

- **Практичні настанови AASLD із клінічної оцінки та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки**
- **Клінічне застосування шлункових антисекреторних препаратів у дітей із ГЕРБ: оповідальний огляд**
- **Целякія: оновлена інформація щодо епідеміології, чинників ризику, клініки, діагностики та лікування**



Abbott

Гептрал®
Адеметонін

**ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ
МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ
ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,7,9}**



**Доведено швидко та надовго*
знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття
гепатогенної втоми при ВПХ**,*1-9**



**Відновлює структуру
та функцію печінки³⁻⁵**



**Співільне прогресування
хронічного гепатиту^{***7-8}**



**Ефект може зберігатися
до 3-х місяців після прийому⁵**

КОРотКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (ГЕПТРАЛ®)

Регістраційне посвідчення МДЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 940 мг адеметоніну 1,4-бутадисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметоніну. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A15A A02. **Лікарська форма:** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання:** Внутрішньочеревний холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та широкі печінки; внутрішньочеревний холестаз у вагітних. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до дієвої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм амінокислот та/або спрощують токсичність та/або передозування (наприклад: недостатність цитохрому-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та їєю їзавдає:** Підвищення ризику розвитку серотонічного синдрому у пацієнтів, який застосовує адеметонін на тлі прийому клопірану. Слід з обережністю застосовувати адеметонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRІ), трициклічними антидепресантами (такими як клопіран), препаратами та рослинними засобами, що мають трифенілі. **Специфічність застосування:** Слід контролювати дієні аналізи у пацієнтів з первинною або вторинною стадією гіперанемії, ні застосовувати таблетки адеметоніну. Особливі застереження: вітаміни B12 та фолієвої кислоти (фоліати) може спричинити зменшення концентрації адеметоніну, пацієнтам з глибокою анемією, захворюваннями печінки, вагітним або жінкам, що мають вагітність, слід регулярно приймати вітаміни B12 та фолієвої кислоти. **Важливо:** Лікування адеметоніном не рекомендується проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметоніну. **Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньочеревного холестазу у пацієнтів з депресивними розладами.** Тому необхідно врахувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметонін не рекомендується для застосування пацієнтам із безпосереднім холестазом. Показаннями для застосування адеметоніну є вагітність або мені при лікуванні адеметоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у глибокій депресії, що може призвести до самогубства або інших суїцидальних дій, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметонін впливає на мікрологічний аналіз сечовини, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоконцентрації у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметонін. У зв'язку з цим пацієнтам рекомендується застосовувати альтернативні методи визначення рівня гемоконцентрації у плазмі крові. Нерідко недостатність, хоча б обмежена клінічно дано застосування адеметоніну пацієнтам з нерідкою недостатністю. Таких пацієнтів адеметонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність не відзначається у хворих на доброякісний та пацієнтів з хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінках, які приймали адеметонін у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметонін слід застосовувати лише у разі необхідної потреби і лише після триместра вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози:** Лікування жінки розпочинають з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток. Добову дозу таблеток можна розподіляти на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Пероральна (середня): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Інтрашлункова або внутрішньочеревна: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Підтримочна терапія. Застосовувати перорально (середня): 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова підтримочна добова повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявності в анамнезі побічних реакцій на прийом препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки повністю спеціально оброблені, але розчиняються тільки в кишечнику, завдяки чому адеметонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого засвоєння і повного парентерального ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетки Geptral® слід вживати з більшою безпосередньою після прийому. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого (через порушення цілісності аномальної оболонки), рекомендується утриматися від їх застосування. Для внутрішнього полого або внутрішньочеревного застосування ліофілізований порошок розчиняють у спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочеревного введення необхідну дозу адеметоніну потрібно додати розв'язку у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невиражених частин розчину потрібно викинути. Адеметонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Діти:** Безпека та ефективність застосування адеметоніну дітям не встановлено. **Побічні реакції:** Найчастіше під час лікування адеметоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астмія, тремор, безсоння, судоми, інші побічні реакції діти, у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®. **Категорія відпуску:** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

*Ці дані стосуються надовгого ефекту на увазі і 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ ХЗП, та збереження позитивного ефекту на 2-3 місяці після закінчення клінічних досліджень. **Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. *** У пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ, ВПХ – внутрішньочеревний холестаз, ХЗП – хронічний запальний процес печінки. **Література:** 1. Frezza M, Surrenti C, Manolio G, et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-4. 2. Александрова Т. М., Бабаєв О. А. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ. *A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology*. 1990;99(1):211-5. 3. Подимова С. Д. Адеметонін: фармакологічне ефекти та клінічне застосування препарату. *РАБ*. № 13 від 15.06.2010. 6. "Розумна цитополі" – адеметонін / Н. Б. Гербурт, П. П. Фоменко, О. А. Гауфман, Г. М. Лушеченко, Н. Б. Беленка, А. М. Антоніс / *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Fournier G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research*. 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т. М., Бабаєв О. А. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ / *Український журнал медицини, біології та спорту*. - 2020. - Том 5. № 6 (18). 9. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, дітям та в осіб з симптомом ВПХ. Для додаткової інформації звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князя Острозького, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80. Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Дуфалак®

оригінальний препарат лактулози



Дуфалак® – правильне* лікування закрепу 2 в 1:¹

- 1 сприяє усуненню закрепу
- 2 допомагає відновити мікрофлору кишківника

* Під «правильним» мається на увазі «фізіологічне»

** Під «дуо ефектом» мається на увазі пом'якшення стугу та пребіотичний ефект

1. Інструкція до медичного застосування Дуфалак®

Коротка інформація про препарат Дуфалак®

Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/3255/01/01, дійсне безстроково.

Склад: 1 мл сиропу містить 667 мг лактулози.

Лікарська форма. Сироп.

Фармакотерапевтична група. Осмотичні проносні засоби. Код АТХ: A06A D11.

Показання. Запор: регулювання фізіологічного ритму кишечника. Стани, що вимагають полегшення дефекації (геморой, після операцій на товстому кишечнику та аноректальній зоні). Печінкова енцефалопатія: лікування та профілактика печінкової коми та прекоми.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, галактоземія, шлунково-кишкова непрохідність, перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту.

