезшкірного дренування або ендобіліарного стентування.
- 19) У разі резектабельної перихілярної ППХК із наявністю холангіту призначають дренування жовчних проток при малому об’ємі печінкового залишку (< 50% або < 30%) або коли заплановано використання методики індукції гіпертрофії залишку.
- 20) У разі перихілярної ППХК обсяг резекції залежить від характеру ураження жовчних проток. При II, IIIa, IIIb і IV типі за Бісмут — Корлетт необхідно виконати велику резекцію печінки з каудальною лобектомією і резекцією позапечінкових жовчних проток.
- 21) Після радикального хірургічного видалення пухлини слід розглянути проведення ад’ювантної хімієтерапії; оптимальний режим — капецитабін впродовж шести місяців.
- 22) При дистальній ППХК обсяг резекції зазвичай охоплює панкреатодуоденальну зону. Лімфодисекція має включати лімфовузли воріт печінки та вузли груп 8, 12, 13, 14, 17 (табл. 9). Рекомендовано експрес-дослідження замороженого зрізу проксимального краю резекції жовчної протоки.
- 23) У деяких випадках перихілярної ППХК (тип I за Бісмут — Корлетт) пухлини на межі визначення перихілярної і дистальної ППХК — пухлини середнього відділу жовчних проток.
- 24) Можлива ізольована резекція позапечінкових жовчних проток. У такому разі рекомендовано експрес-дослідження замороженого зрізу проксимального і дистального країв резекції жовчної протоки. Лімфодисекція має включати лімфовузли груп 8, 12, 13 (табл. 9).
- 25) У разі значного проксимального і дистального поширення пухлини проводять комбінацію широкої резекції печінки та панкреатодуоденальної резекції. Необхідно розраховувати суттєвий періопераційний ризик цих втручань.
- 26) Деяким пацієнтам із первинно нерезектабельним захворюванням, які відповіли на системну або локорегіонарну терапію, може бути проведено хірургічне втручання.
- 27) Пацієнтам із нерезектабельним, але трансплантабельним захворюванням призначають неоад’ювантну хімієпроменевою терапію.
- 28) Після радикального хірургічного видалення пухлини призначають ад’ювантну хімієтерапію, вибір схеми якої здійснює лікар-онколог, оптимальний режим — капецитабін впродовж шести місяців.
- 29) Після хірургічного видалення пухлини з низьким хірургічним кліренсом (R1) або позитивними регіонарними лімфовузлами рекомендовано призначення ад’ювантної хімієпроменевої терапії.

| Таблиця 9. Номер станції та назви лімфатичних вузлів |                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| №                                                    | Назва                                                                         |
| 5                                                    | Супрапілоричні лімфатичні вузли                                               |
| 6                                                    | Інфрапілоричні лімфатичні вузли                                               |
| 7                                                    | Лімфатичні вузли вздовж лівої шлункової артерії                               |
| 8a                                                   | Лімфатичні вузли в передньо-верхній групі вздовж загальної печінкової артерії |
| 8p                                                   | Лімфатичні вузли в задній групі вздовж загальної печінкової артерії           |
| 9                                                    | Лімфатичні вузли навколо черевного стовбура                                   |
| 10                                                   | Лімфатичні вузли в межах воріт селезінки                                      |
| 11p                                                  | Лімфатичні вузли вздовж проксимального відділу селезінкової артерії           |
| 11d                                                  | Лімфатичні вузли вздовж дистального відділу селезінкової артерії              |
| 12a                                                  | Лімфатичні вузли вздовж власне печінкової артерії                             |
| 12p                                                  | Лімфатичні вузли вздовж портальної вени                                       |
| 12b                                                  | Лімфатичні вузли вздовж жовчної протоки                                       |
| 13                                                   | Лімфатичні вузли на задній поверхні голівки підшлункової залози               |
| 14                                                   | Лімфатичні вузли навколо верхньобрижової артерії                              |
| 15                                                   | Лімфатичні вузли навколо середньої товстокишкової артерії                     |
| 16a, b                                               | Лімфатичні вузли навколо абдомінального відділу аорти                         |
| 17                                                   | Лімфатичні вузли на передній поверхні голівки підшлункової залози             |
| 18                                                   | Лімфатичні вузли по нижньому краю підшлункової залози                         |

Продовження на стор. 20.

# Карциноми гепатобіліарного тракту

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 16.

### Лікування РЖМ

30) Пацієнтам із резектабельною пухлиною жовчного міхура без вторинного ураження (за винятком лімфовузлів воріт печінки), за умови можливості досягнення хірургічного кліренсу (R0), рекомендовано резекційну хірургію як радикальний метод лікування. Стандартний обсяг операції передбачає видалення жовчного міхура одним блоком із прилеглою паренхімою (тут і далі – радикальна холецистектомія) та регіонарну лімфаденектомію груп 8, 12, 13 відповідно до класифікації станцій лімфатичних вузлів щодо печінки та підшлункової залози (табл. 9).

31) Для забезпечення достатнього хірургічного кліренсу може бути необхідна обширна резекція печінки та/або резекція позапечінкових жовчних проток.

32) Пацієнтам, у яких РЖМ діагностовано гістологічно після звичайної холецистектомії, за умови відсутності вторинного ураження (за винятком лімфовузлів воріт печінки), рекомендовано резекційну хірургію. Перед радикальною резекцією необхідно провести повторну візуалізацію органів грудної клітки, черевної порожнини і таза. Якщо дослідження виконувалось перед холецистектомією – рекомендовано провести повторне.

33) Пацієнтам із несприятливим прогнозом (гістологічно підтверджене вторинне ураження регіонарних лімфовузлів, механічна жовтяниця) після розгляду мультидисциплінарною командою рекомендовано розглянути проведення неоад'ювантної терапії. Для її призначення необхідно провести морфологічну верифікацію.

34) Системну терапію проводять пацієнтам із нерезектабельним і метастатичним захворюванням при збереженому соматичному статусі або тим, що не є кандидатами на хірургічне втручання через стан здоров'я або супутнє захворювання. На початку системної терапії рекомендовано мати радіологічне дослідження (КТ/МРТ черевної порожнини та малого таза із внутрішньовенним контрастуванням, КТ органів грудної клітки з або без контрастування).

### Бажані

35) Пацієнтам із нерезектабельним захворюванням або тим, що не є кандидатами на хірургічне втручання через стан здоров'я або супутнє захворювання, за необхідності розглядають проведення променевої терапії (в режимі 3D-КПТ, IMRT або SBRT), основні принципи якої наведені на панелі 3.

36) Якщо це можливо і доцільно, можуть бути застосовані малоінвазивні методики для хірургічного видалення у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

37) За необхідності у пацієнтів із недостатнім майбутнім залишковим об'ємом печінки слід розглянути використання методик індукції гіпертрофії майбутнього залишку (портовонозна емболізація, комбінація портовонозної емболізації та емболізації печінкових вен).

38) Резекція і реконструкція ворітної вени та/або печінкової артерії можуть бути необхідними в разі пухлинної інвазії; їх потрібно виконувати у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу. Реконструкцію жовчних проток переважно виконують за допомогою гепатикоеюностомії за методом Roux-en-Y.

39) Трансплантацію печінки можна розглянути в деяких пацієнтів із нерезектабельною пухлиною із радіальним діаметром  $\leq 3$  см без ураження регіонарних лімфовузлів. Слід розглянути неоад'ювантну хімієпроменеу терапію у пацієнтів, що є потенційними кандидатами на трансплантацію.

### Панель 3

#### Принципи променевої терапії

##### Загальні принципи

Променева терапія (ПТ) під візуальним контролем (IGRT) рекомендована в разі застосування ПТ, ПТ із модуляцією інтенсивності (IMRT) або об'ємно-модульованої дугової терапії (VMAT) і стереотаксичної ПТ (SBRT) для підвищення точності лікування і зниження токсичності, пов'язаної з лікуванням.

##### Ад'ювантна ПТ

Післяопераційна ПТ із застосуванням 3D-конформної ПТ (3D-КПТ) або IMRT є одним із варіантів терапії після резекції позапечінкової ХК та РЖМ. При ППХК можна розглянути ПТ після резекції з низьким хірургічним кліренсом (R1) або при позитивних регіонарних лімфовузлах.

Під час планування потрібно враховувати дренаж регіонарних лімфатичних вузлів: у воротах печінки, черевні, верхні брижові, шлунково-печінкові та парааортальні. Доза опромінення ложа пухлини має становити до 45 Гр фракціями по 1,8 Гр/фракцію та 50-60 Гр фракціями по 1,8-2 Гр/фракцію залежно від наявності пухлинних клітин у краї резекції.

##### Нерезектабельний рак

У разі усіх пухлин, незалежно від локалізації, можна проводити ПТ із застосуванням 3D-КПТ, IMRT або SBRT.

Променева терапія в режимі стандартного фракціонування з одночасною хіміотерапією на основі фторпіримідину у стандартній чи високій дозі є прийнятним варіантом при внутрішньопечінкових і позапечінкових пухлинах.

Гіпофракціоноване опромінення фотонами є прийнятним варіантом у разі внутрішньопечінкових пухлин, але проводити лікування рекомендовано в центрах із відповідним досвідом та обладнанням з наявністю систем контролю дихання пацієнта та КТ конусним пучком, cone beam CT.

Паліативну ПТ призначають для контролю симптомів та/або запобігання ускладненням метастатичних уражень, наприклад, уражень кісток або головного мозку.

Дозування ПТ – залежно від можливості дотримуватися граничних доз для здорового органа та з урахуванням основних функцій печінки:

**Стандартне фракціонування** (післяопераційне або при нерезектабельних пухлинах):

- **початкові дози – до 45 Гр по 1,8 Гр/фракцію;**
- **буст – до 50-60 Гр по 1,8-2 Гр/фракцію.**

Гіпофракціонування (при нерезектабельних пухлинах): 58-67,5 Гр у 15 фракціях для отримання середньої біологічно еквівалентної дози 80,5 Гр.