Спосіб застосування та дози. Під час терапії проносними засобами рекомендується вживати достатню кількість рідини (1,5-2 літра, що відповідає 6-8 склянкам) протягом доби. Дозування при запорах або розм'якшення випорожнень з медичною метою. Дорослі та діти старше 14 років: початкова доза, на добу – 15-45 мл; підтримуюча доза, на добу – 15-30 мл. Діти 7-14 років: початкова доза, на добу – 15 мл; підтримуюча доза, на добу – 10-15 мл. Діти віком 1-6 років: початкова доза, на добу – 5-10 мл; підтримуюча доза, на добу – 5-10 мл. Діти віком до 1 року: початкова доза, на добу – до 5 мл; підтримуюча доза, на добу – до 5 мл. Якщо підтримуюча доза становить менше 15 мл, а також для точного дозування новонародженим та дітям до 7 років необхідно застосовувати Дуфалак® тільки у флаконах. Дозування при печінковій енцефалопатії (тільки для дорослих). Початкова доза: 3-4 рази на добу по 30-45 мл. Підтримуюча доза підбирається таким чином, щоб досягти 2-3 м'яких випорожнень на добу. Діти. Застосування проносних засобів у дітей має відбуватися у виняткових випадках та потребує медичного спостереження.

Побічні реакції. Дуже часто – діарея. Часто – метеоризм, біль у животі, нудота та блювання. Нечасто – електролітний дисбаланс унаслідок діареї. З невідомою частотою – реакція гіперчутливості, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема. Особливості застосування. Хворим з непереносимістю лактози застосовувати Дуфалак® слід з обережністю. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози або фруктози, лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей препарат. Доза препарату, що зазвичай застосовується для лікування запорів, як правило, не викликає проблем у хворих на цукровий діабет. Однак доза для лікування печінкової енцефалопатії зазвичай набагато вища, тому це слід враховувати при лікуванні хворих на цукровий діабет.

Цей препарат містить сульфати, що пов'язані із процесом виробництва. Застосування у період вагітності або годування груддю. Дуфалак® може застосовуватися під час вагітності та годування груддю. Передозування. Якщо дози занадто високі, може виникнути біль у животі та діарея. Лікування, що рекомендується, включає припинення прийому препарату або зменшення дози, корекцію електролітного дисбалансу при надмірній втраті рідини, обумовленої діареєю або блюванням. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії не проводили. Лактулоза може підвищувати втрату калію, індуковану іншими лікарськими засобами (наприклад, тiazидними діуретиками, кортикостероїдами та амфотерицином В). Дефіцит калію може посилювати ефект серцевих глікозидів.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфалак® від 02.06.2021 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією Ви можете звернутись до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UMB2288824



Засновники: ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
Полтавський державний медичний університет
Випускається з грудня 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

І.М. Скрипник
(президент ГО «Українська
гастроентерологічна асоціація»,
проректор з науково-педагогічної
роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої
медицини № 1 Полтавського
державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Г.А. Анохіна (м. Київ)
М.Ю. Бабаніна (м. Полтава)
О.Є. Гриднєв (м. Харків)
Н.Б. Губергріц (м. Одеса)
А.Е. Дорофєєв (м. Київ)
Н.В. Драгомирецька (м. Одеса)
В.М. Ждан (м. Полтава)
Л.В. Журавльова (м. Харків)
М.П. Захараш (м. Київ)
Т.І. Коваль (м. Полтава)

О.В. Колеснікова (м. Харків)
Г.С. Маслова (м. Полтава)
Г.В. Осьодло (м. Київ)
І.Г. Палій (м. Вінниця)
С.М. Ткач (м. Київ)
Н.В. Харченко (м. Київ)
Г.Д. Фадєєнко (м. Харків)
О.І. Федів (м. Чернівці)
О.Ю. Філіппова (м. Дніпро)
О.В. Швець (м. Київ)
М.Б. Щербиніна (м. Дніпро)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 28.11.2023 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік





**До 80-річчя від дня народження
доктора медичних наук,
професора
Ірини Іванівни Дегтярьової**

7-8 грудня 2023 року, м. Полтава

Шановний колего!

Запрошуємо на науково-практичну конференцію
з міжнародною участю

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

Місце проведення: Полтавський державний медичний
університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава

Дати проведення: 7-8 грудня 2023 року

Формат заходу: змішаний

Організатори заходу:

- ✓ ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (УГА)
 - ✓ Полтавський державний медичний університет
- Наукова тематика заходу включатиме:*
- епідеміологія захворювань органів травлення;
 - етіологія й патогенез хвороб органів травлення (експериментальні та клінічні дослідження);
 - діагностика, лікування та профілактика органів травлення;
 - новітні технології хірургічного лікування;
 - актуальні питання дієтології та лікувальне харчування при захворюваннях органів травлення;
 - новітні досягнення сучасної гастроентерології та гепатології (новини зі світових і наукових форумів 2023 року).
- Захід буде організовано в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів.

Робочі мови: українська, англійська.

Участь безкоштовна.

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

Реєстрація учасників на сайті: <https://ukrgastro.com.ua>

Президент УГА

Скрипник Ігор Миколайович

(наукова програма)

inskrypnyk@gmail.com,

тел.: +38 (050) 5974908

Технічний партнер — ТОВ «Ворлдсервіс Груп»

Ніна Дзуєнко

(організаційні питання)

seminars@worldservice.ua,

тел.: +38 (067) 2096907



У номері:

6 СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

GASTROREVIEW

7 Практичні настанови AASLD із клінічної оцінки та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

46 Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба й ожиріння

ВИДАТНІ ПОСТАТІ

16 Спогади про дорогого Вчителя.
До 80-річчя від дня народження
І.І. Дегтярьової

ДОСЛІДЖЕННЯ

21 Вміст аргініну та його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкомію на тлі хіміотерапії й S-адеметіоніну

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

25 Целиакія: оновлена інформація щодо епідеміології, чинників ризику, клініки, діагностики та лікування

36 Роль порушень моторики в генезі функціональних захворювань шлунково-кишкового та біліарного трактів. Актуальна терапевтична корекція на прикладі тривалого клінічного спостереження

КОНСЕНСУС

32 Консенсусне твердження щодо нової номенклатури жирової хвороби печінки

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

50 Сучасні підходи до діагностики та лікування закрепів: від харчування до медикаментозної терапії

58 Клінічне застосування шлункових антисекреторних препаратів у дітей із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою: оповідальний огляд

Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки ¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

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

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

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

Тел: +38 (044) 494-33-88

UA_MEZ_13_2022_V1-print затв. 12/12/2022.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Ігор СКРИПНИК

Доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», член Комітету національних асоціацій Європейської гастроентерологічної асоціації, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету

Шановні колеги, партнери, друзі!