SBRT (для нерезектабельних пухлин):

- 30-50 Гр (зазвичай у 3-5 фракціях).

### Розділ IV. Подальше спостереження пацієнтів із карциномами гепатобіліарного тракту та раком жовчного міхура

**Положення СМД.** Спостереження пацієнтів із КГТ, які завершили курс радикального лікування і не мають ознак продовження хвороби, здійснює лікар загальної практики – сімейний лікар, лікар-онколог. Подальше спостереження пацієнтів, які мають ризик рецидиву після оперативного втручання та отримують ад'ювантну терапію, здійснюють лише у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу онкологічним хворим.

**Обґрунтування.** Регулярні огляди відповідно до плану спостереження сприяють ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або метастазів. Процедури, показані під час контрольних візитів, проводять залежно від клінічної ситуації. Під час кожного наступного візиту обов'язково враховують історію хвороби включно із психологічними аспектами, ознаками прогресування захворювання й ускладненнями, пов'язаними з лікуванням. Подальше спостереження відбувається за клінічними показаннями.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1) Подальше спостереження за пацієнтами, яким було проведено обширну холецистектомію через РЖМ, має включати проведення візуалізаційних досліджень (КТ/МРТ черевної порожнини і таза із внутрішньовенним контрастом, КТ органів грудної клітки з або без контрасту) кожні 3-6 місяців упродовж двох років, а потім щороку впродовж п'яти років або за клінічними показаннями.

2) У разі рецидиву або прогресування захворювання необхідно розглянути доцільність повторної діагностики за схемою початкового обстеження.

3) За необхідності розглянути доцільність визначення рівнів РЕА та СА 19-9 за клінічними показаннями.

4) У разі прогресування/рецидиву захворювання лікування пацієнта здійснюють відповідно до алгоритму лікування нерезектабельного або метастатичного захворювання.

5) Пацієнти, у яких РЖМ був виявлений випадково за результатами патоморфологічного дослідження, що мають стадію T1a (пухлини без інвазії в м'язовий шар), за умови негативних країв резекції можуть переходити під спостереження.

6) Для визначення резектабельності під час діагностики ППХК використовують стандартизований протокол радіологічного звіту (панель 4).

### Панель 4

#### Стандартизований протокол радіологічного звіту під час діагностики ППХК для визначення резектабельності

1. Рівень ураження жовчних проток (за класифікацією Бісмут – Корлетт):
  - пухлина локалізована в загальній чи печінковій жовчній протоці;
  - наявність поширення пухлини на праву або ліву дільові протоки;
  - наявність поширення пухлини на гілки другого порядку і бік ураження.
2. Пухлина щодо ворітної вени: прилежання/охоплення пухлиною головної/правої/лівої гілок ворітної вени і ступінь залучення.
3. Пухлина щодо печінкової артерії:
  - залучення загальної печінкової артерії/власної печінкової артерії та ступінь залучення;
  - залучення правої/лівої печінкової артерії та ступінь залучення;
  - наявний варіант артеріальної анатомії.
4. Лімфатичні вузли: збільшені регіонарні (N1/2) або віддалені (M1).
5. Оцінювання віддалених метастазів.

Під час проведення системної терапії рекомендовано періодично виконувати контрольне радіологічне дослідження (КТ/МРТ кожні два або три місяці терапії, на розсуд клінічного онколога) для оцінювання відповіді захворювання на лікування.

#### Гістологічні варіанти, визнані ВООЗ

1. Аденокарцинома біліарного типу (~ 75%):
  - схожа на аденокарциному підшлункової залози;
  - включає аденокарциному, NOS (найчастіше), папілярну, мікропапілярну;
  - складається з каналців (встелених клітинами кубічної або стовпчастої форми), вбудованих у десмопластичну строму;
  - помірно диференційований тип є більш поширеним, але має широкий гістологічний спектр, від оманиливо м'якого до низькодиференційованого.
2. Аденокарцинома кишкового типу: тубули, вистелені стовпчастими клітинами з подовженими гіперхроматичними ядрами, дуже схожі на аденокарциноми товстої кишки.
3. Муцинозна карцинома: складається з > 50% позаклітинного муцину.
4. Світлоклітинний рак: прозорі клітини в альвеолярному розташуванні, розділені кровоносними судинами, подібні за зовнішнім виглядом до метастатичного світлоклітинного раку нирки.
5. Каблуккоподібна карцинома: компонент, що переважає або є винятковим, – каблуккоподібні клітини.
6. Гепатоїдна карцинома: 50% із великою кількістю еозинофільної цитоплазми, збільшеними ядрами та помітними ядерцями, розташованими у формі трабекули.
7. Саркоматоїдна карцинома (карциносаркома): переважна морфологія веретеноподібних клітин із гетерологічною диференціацією або без неї (наприклад, скелетні м'язи, кістки та хрящі).

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 01.04.2025 р. № 565  
Перегляд стандарту медичної допомоги заплановано на 2029 р.

Текст адаптовано і уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску  
Медичної газети «Здоров'я України».

Друкується скорочено. Повний текст за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/04/dn\\_565\\_01042025\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/04/dn_565_01042025_dod.pdf)

### Американське онкологічне товариство оновило рекомендації зі скринінгу колоректального раку

Особливе занепокоєння останнім часом викликає зростання захворюваності на колоректальний рак (КРР) серед людей молодшого віку. У США КРР уже став провідною причиною смерті від раку серед чоловіків віком до 50 років і другою серед жінок цієї вікової категорії. Американське онкологічне товариство (American Cancer Society, ACS) оновило рекомендації щодо скринінгу КРР, ввівши до них нові молекулярні тести на основі аналізу калу та обмеживши роль популярних нині аналізів крові. Оновлені рекомендації стали результатом систематичного аналізу ефективності сучасних методів скринінгу. Експертна група оцінювала не лише чутливість тестів до інвазивного раку, а і здатність виявляти передракові ураження, від чого значною мірою залежить профілактичний потенціал скринінгу. ACS підтвердило попередню рекомендацію починати скринінг осіб із середнім ризиком із 45-річного віку та продовжувати його до 75 років за очікуваної тривалості життя понад 10 років.

До переліку рекомендованих методів додано мультитаргетний РНК-тест калу (multitarget stool RNA test, mt-sRNA) та оновлений мультитаргетний ДНК-тест калу (mt-sDNA). Обидва методи продемонстрували високу чутливість щодо виявлення колоректального раку і помірну ефективність у діагностиці передракових аденом. Нові тести пропонують неінвазивний підхід, їх можливо провести вдома, що потенційно може підвищити прихильність пацієнтів до скринінгу.

Водночас значно стриманішою виявилася позиція експертів щодо аналізів крові на циркулюючу безклітинну ДНК. Попри високу популярність серед пацієнтів, ці методи сьогодні поступаються каловим тестам у виявленні ранніх стадій раку та передракових змін. Особливо низькою виявилася чутливість до аденом із високим ризиком малігнізації та І стадії КРР. Завдяки моделюванню клінічних наслідків вдалось з'ясувати, що використання аналізів крові асоціюється із менш вираженим зниженням захворюваності та смертності порівняно з усталеними методами скринінгу.

Експерти ACS наголошують, що аналізи крові можуть використовуватися лише в пацієнтів, які відмовляються від колоноскопії або калових тестів. Водночас хворих слід поінформувати про нижчу діагностичну ефективність такого підходу та необхідність обов'язкової колоноскопії в разі позитивного результату. Аналогічна тактика рекомендована після будь-якого позитивного неінвазивного тесту, водночас колоноскопію бажано провести впродовж шести місяців.

Окрему увагу експертна група приділяє проблемі недостатнього охоплення скринінгом. Майже третина дорослого населення США не проходить обстеження відповідно до рекомендацій, а серед людей 45-49 років цей показник ще вищий. Саме тому сучасна стратегія дедалі більше орієнтується не лише на точність тесту, а й на готовність пацієнта його виконати. Як наголошують автори рекомендацій, найефективніший скринінговий тест – це той, який пацієнт проходить.

Джерело: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.70083>

### Мікробіом стравоходу як нова мішень для лікування ГЕРХ та онкопрофілактики: маловідома роль *Lactobacillus*

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить не лише до найпоширеніших патологій травної системи, а також є фактором ризику аденокарциноми стравоходу. Тривалий вплив кислого шлункового вмісту на слизову оболонку спричиняє хронічне запалення, пошкодження ДНК і формування стравоходу Барретта – передракового стану, що суттєво підвищує ймовірність злоякісної трансформації.

Дослідницька група Медичного коледжу Університету Центральної Флориди (США) вивчає можливість використання пробіотичних мікроорганізмів для корекції патологічних змін, пов'язаних із кислотним рефлюксом. Йдеться насамперед про бактерії роду *Lactobacillus*, які традиційно асоціюються із підтриманням здорового мікробіому кишечника, але можуть відігравати важливу роль щодо стану слизової оболонки стравоходу.

За сучасними уявленнями, патогенез уражень, пов'язаних із кислотним рефлюксом, не обмежується лише хімічним впливом кислоти і жовчних солей. Під дією агресивного середовища змінюється склад місцевого мікробіому: кількість корисних бактерій зменшується, а їхнє

місце посідають мікроорганізми, здатні підтримувати хронічне запалення та посилювати пошкодження тканин. Патологічний дисбіоз розглядають як один із додаткових механізмів канцерогенезу.

Як засвідчують результати дослідження під керівництвом професора Клаудії Андл, введення *Lactobacillus* spp. у експериментальних моделях сприяє відновленню нормального мікробного середовища стравоходу. Крім того, представники цього роду мають протизапальні властивості та здатні впливати на механізми репарації пошкоджень ДНК, які виникають унаслідок тривалого рефлюксу.

Перші результати виявилися багатонадійними. Завдяки застосуванню пробіотиків частота розвитку стравоходу Барретта зменшувалася, а у разі виникнення злоякісних змін їхній розвиток відбувався значно пізніше порівняно з моделями без пробіотичної терапії.