На нашу з вами долю випало непросте випробування – жити та працювати під час війни, бачити страждання, лікувати скалічені душі й тіла, ховати рідних, близьких і колег, підтримувати воїнів. Подолавши страх і сумніви, розпаливши в собі всепоглинальний гнів і незламне бажання перемогти, ми – українці – вистояли, вижили та продовжуємо захищати своє право на життя, незалежність і свободу.

І в цей непростий час ми не хочемо просто виживати або існувати, ми хочемо повноцінно жити та давати життя. Тому, незважаючи на труднощі й негаразди, ми вирішили подарувати життя новому та, як ми сподіваємося, успішному проєкту – **освітньо-практичному журналу «GastroPractice»**.

Зараз ви тримаєте в руках перший номер нового журналу, який ми присвячуємо світлій пам'яті нашого вчителя та колеги, видатного професора Ірини Іванівни Дегтярьової.

Відповідно до її поради – завжди бути обізнаними із сучасними тенденціями світової науки – ми представляємо в пілотному випуску «GastroPractice» настанови авторитетних міжнародних товариств (EASL, AASLD) з лікувань захворювань печінки, зарубіжні оглядові статті щодо ведення хворих із кислотозалежними захворюваннями та сучасних підходів до призначення інгібіторів протонної помпи.

Ми плануємо зустрічатися з вами на сторінках «GastroPractice» чотири рази на рік, представляючи останні новини в галузі гастроентерології, гепатології та супутніх захворювань, надзвичайно необхідні в щоденній практичній діяльності. На сторінках майбутніх номерів кожен гастроентеролог знайде цікаві матеріали щодо сучасних способів діагностики, вибору ефективного лікування відповідно до даних доказової медицини, розбори складних клінічних випадків, доповіді з гастроентерологічних конференцій та ін. Одна із заповідей успіху нашої перемоги над російським окупантом – всеєдність українців. Упевнений, що «GastroPractice» стане журналом, який об'єднує лікарів, даючи можливість розширити знання та практичні навички в різних сферах гастроентерології задля спасіння й відновлення життя наших захисників і кожного представника українського суспільства.



*Ігор Миколайович СКРИПНИК,
доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету*

ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ AASLD ІЗ КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Протягом останніх років вивчення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) значно інтенсифікувалося: з 2018 р. опубліковано понад 1400 публікацій, у тому числі попередні рекомендації Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) [1]. Нові практичні настанови AASLD відображають значні досягнення в цій галузі, що стосуються будь-якого лікаря, котрий доглядає за пацієнтами з НАЖХП, і підкреслює досягнення в галузі неінвазивної стратифікації ризику та терапії.

ВИЗНАЧЕННЯ

НАЖХП являє собою загальний термін, що об'єднує всі стадії захворювання та стосується популяції, в якій $\geq 5\%$ гепатоцитів мають макровезикулярний стеатоз за відсутності легко ідентифікованої альтернативної причини стеатозу (ліки, голодування, моногенні розлади) в осіб, які вживають мало / зовсім не вживають алкоголь (визначається як <20 г/добу для жінок і <30 г/добу для чоловіків). Спектр захворювання включає неалкогольний стеатоз, який характеризується макровезикулярним стеатозом печінки, котрий може супроводжуватися легким запаленням; неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який додатково визначається наявністю запалення та пошкодженням клітин (балонна дистрофія) з/без фіброзу; та, нарешті, цироз печінки (ЦП), який характеризується появою фіброзних смуг/перегородок, що призводять до утворення циротичних вузликів, за яких попередні ознаки НАСГ не можуть бути повністю визначені при біопсії печінки.

ОНОВЛЕНІ ДАНІ З ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ

Поширеність НАЖХП та НАСГ зростає в усьому світі одночасно зі збільшенням поширеності ожиріння, супутніх метаболічних захворювань – МЗ (інсулінорезистентності (ІР), дисліпідемії, центрального ожиріння й артеріальної гіпертензії) [5, 6]. Поширеність НАЖХП у дорослих у загальній популяції оцінюється на рівні 25-30% [7-9] і варіює залежно від клінічних умов, расової/етнічної приналежності та географічного регіону, але ще залишається недостатньо вивченою [10-14].

ЗВ'ЯЗОК МІЖ СТАДІЄЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА НЕСПРИЯТЛИВИМИ НАСЛІДКАМИ

Найчастішими причинами смерті хворих на НАЖХП є серцево-судинні захворювання (ССЗ) та позапечінкові злоякісні новоутворення, за якими слідують захворювання печінки. Розмір фіброзу печінки, виявлений гістологічно в пацієнтів із НАЖХП, асоційований із розвитком гепатологічних наслідків і смерті [24, 26, 36, 37]. Мостоподібний фіброз і ЦП пов'язані з експоненційним зростанням ризику захворюваності та смертності, асоційованої із захворюваннями печінки, порівняно з ранніми стадіями фіброзу [23, 24, 35]. У проспективному дослідженні (n=1773) продемонстровано, що смертність від усіх причин у пацієнтів із фіброзом F0-2 становить 0,32 на 100 людино-років порівняно з 0,89 на 100 людино-років у осіб із мостоподібним фіброзом та 1,76 на 100 людино-років у пацієнтів із ЦП. Після поправки на численні фактори встановлено зв'язок між печінковою декомпенсацією та смертністю від усіх причин (відношення шансів 6,8; 95% довірчий інтервал 2,2-21,3) [35]. За даними клінічних досліджень, регресія ЦП асоціюється з 6-кратним зменшенням кількості подій, зумовлених станом печінки [38].

Ключові моменти

- Пацієнти з НАСГ та фіброзом F2-4 мають вищий ризик розвитку асоційованих із печінкою подій і смертності та належать до групи ризику НАСГ.
- Швидкість прогресування фіброзу й печінкової декомпенсації значно варіює залежно від вихідного рівня тяжкості захворювання, генетичних/індивідуальних чинників, впливу довкілля та супутніх захворювань.
- ССЗ і позапечінкові злоякісні новоутворення є найчастішими причинами смертності хворих на НАЖХП без прогресивного фіброзу; смерть від захворювань печінки домінує серед пацієнтів із прогресивним фіброзом.