Особливого значення ця проблема набуває у зв'язку зі збільшенням частоти розвитку стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу серед пацієнтів молодшого віку. Традиційні підходи до лікування ГЕРХ спрямовані переважно на зниження кислотопродукції, однак вони не впливають безпосередньо на мікробний баланс слизової оболонки.

Хоча результати перебувають на ранньому етапі вивчення, концепція модифікації мікробіому стравоходу відкриває новий напрям профілактики рефлюксу. Інноваційний підхід не лише здобув підтримку провідних науковців країни, а й фінансування на суму понад 380 000 доларів США від Флоридського фонду інновацій боротьби з раком. У разі підтвердження ефективності у клінічних дослідженнях пробіотики можуть доповнити стандартне лікування ГЕРХ і стати частиною стратегії зниження ризику аденокарциноми стравоходу.

Джерело: <https://www.ucf.edu/news/ucf-researcher-studying-probiotics-to-fight-acid-reflux-esophageal-cancer/>

### Алнодезертиб + іринотекан – інноваційна комбінація для лікування АТМ-дефіцитного метастатичного КРР

Прискорене схвалення, надане Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA), створює нові можливості для пацієнтів із метастатичним КРР, пухлини яких характеризуються дефіцитом білка АТМ – ключового елемента системи репарації ДНК. Такий статус отримала експериментальна комбінація таргетного препарату алнодезертибу та низької дози іринотекану, що продемонструвала багатонадійні результати в межах клінічного випробування STELLA, проведеного за участі Центру онкології Стівенсона Університету Оклахоми (США).

Колоректальні пухлини з дефіцитом АТМ особливо складно лікувати, оскільки вони втрачають частину природних механізмів відновлення ДНК. Ця особливість водночас робить їх чутливими до стратегії синтетичної летальності – підходу, що поєднує активацію пошкодження ДНК і блокування відповідних шляхів репарації. Ірино-текан спричиняє накопичення пошкоджень ДНК, алнодезертиб блокує активацію системи відновлення, яка зазвичай дає клітинам змогу пережити цей стрес. В умовах уже порушеної функції АТМ клітини пухлини не можуть компенсувати ушкодження і гинуть.

«Ми вважаємо це потрібним ударом, коли вибираємо правильну мішень – пухлини з дефіцитом АТМ – і застосовуємо два агенти, що діють синергічно: один пошкоджує ДНК, інший блокує спроби клітини її відновити», – зазначила Сюзанна Улаханнан, доктор медичних наук, онколог та дослідник КРР. На її думку, саме у групі хворих із дефіцитом АТМ спостерігається критичний дефіцит ефективних варіантів лікування, тому отримані в дослідженні STELLA відповіді пухлин є надзвичайно важливими.

Попередні результати продемонстрували зменшення розмірів пухлин у значної частки пацієнтів із виявленим дефіцитом АТМ, які вже пройшли щонайменше два попередні цикли неефективної терапії. Статус прискореного схвалення має значно пришвидшити подальший розвиток і потенційне визнання комбінації, що може надати реальну альтернативу пацієнтам із резистентним перебігом хвороби.

КРР залишається однією із провідних причин онкологічної смертності: у 2025 р. його діагностували понад 154 тисячам осіб, летальний наслідок від ускладнень патології загрожує близько третині. Особливе занепокоєння викликає зростання захворюваності серед людей віком до 50 років, у яких часто обмаль терапевтичних опцій. Потенційно комбінація алнодезертибу та іринотекану

може стати новим підходом у персоналізованому лікуванні метастатичного КРР, орієнтованому на молекулярну вразливість пухлини.

Джерело: <https://ouhsc.edu/news/details/fda-grants-fast-track-designation-to-drug-combo-for-colorectal-cancer>

### Дароксонрасиб – фармакологічне відкриття 2026 року в терапії метастатичної аденокарциноми підшлункової залози

Метастатична протокова аденокарцинома підшлункової залози належить до найагресивніших злоякісних новоутворень із вкрай несприятливим прогнозом. Навіть після проведення першої лінії системної терапії подальші можливості лікування залишаються обмеженими, а медіана загальної виживаності рідко перевищує кілька місяців. Серед пацієнтів, у яких діагностували метастатичний рак підшлункової залози між 2015-м і 2021 р., майже 97% померли протягом п'яти років після встановлення діагнозу.

На щорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) були представлені результати міжнародного дослідження III фази RASolute 302, які можуть суттєво вплинути на стандарти лікування цієї категорії хворих. У центрі уваги опинився дароксонрасиб – новий пероральний мультиселективний інгібітор активованих білків RAS (RAS), розроблений для пригнічення ключового сигнального шляху, який лежить в основі розвитку більшості випадків раку підшлункової залози.