МОЛЕКУЛЯРНИЙ І КЛІТИННИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Наявність і тяжкість НАЖХП, НАСГ значною мірою визначаються чинниками, які регулюють надходження та розподіл жирних кислот, діацилгліцеринів, керамідів, холестерину, фосфоліпідів та інших внутрішньопечінкових ліпідів. Надлишок енергії й обмежене розростання жирової тканини спричиняють розвиток ІР і МЗ [39]. Коли споживання енергії перевищує метаболічні потреби та здатність до утилізації, вуглеводи у вигляді харчових цукрів (фруктоза, сахароза, глюкоза) спричиняють утворення й накопичення внутрішньопечінкового жиру внаслідок ліпогенезу *de novo* [40, 41]. Крім того, тип споживаного жиру відіграє певну роль у розвитку НАСГ: вищий ризик спостерігають у разі споживання насичених і ненасичених жирів (рис. 1) [44-46].

На рисунку 1 наведено огляд основних механізмів, що визначають фенотип НАСГ та його наслідки; велика кількість із них може бути використана з терапевтичною метою. Первинним чинником ризику НАСГ є надходження великої кількості жиру в адипоцити, яке перевищує їхню здатність накопичувати тригліцериди, не спричиняючи клітинного стресу; це призводить до активації запальних шляхів і провокує виникнення ІР. Розуміння основних рушійних сил НАСГ полегшує розроблення раціональної терапії для пацієнтів із НАСГ. Специфічні втручання, котрі можуть запобігти НАСГ / нівелювати його, включають ті, що модулюють споживання їжі (розмір порцій, баріатричні операції, регулятори ситості), збільшують утилізацію енергії (фізичні вправи, термогенез), покращують чутливість адипоцитів до інсуліну (ліганди рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом – PPAR-γ), погіршують ліпогенез *de novo* (інгібітори карбоксилази ацетилкоензиму А та синтази жирних кислот), посилюють окислювальний метаболізм у печінці (ліганди PPAR-α та β-агоністи рецепторів тиреоїдних гормонів), а також послаблюють запалення, загибель клітин і фіброгенез. До терапевтичних засобів, здатних впливати на численні метаболічні шляхи в організмі з потенційним позитивним впливом на печінку, відносять пептидні аналоги гормонів (аналоги фактора росту фібробластів-19, -21, глюкагоноподібного пептиду-1, шлункового інгібувального пептиду, глюкагон) і ліганди ядерних рецепторів, які впливають на PPAR-α, PPAR-δ, PPAR-γ, β-рецептор тиреоїдного гормону та фарнезоїдний X-рецептор.

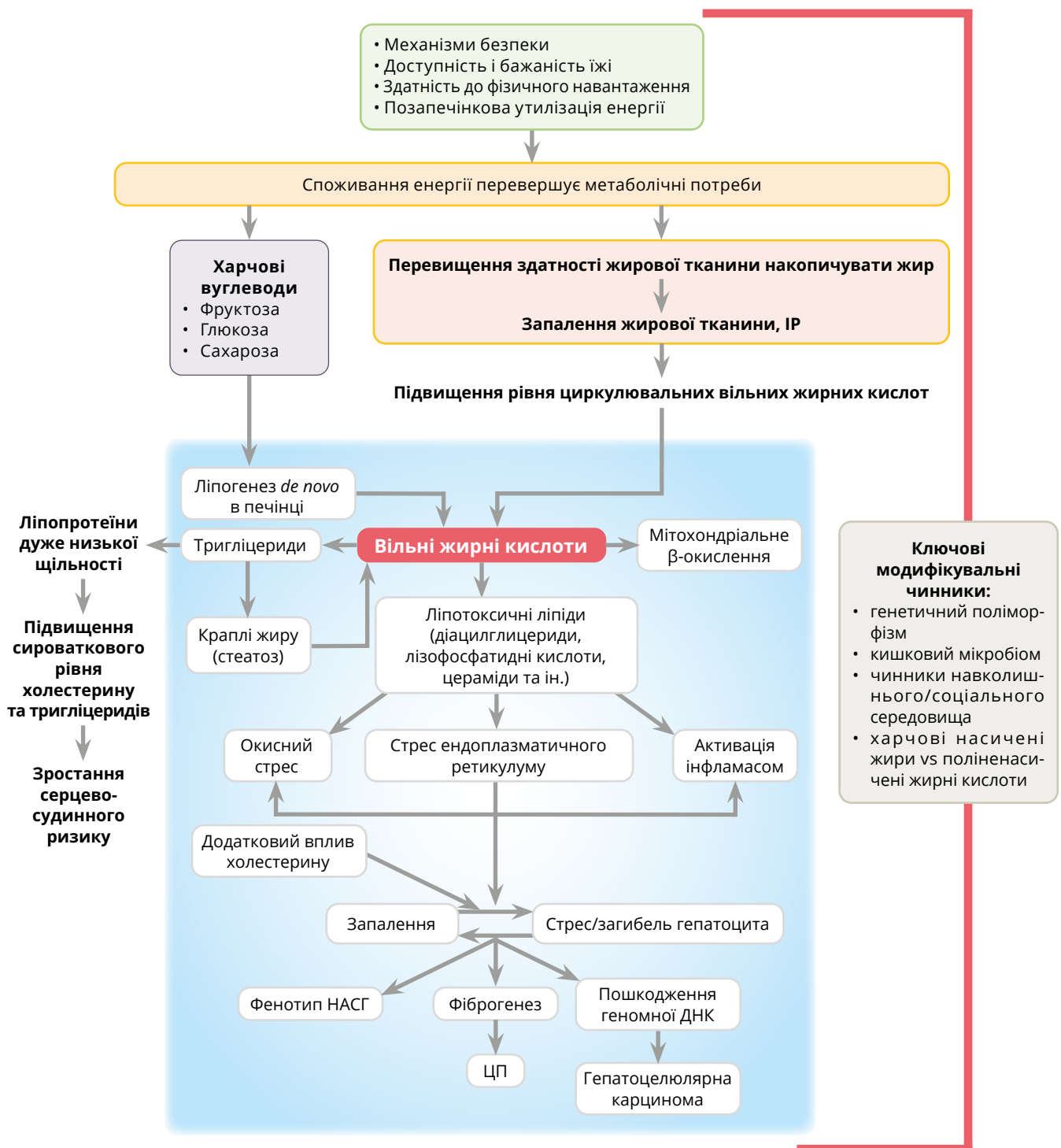


Рис. 1. Патогенетичні чинники НАЖХП як терапевтичні мішені

Ключові моменти

- Фундаментальні ланки патогенезу НАСГ включають дисбаланс між доставкою поживних речовин до печінки та їх утилізацією в поєднанні з дисфункцією жирової тканини. Міжіндивідуальні генетичні/дієтичні/поведінкові/екологічні відмінності впливають на перебіг захворювання.
- Системне запалення, особливо спричинене дисфункцією жирової тканини, призводить до прогресування захворювання.
- IP спричиняє розвиток НАЖХП та прогресування захворювання.

КОМОРБІДНІ СТАНИ, АСОЦІЙОВАНІ З НАЖХП

НАЖХП тісно пов'язана з розвитком метаболічних порушень і часто передуює розвитку МЗ (ІР, дисліпідемія, центральне ожиріння, артеріальна гіпертензія) [47, 61, 75-77]. Наявність декількох метаболічних порушень підвищує ризик гістологічного прогресування НАСГ та смертності від усіх причин [8, 47, 78-81]. Зв'язок між НАЖХП та супутніми МЗ може також відображати двоспрямовану взаємодію між печінкою й іншими ендокринними органами (підшлунковою залозою, жировою тканиною, м'язами) шляхом секреції гепатокінів, які регулюють метаболізм жирних кислот, дію інсуліну, метаболізм глюкози [82-88], адипокінів і міокінів [39, 89, 90].

Положення настанови
1. Статини безпечні та рекомендовані для зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із НАЖХП (увесь спектр захворювання), включаючи компенсований ЦП. 2. Існують обмежені дані щодо безпеки й ефективності статинів у пацієнтів із декомпенсованим ЦП, хоча можна розглядати доцільність застосування статинів під ретельним моніторингом у пацієнтів із високим ризиком ССЗ. 3. Гіпертригліцеридемію можна контролювати за допомогою зміни способу життя та доповнення раціону харчування ω₃-жирними кислотами, ікосапент етилом або фібратами. 4. Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) мають вищий ризик розвитку НАСГ, прогресивного фіброзу та мають проходити скринінг на наявність прогресивного фіброзу. 5. Пацієнти з НАЖХП мають проходити скринінг на наявність ЦД 2 типу.
Ключові моменти
• Поширеність і захворюваність на хронічну хворобу нирок вища серед пацієнтів із НАСГ та прогресивним фіброзом. • Смерть від позапечінкових злоякісних новоутворень є поширеною причиною смерті пацієнтів із НАЖХП; отже, дотримання вікових норм онкоскринінгу має потенціал у покращенні виживання.

ПЕРВИННЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАЖХП

Пацієнти з НАЖХП найчастіше звертаються після випадково виявленого стеатозу печінки під час проведення візуалізаційного обстеження або визначення підвищеного вмісту печінкових проб. Важливо зазначити, що нормативні значення, котрі наводяться переважною більшістю лабораторій, є вищими, ніж ті, які варто дійсно вважати нормальними при НАЖХП; наприклад, справжній нормальний уміст аланінамінотрансферази (АЛТ) становить 29-33 Од/л у чоловіків і 19-25 Од/л у жінок [177]. Початкове обстеження таких пацієнтів має включати скринінг супутніх МЗ, оцінку вживання алкоголю та виключення інших причин захворювання печінки, а також фізикальне обстеження для виявлення ознак ІР і прогресивного захворювання печінки (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Початкове обстеження пацієнтів із НАЖХП

Анамнез	Анамнез щодо маси тіла; супутні захворювання; нещодавній і поточний прийом ліків; сімейний анамнез щодо ЦД 2 типу, НАЖХП або ЦП; скринінг синдрому обструктивного апное сну; вживання алкоголю, включаючи кількість, характер і тривалість
Фізичне обстеження	Розподіл жиру в організмі (андроїдний чи гіноїдний, ліподистрофічний), особливості ІР (дорсально-цервікальна жирова подушечка, acanthosis nigricans), ознаки прогресивного захворювання печінки (щільна печінка, спленомегалія, виражені вени живота, асцит, гінекомастія, павутиноподібні ангіоми, долонна еритема)
Лабораторні дослідження	Печінкова панель, загальний аналіз крові з тромбоцитами, глюкоза плазми натще та глікозилюваний гемоглобін, ліпідний профіль натще, креатинін і мікроальбумін сечі або співвідношення білка до креатиніну, гепатит С, якщо він не був обстежений раніше. Розглянути інші причини стеатозу/стеатогепатиту. Додаткові обстеження при підвищенні основних біохімічних печінкових проб: автоімунні серологічні тести, насичення трансферину, церулоплазмін, генотип або фенотип α ₁ -антитрипсину

РОЛЬ УЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ

Уживання алкоголю може бути важливим чинником, який спричиняє прогресування жирової дистрофії печінки, його слід кількісно оцінювати в усіх пацієнтів [211]. Уживання алкоголю можна класифікувати як легке (до 20 г (жінки) та 30 г (чоловіки) на добу), помірне (21-39 г (жінки) та 31-59 г (чоловіки) на добу) або тяжке (≥ 40 г (жінки) та ≥ 60 г (чоловіки) на добу). Помірне вживання алкоголю збільшує ймовірність прогресивного фіброзу [212], особливо в пацієнтів з ожирінням або ЦД 2 типу, що вказує на потенційний синергічний вплив IP й алкоголю на прогресування захворювання печінки. Ожиріння та вживання алкоголю синергічно підвищують ризик пошкодження печінки, ЦП, гепатоцелюлярної карциноми та смерті від захворювань печінки [213-215]. Зловживання алкоголем прискорює пошкодження печінки та прогресування фіброзу; його слід уникати пацієнтам із НАЖХП/НАСГ [211].

Положення настанови

6. У пацієнтів із НАЖХП алкоголь може прискорювати прогресування захворювання печінки; його вживання слід регулярно оцінювати.

7. Пацієнти з клінічно значущим фіброзом печінки ($\geq F2$) мають утримуватися від уживання алкоголю.

Ключові моменти

- Абстиненція, особливо для пацієнтів із помірним/значним уживанням алкоголю, може знизити ризик прогресування фіброзу, розвитку печінкових і позапечінкових злоякісних новоутворень у пацієнтів із НАЖХП.

СУПУТНІ ЕНДОКРИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

На додаток до тісного зв'язку з ожирінням та іншими метаболічними чинниками ризику високу поширеність НАЖХП зафіксовано в пацієнтів із гіпотиреозом, гіпогонадізмом, дефіцитом гормону росту, синдромом полікістозних яєчників.