Мутації родини генів RAS, насамперед KRAS, виявляють у понад 90% пухлин підшлункової залози. Переважно саме вони підтримують неконтрольований ріст і виживання патологічних клітин. Попри очевидну роль цього сигнального каскаду в канцерогенезі, він тривалий час залишався складною мішенню для фармакологічного впливу. Дароксонрасиб відрізняється від попередніх розроблень здатністю пригнічувати і мутантні, і немутантні активні форми білків KRAS, NRAS та HRAS, що потенційно розширює коло пацієнтів, які можуть отримати користь від терапії.

У дослідженні взяли участь 500 пацієнтів із метастатичним раком підшлункової залози з Північної Америки, Європи та Азії, що вже отримали одну лінію системної терапії через поширене захворювання. Після рандомізації хворі продовжили лікування або дароксонрасибом, або стандартною хіміотерапією на вибір дослідника.

Результати продемонстрували клінічно значущу перевагу нового препарату. Медіана загальної виживаності у групі дароксонрасибу досягла 13,2 місяця проти 6,7 місяця у групі стандартної хіміотерапії – лікування асоціювалося зі зниженням ризику смерті на близько 60%. Не менш важливим виявився вплив на контроль захворювання: медіана виживаності без прогресування становила 7,2 місяця порівняно із 3,6 місяця за традиційної схеми.

Виражений протипухлинний ефект підтвердили й показники об'єктивної відповіді. Серед пацієнтів із мутаціями KRAS G12 частота значного зменшення або повного зникнення пухлинних вогнищ досягла 33,2%, тоді як у групі хіміотерапії цей показник становив лише 11,8%. Загалом серед усіх учасників незалежно від молекулярного профілю пухлини частота об'єктивної відповіді була майже втричі вищою завдяки терапії дароксонрасибом.

Профіль безпеки відповідав результатам попередніх досліджень. Найчастіше реєстрували висипання, стоматит, нудоту та діарею, переважно легкого або помірного ступеня тяжкості. Нових серйозних сигналів безпеки під час дослідження не виявлено.

Здобуті результати є одними з найважливіших досягнень у лікуванні метастатичного раку підшлункової залози за останнє десятиліття. Якщо дані отримають остаточне підтвердження регуляторних органів, дароксонрасиб стане новим стандартом другої лінії терапії після прогресування захворювання. Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) схвалило програму розширеного доступу, що дасть змогу деяким пацієнтам із метастатичним раком підшлункової залози, які раніше проходили лікування, отримувати дараксонрасиб, поки триває регуляторний перегляд.

Джерело: <https://interestingengineering.com/health/daraxonrasib-pancreatic-cancer-phase-3-survival-trial>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі



**Health-ua.com**  
Спеціалізований  
медичний  
портал



### Ін'єкційні «мініпечінки» як альтернатива трансплантації у разі печінкової недостатності

Дефіцит донорських органів становить одну з головних проблем сучасної трансплантології. У США понад 10 000 пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки перебувають у листі очікування на трансплантацію, однак значна частина так і не отримує донорський орган. Крім того, деяким хворим із печінковою недостатністю неможливо провести трансплантацію через тяжкий загальний стан або супутні захворювання. Як альтернативний підхід науковці Массачусетського технологічного інституту (Кембридж, США) запропонували нову концепцію клітинної терапії – так звані мініпечінки, які можуть виконувати частину функцій органа після ін'єкційного введення.

Результати експериментального дослідження, опублікованого в журналі *Cell Biomaterials*, демонструють, що ін'єкційні клітинні трансплантати здатні тривалий час функціонувати в організмі та синтезувати ключові білки печінки. Основою технології є введення гепатоцитів разом із мікросферами гідрогелю, які формують спеціальне мікросередовище для клітин. Така структура забезпечує правильну локалізацію клітин, сприяє їхній життєздатності та швидкому формуванню зв'язків із судинною системою організму.

Печінка виконує близько 500 життєво важливих функцій, серед них метаболізм лікарських засобів, синтез білків плазми, участь у системі гемостазу та елімінація мікроорганізмів із крові. Більшість цих процесів забезпечують гепатоцити. Ключовим елементом нової системи є мікросфери гідрогелю з особливими фізичними властивостями: під час введення вони поведуться як рідина, що дає змогу ін'єктувати суміш через шприц, а після потрапляння у тканини знову формують стабільну тривимірну структуру. У цьому штучному середовищі гепатоцити залишаються згрупованими, швидше інтегруються із тканинами реципієнта і встановлюють контакт із кровоносними судинами. До клітинного масиву також додають фібробласти, які підтримують виживання гепатоцитів і стимулюють ангіогенез.

У дослідженні на мишах клітинні трансплантати під контролем ультразвуку вводили в жирову тканину черевної порожнини. Після імплантації формувалася компактна клітинна структура, в яку поступово проростали нові судини. Завдяки цьому гепатоцити отримували необхідні поживні речовини і зберігали функціональну активність. Протягом восьми тижнів клітини залишалися життєздатними і секретували специфічні білки печінки в системний кровообіг.

Дослідники зазначають, що функціонування таких трансплантатів не потребує їхнього розташування безпосередньо біля печінки. За умови достатнього кровопостачання клітини можуть ефективно працювати і в інших анатомічних ділянках, зокрема в селезінці або поруч із нирками. Такий підхід сприяє створенню додаткових функціональних осередків печінкової тканини, які підтримуватимуть метаболічну активність організму.