Положення настанови

8. НАЖХП частіше трапляється в чоловіків із дефіцитом андрогенів, але сучасні дані не підтримують доцільності рутинного вимірювання рівня тестостерону. За наявності гіпогонадізму, на що вказують клінічні ознаки або симптоми, захворювання слід лікувати відповідно.

Ключові моменти

- Хоча дефіцит гормону росту та пангіпопітуїтаризм можуть бути пов'язані зі стеатозом печінки, їхня незалежна роль у розвитку та прогресуванні стеатогепатиту/фіброзу залишається невстановленою.
- Надлишок андрогенів здатний погіршити IP у жінок із синдромом полікістозних яєчників, що разом з ожирінням і ЦД 2 типу може спричиняти розвиток НАЖХП і потенційно більш прогресивний перебіг захворювання в цій популяції.

ЯКІ ПАЦІЄНТИ МАЮТЬ БУТИ ОБСТЕЖЕНІ НА НАЯВНІСТЬ КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩОГО ФІБРОЗУ?

Рекомендується проводити цілеспрямований скринінг популяцій із підвищеним ризиком розвитку прогресивного захворювання печінки для виявлення та лікування осіб із клінічно вираженим фіброзом ($\geq F2$) [36, 172, 280]. Скринінг у групах високого ризику, а саме в пацієнтів із ЦД 2 типу [112, 113, 116, 281-285], ожирінням і метаболічними ускладненнями [286-292], обтяженим сімейним анамнезом щодо ЦП [293, 294] або в тих, які зловживають алкоголем [211, 295-297], допоможе виявити осіб із безсимптомним, але клінічно значущим фіброзом. Раннє виявлення пацієнтів із груп ризику дає змогу проводити

втручання, що здатні запобігти розвитку гепатологічних ускладнень [298]. Ретельна оцінка сімейного анамнезу важлива, оскільки родичі першого ступеня спорідненості пробандів із НАСГ-асоційованим ЦП мають у 12 разів вищий ризик прогресивного фіброзу [293].

Пацієнти з підозрою на НАЖХП через наявність метаболічних чинників ризику або випадково виявлені під час візуалізаційних методів досліджень за відсутності інших причин стеатозу печінки (хвороба Вільсона, целиакія, вірусний гепатит С, зловживання алкоголем) мають пройти первинну оцінку ризику (рис. 2).

Положення настанови

9. Загальнопопуляційний скринінг НАЖХП не рекомендується.

10. Усі пацієнти зі стеатозом печінки або клінічною підозрою на НАЖХП на підставі наявності ожиріння та метаболічних чинників ризику мають пройти первинну оцінку ризику за допомогою індексу фіброзу-4 (FIB-4).

11. Хворі з високим ризиком, тобто ті, які мають ЦД 2 типу, ускладнений перебіг ожиріння, обтяжений сімейний анамнез щодо ЦП, особи з більш ніж помірним уживанням алкоголю, мають бути обстежені на наявність прогресивного фіброзу.

12. У пацієнтів із пре-ЦД, ЦД 2 типу та ≥ 2 метаболічними чинниками ризику (або ознаками печінкового стеатозу за даними візуалізаційних методів дослідження) первинну оцінку ризику за допомогою FIB-4 потрібно повторювати щو 1-2 роки.

13. Пацієнти з НАСГ-асоційованим ЦП мають найвищий ризик печінкових ускладнень і потребують рутинного спостереження щодо гепатоцелюлярної карциноми, варикозного розширення вен стравоходу та моніторингу декомпенсації.

14. Пацієнтів із підозрою на прогресивний НАСГ або дискордантними результатами неінвазивних тестів варто скеровувати до спеціаліста задля обстеження, лікування та/або поглибленого діагностичного обстеження.

15. Рівні амінотрансфераз часто є нормальними в пацієнтів із НАСГ-асоційованим прогресивним захворюванням печінки; вони не мають використовуватися ізольовано для виключення наявності НАСГ за клінічно значущого фіброзу.

16. Родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із НАСГ-асоційованим ЦП варто проконсультувати щодо їхнього підвищеного індивідуального ризику та запропонувати скринінг прогресивного фіброзу печінки.

Ключові моменти

- Хворі на НАСГ із групи високого ризику (НАСГ із фіброзом принаймні F2) мають підвищений ризик розвитку ЦП та гепатологічних ускладнень.

Пацієнти зі стеатозом, виявленим під час візуалізаційних досліджень, або з клінічною підозрою на НАЖХП (метаболічні чинники ризику або незрозуміле підвищення рівня печінкових проб) мають пройти подальше обстеження. В умовах низької поширеності прогресивного фіброзу, наприклад в умовах первинної медичної допомоги, акцент робиться на виключення прогресивного фіброзу за допомогою тесту з високим негативним прогностичним значенням. Якщо FIB-4 становить $<1,3$, то пацієнти можуть спостерігатися в установах первинної медичної допомоги та періодично проходити переоцінку. Пацієнти без предіабету / ЦД 2 типу та з 1-2 метаболічними чинниками ризику можуть підлягати повторній оцінці що 2-3 роки. Пацієнти з предіабетом / ЦД 2 типу та ≥ 2 метаболічними чинниками ризику мають вищий ризик прогресування захворювання та потребують частішого моніторингу FIB-4 (що 1-2 роки). У пацієнтів >65 років слід використовувати граничне значення FIB-4 $>2,0$. FIB-4 має низьку точність у пацієнтів віком <35 років; отже, в пацієнтів <35 років із підвищеними метаболічним ризиком або показниками печінкових проб слід розглянути можливість проведення вторинної оцінки. FIB-4 не слід використовувати в пацієнтів, які гостро захворіли. В осіб із FIB-4 $\geq 1,3$ варто провести вторинну оцінку (переважно спочатку вібраційну еластографію (BE) чи спочатку виконати тест на значний фіброз печінки – ELF-тест) або скерувати пацієнта для подальшої стратифікації ризику (якщо він спостерігається не в гастроентеролога / гепатологічному закладі). Пряме скерування до гастроентеролога/гепатолога слід розглядати в пацієнтів зі стійкими (>6 місяців) підвищеними рівнями амінотрансфераз із метою виключення інших причин захворювання печінки або коли FIB-4 $>2,67$ через підвищений ризик клінічно значущого фіброзу.