Запропоновану технологію розглядають як потенційну альтернативу трансплантації або як умовний міст до неї – спосіб тимчасово підтримати функцію печінки, поки пацієнт очікує на донорський орган. Ін'єкційна природа процедури дає змогу за потреби повторювати введення клітин або комбінувати лікування з іншими методами. Водночас дослідники визнають, що для клінічного застосування необхідно вирішити питання імунологічної сумісності. Серед перспективних напрямів – створення імунологічно непомітних гепатоцитів або локальне доставляння імуносупресантів за допомогою тих самих гідрогелевих мікросфер.

Джерело: [https://www.cell.com/cell-biomaterials/fulltext/S3050-5623\(26\)00034-6](https://www.cell.com/cell-biomaterials/fulltext/S3050-5623(26)00034-6)

### Тенофовір алафенамід як оптимальна стратегія тривалого контролю хронічного гепатиту В

Хронічна інфекція вірусу гепатиту В (HBV) залишається однією із провідних причин цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, особливо в регіонах із високою ендемічністю. Попри зниження частоти нових випадків, загальна смертність і далі зростає, що пов'язують зі старінням інфікованої популяції та перервами в лікуванні під час пандемії COVID-19. У цих умовах напрощуд важливо забезпечити тривалу противірусну супресію з мінімальними ризиками для пацієнта.

Базу сучасної терапії становлять нуклеозидні аналоги, серед яких провідне місце посідає тенофовір дизопроксил фумарат (TDF) і тенофовір алафенамід (TAF). Обидва препарати є проліками тенофовіру, який після

внутрішньоклітинної активації інгібує ДНК-полімеразу HBV, блокуючи реплікацію вірусу. Відмінність між ними полягає у фармакокінетиці: TAF більш стабільний у плазмі та забезпечує вищу концентрацію активного метаболіту в гепатоцитах за нижчого системного навантаження, що зменшує нефротоксичність і втрату кісткової маси – ключові обмеження TDF за умови тривалого застосування.

Дані клінічних спостережень, зокрема восьмирічного аналізу в китайській когорті пацієнтів із хронічним гепатитом В, підтверджують стабільність противірусного ефекту TAF. Більшість пацієнтів досягала стійкого пригнічення вірусного навантаження, а показники нормалізації аланінамінотрансферази залишалися високими незалежно від попередньої терапії. Серологічна відповідь згодом поступово зростала, що вказує на потенціал імунологічного контролю інфекції у разі тривалого лікування.

Пильної уваги потребує профіль безпеки. У пацієнтів, які від початку отримували TAF, функція нирок і мінеральна щільність кісткової тканини залишалися стабільними протягом усього періоду спостереження. Натомість у хворих, переведених із TDF, зафіксовано часткове відновлення цих показників, що свідчить про зворотність небажаних ефектів попередньої терапії. Також важлива відсутність виявленої резистентності до TAF навіть у разі тривалого застосування, що критично для хронічних інфекцій.

До впровадження TAF основною альтернативою залишався TDF, ефективний у контролі віремії, але обмежений ризиками нефропатії та остеопенії, особливо в пацієнтів старшого віку або з коморбідною патологією. Також застосовують інші противірусні засоби, такі як ентекавір, проте існують обмеження щодо резистентності та вибору в певних клінічних ситуаціях.

Сукупність отриманих даних спонукає переглянути довгострокову стратегію лікування HBV на користь TAF як препарату першої лінії. Науковці сподіваються, що оновлення китайських медичних рекомендацій і ширше застосування препарату дасть змогу зменшити частоту ускладнень, пов'язаних не лише із самим захворюванням, а і з терапією.

Джерело: <https://www.xiahepublishing.com/2310-8819/JCTH-2025-00438>

### Спадкова гіпербілірубінемія: особливості діагностики та лікування відповідно до останніх клінічних рекомендацій

Вроджені гіпербілірубінемії становлять гетерогенну групу порушень, у яких дефекти ферментів або транспортних білків призводять до метаболізму білірубину. До них належать синдроми Жильбера, Кріглера – Наяра, Дабіна – Джонсона та Ротора. Попри поширеність цих станів у клінічній практиці, їхня діагностика традиційно ґрунтувалася на вилученні інших причин жовтяниці.

У новому експертному консенсусі, створеному Гепатологічним відділом Китайської медичної асоціації у 2025 р., викладена чітка структурована система діагностики і ведення пацієнтів, базована на молекулярній характеристиці та біохімічному фенотипі.

Ключовою позицією документа є стратифікація станів на форми з переважно некон'югованою і кон'югованою гіпербілірубінемією. Це дає змогу під час алгоритму діагностики враховувати патофізіологію: для некон'югованих варіантів визначальним є дефект UGT1A1, тоді як для кон'югованих – порушення транспортних білків, зокрема MRP2 (у разі синдрому Дабіна – Джонсона) або OATP (якщо йдеться про синдром Ротора). Уперше саме генетичне тестування визначено як базовий інструмент: у разі синдрому Жильбера воно не є обов'язковим, проте значно полегшує диференційну діагностику; для всіх інших форм рекомендовано як метод підтвердження діагнозу і прогнозування перебігу.