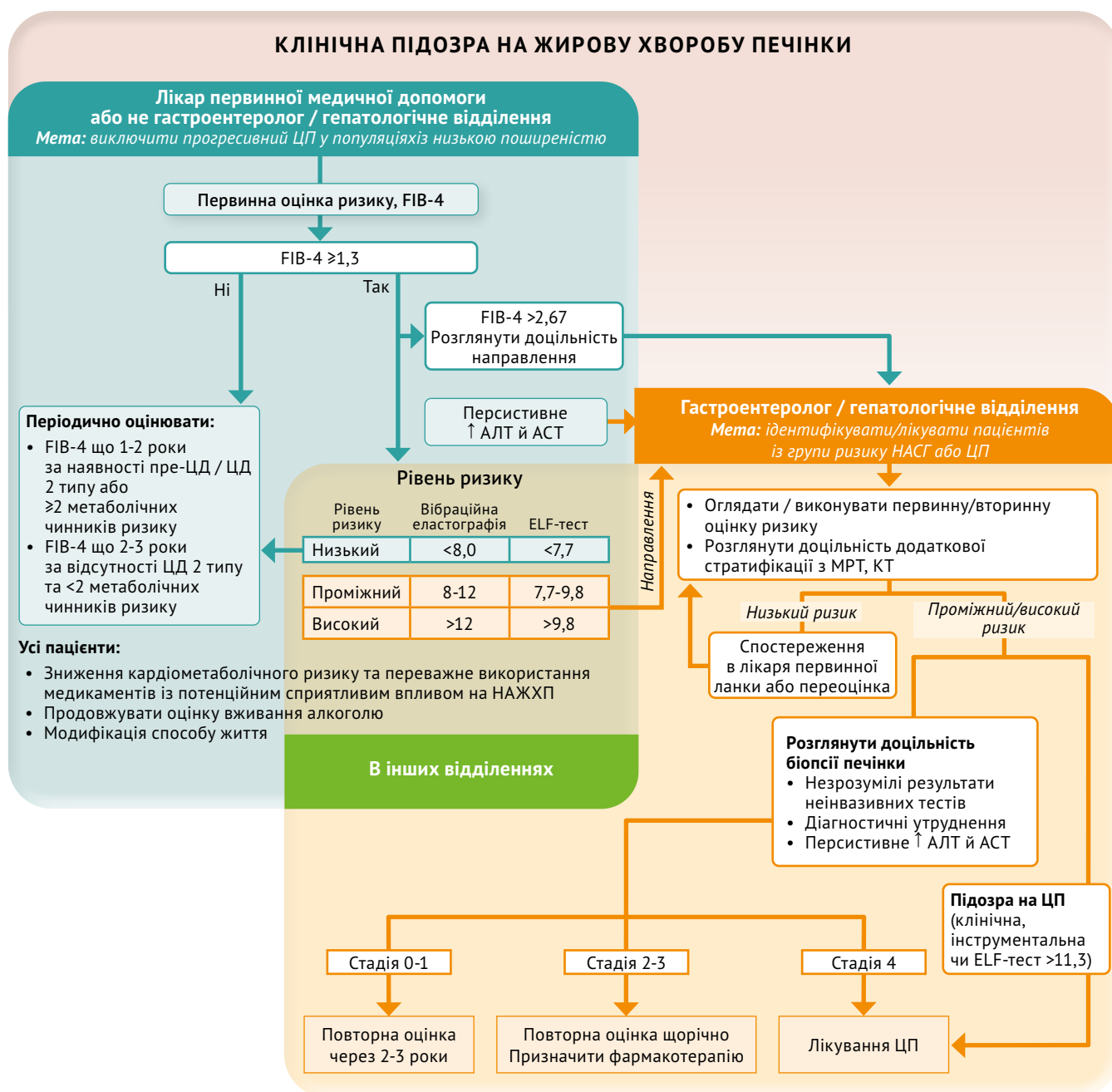


Рис. 2. Алгоритм оцінки пацієнтів з імовірною/встановленою НАЖХП у різних клінічних умовах

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ БІОМАРКЕРИ / НЕІНВАЗИВНІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ І ОЦІНКИ НАЖХП ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

Незважаючи на те що біопсія печінки залишається еталонним стандартом визначення стадії та тяжкості НАСГ, вона має важливі обмеження, пов'язані з ризиком, вартістю та використанням ресурсів. Тому біопсія печінки широко не застосовується для визначення стадії/тяжкості НАСГ у клінічній практиці; її слід зарезервувати для тяжких клінічних випадків (рис. 2) [317]. Неінвазивні біомаркери стають цінними інструментами для прогнозування розвитку несприятливих гепатологічних наслідків. Валідація неінвазивних біомаркерів відповідно до рекомендацій Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) [318] полегшить діагностику пацієнтів із клінічно значущими захворюваннями й оцінку їхньої відповіді на лікування без проведення біопсії печінки.

Положення настанови
17. Незважаючи на те що стандартне ультразвукове дослідження здатне виявити стеатоз печінки, його не рекомендують як спосіб ідентифікації печінкового стеатозу через низьку чутливість до всього спектра НАЖХП. 18. Контрольований параметр згасання (CAP) ультразвукового сигналу – метод дослідження, що може бути виконаний біля ліжка хворого та використовуватися для ідентифікації стеатозу. МРТ-визначення протонної щільності жирової тканини може додатково використовуватися для кількісної оцінки стеатозу. 19. Якщо FIB-4 $\geq 1,3$, то для виключення прогресивного фіброзу можуть бути використані BE, МРТ-еластографія або ELF-тест.
Ключові моменти
• Високі показники жорсткості печінки, FIB-4 та ELF-тест можуть прогнозувати високий ризик печінкової декомпенсації та смертності.

ЛИКУВАННЯ

Здорова дієта та регулярні фізичні вправи є основою лікування переважної більшості хворих на НАЖХП [365]. Навіть якщо втрата ваги не є необхідною, покращення раціону та збільшення фізичної активності сприяють покращенню серцево-судинного здоров'я на додаток до поліпшення стану печінки / супутніх МЗ. Для оптимізації перебігу НАЖХП-асоційованих супутніх МЗ слід використовувати мультидисциплінарний підхід: команда багатопрофільних клініцистів забезпечує досягнення найкращих шансів на успіх у зниженні захворюваності та смертності від хвороб печінки, ССЗ у пацієнтів із НАЖХП (рис. 3) [173, 366]. Деякі препарати, схвалені для лікування асоційованих супутніх захворювань (ЦД 2 типу, ожиріння), вивчали в контексті НАЖХП; встановлено, що вони можуть знижувати рівні печінкових ферментів, зменшувати стеатоз або покращувати гістологію печінки. Тому при лікуванні супутніх захворювань слід розглянути доцільність застосування препаратів із можливим позитивним впливом на печінку [2].