Під час менеджменту слід враховувати ризик ускладнень. Синдроми Жильбера, Дабіна – Джонсона та Ротора загалом мають доброякісний перебіг, тож достатньо поінформувати пацієнта, уникати тригерів і вдаватися до корекції супутніх станів. Натомість синдром Кріглера – Наяра, особливо першого типу, потребує агресивної тактики ведення. У консенсусі чітко сформульовано критерії, на підставі яких слід розглядати трансплантацію печінки як єдине потенційно виліковне втручання, особливо у разі неефективності інтенсивної фототерапії. Для другого типу синдрому рекомендовано застосування фенобарбіталу та індивідуалізована фототерапія, залежно від рівня некон'югованого білірубину і клінічного ризику нейротоксичності.

Особливо важливим є розділ, присвячений фармакогенетиці. Поліморфізми UGT1A1, ABCC2 та SLCO суттєво модифікують метаболізм низки препаратів, серед яких іринотекан, атазанавір і деякі статини. Щоб запобігти лікарській токсичності в цих пацієнтів, потрібна не лише корекція доз, а і свідомий вибір безпечніших альтернатив.

Автори рекомендацій також зазначають про необхідність окремого підходу до вагітних із синдромом Кріглера – Наяра другого типу та до новонароджених, де клінічна картина може бути атиповою. Вони наголошують на потребі розширити доступ до генетичної діагностики та кращій обізнаності лікарів для запобігання хибним або запізненим діагнозам. Серед перспективних напрямів – геннотерапевтичні технології та створення детальніших баз даних генотип – фенотип.

Джерело: <https://www.xiahepublishing.com/2310-8819/JCTH-2025-00440#sec13>

### Оновлені настанови AGA: фокус на ранній скринінг та стратифікацію ризиків гепатоцелюлярної карциноми

Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) оприлюднила клінічні настанови щодо стратифікації ризику і нагляду за гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) – основною причиною смерті серед пацієнтів із цирозом. На ранніх стадіях ця онкопатологія виліковна, проте сьогодні вчасно діагностують лише 30-40% випадків.

Ситуацію ускладнює зміна епідеміологічного профілю: на зміну вірусним гепатитам поступово приходить стеатозна хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (MASLD), та захворювання печінки, пов'язані з алкоголем (ALD). Хоча щорічна частота виникнення пухлин у разі цих нозологій є нижчою, стрімке масове зростання кількості таких хворих потребує перегляду підходів до моніторингу.

Експерти наголошують, що найкращою тактикою зниження захворюваності є запобігання цирозу через своєчасну терапію вірусних гепатитів, корекцію метаболічного синдрому та лікування розладів вживання алкоголю. Для пацієнтів, що вже належать до групи ризику, преференційним золотим стандартом залишається ультразвукове дослідження в комбінації з визначенням рівня альфа-фетопротейну (AFP) кожні шість місяців. Доведено, що це достовірно покращує виявлення пухлинного процесу на ранніх стадіях і сприяє виживаності.

Критично важливо правильно відібрати хворих для скринінгу. Серед осіб без наявного цирозу регулярне спостереження показано лише специфічній підгрупі із хронічним вірусним гепатитом В. Пацієнтам без цирозу будь-якої іншої етіології рутинний моніторинг не рекомендовано. Призначаючи обстеження, лікарям слід ретельно зважувати беззаперечну клінічну користь і можливу психологічну або фінансову шкоду від діагностичних процедур.

Щодо новітніх інструментів, зокрема шкали GALAD та інших радіологічних маркерів, наявна доказова база поки не сприяє їх інтеграції у практику замість УЗД і AFP. Асоціація категорично не рекомендує застосовувати мультиракові панелі крові для скринінгу ГЦК. Для прогнозування ризиків у пацієнтів із хронічним гепатитом В без цирозу ефективними визнано шкали PAGE-B та REAL-B, тоді як абсолютна більшість інструментів стратифікації для хворих на цироз ще потребує клінічної валідації.

З огляду на представлені дані, необхідний перехід від неселективного скринінгу до прецизійної стратифікації ризиків на тлі зміни епідеміології хвороб печінки. Науковці сподіваються, що подальша валідація інноваційних біомаркерів та алгоритмів машинного навчання (наприклад, SMART-HCC) найближчим часом дасть змогу диференційовано визначати інтенсивність моніторингу для різних груп пацієнтів. Реальна цінність настанов AGA полягає в чіткій оптимізації діагностичного пошуку: фахівці застерігають лікарів від використання неефективних мультиракових тестів і гіпердіагностики, фокусуючи увагу на доведених стандартах.

Джерело: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(26\)00243-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(26)00243-X/fulltext)

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

**Health-ua.com**  
Спеціалізований медичний портал





# Health-ua.com

Спеціалізований  
медичний  
портал



# 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