Оптимальний догляд за хворими на НАЖХП потребує мультидисциплінарного підходу. Більшість пацієнтів перебувають у закладах первинної допомоги / ендокринологічних відділеннях, де слід оптимізувати лікування супутніх захворювань із відданням переваги терапії ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії або ожиріння, що, ймовірно, також чинить сприятливий вплив на перебіг НАЖХП. У цих умовах



Рис. 3. Мультидисциплінарний підхід до лікування НАЖХП

слід ідентифікувати пацієнтів із групи ризику та провести початкову стратифікацію ризику (FIB-4 ± BE або ELF-тест). Роль гастроентеролога/гепатолога передбачає комплекснішу стратифікацію ризику ураження печінки, виключення інших захворювань печінки та зосередження на терапії, спрямованій на підтримання печінки. Тісна комунікація між гастроентерологами/гепатологами та лікарями первинної медичної допомоги / ендокринологами сприяє мультидисциплінарній корекції супутніх МЗ, а також визначенню пріоритетності лікарських засобів/утручань, які можуть бути корисними для печінки. Усі пацієнти мають пройти оцінку дієти/харчування та скласти план регулярного спостереження незалежно від візитів до гастроентеролога/гепатолога. Потребу в більш спеціалізованому лікуванні ожиріння, включаючи бариатричну хірургію, психологічну підтримку та додаткову кардіологічну/ліпідну підтримку, слід оцінювати індивідуально (пунктирні стрілки).

Положення настанови

20. Пацієнтам із НАЖХП, які мають надлишкову масу тіла чи ожиріння, варто призначити дієту, котра сприяє виникненню калорійного дефіциту. Якщо це можливо, слід застосовувати дієти з обмеженим вмістом вуглеводів і насичених жирів і збагачені клітковиною, ненасиченими жирами (середземноморська дієта); потрібно заохочувати пацієнтів слідувати ним завдяки додатковим перевагам для серцево-судинної системи.

21. Хворих на НАЖХП слід наполегливо заохочувати підвищувати рівень своєї активності, наскільки це можливо. Індивідуальні рекомендовані фізичні вправи здатні підвищити стійкість і мають переваги незалежно від втрати маси тіла.

22. Бариатричну хірургію слід розглядати як спосіб лікування для пацієнтів, які відповідають критеріям метаболічного оперативного втручання з метою зниження маси тіла, оскільки воно ефективно усуває НАЖХП/НАСГ у більшості пацієнтів без ЦП та знижує смертність від ССЗ і злоякісних новоутворень.

23. Натеппер не існує ліків для лікування НАЖХП, схвалених FDA, проте препарати, схвалені для лікування супутніх захворювань із потенційною користю при НАЖХП, можуть розглядатися у відповідних клінічних умовах.

24. Семаглутид може призначатися згідно з його схваленими показаннями (ЦД 2 типу / ожиріння) в пацієнтів із НАСГ, оскільки він надає серцево-судинні переваги та поліпшує перебіг НАСГ.

25. Піоглітазон покращує НАСГ і може призначатися хворим на НАСГ та ЦД 2 типу.

26. Вітамін Е може призначатися окремим особам, оскільки він покращує НАСГ у деяких пацієнтів без ЦД 2 типу.

27. Наявні дані щодо семаглутиду, піоглітазону, вітаміну Е не демонструють їхньої протифіброзної активності, жоден із них не був ретельно вивчений у пацієнтів із ЦП.

28. Метформін, урсодезоксихолева кислота, дипептидилпептидаза-4, статини та силімарин добре вивчені при НАСГ і не мають використовуватися для лікування НАСГ, оскільки не забезпечують досягнення значущих гістологічних переваг.

29. Зменшення рівня АЛТ або зниження вмісту жиру в печінці, підтверджене даними візуалізаційних досліджень, у відповідь на лікування можна використовувати як сурогатний маркер зниження гістологічної активності захворювання.

Ключові моменти

- Втрата маси тіла зменшує стеатоз печінки, НАСГ, фіброз печінки дозозалежно.
- Необхідна підтримка для лікування коморбідних захворювань і адаптації до поведінки, безпечної для печінки, найкраще досягається за допомогою мультидисциплінарного підходу.
- Споживання кави (з кофеїном чи без) щонайменше 3 чашки на добу асоціюється з меншим прогресуванням патології печінки.
- Зниження вмісту АЛТ на ≥ 17 Од/л асоціюється з гістологічним покращенням; але порогові значення можуть бути різними за різних типів гістологічної відповіді (нівелювання НАСГ або покращення фіброзу) та залежати від механізму дії.



КОРОТКА ДОВІДКА ВІД РЕДАКЦІЇ

- Наведені рекомендації AASLD були опубліковані раніше за проведення конференції EASL-2023, у ході якої прийнято рішення щодо модифікації дефініції НАЖХП та застосування терміна «метаболічно-асоційована хвороба печінки».
- При розрахунку FIB-4 оцінюються чотири показники: вік (роки), рівні АЛТ, АСТ і тромбоцитів.

Література

Rinella M., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023; 77 (5): 1797-1835. doi: 10.1097/HEP.000000000000323.



*Ігор СКРИПНИК,
доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України,
президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
член Комітету національних асоціацій Європейської гастроентерологічної асоціації,
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету*

СПОГАДИ ПРО ДОРОГОГО ВЧИТЕЛЯ. До 80-річчя від дня народження І.І. Дегтярьової

У житті немає нічого важливішого,

ніж пам'ять.

Вгадуючи та вшановуючи

видатних учених,

*які вже завершили свій життєвий
шлях, ми, їхні учні та послідовники,*

ніби очікуємо на допомогу,

сподіваючись отримати від них

ПОШТОВХ ДО НОВИХ ДОСЯГНЕНЬ.



**Учасники науково-практичної конференції,
присвяченої 75-річчю з дня народження І.І. Дегтярьової
(Полтава, 7-8 листопада 2018 р.)**



**Учасники наукової конференції, організованої
компанією «Здравле» на базі Українського
інституту вдосконалення лікарів
(Харків, квітень 1992 р.).**

У центрі – акад. Л.Т. Мала, проф. І.І. Дегтярьова

26 листопада 2023 р. виповнилося 80 років від дня народження відомої вченої в галузі гастроентерології, видатного клініциста, талановитого педагога та віцепрезидента Української гастроентерологічної асоціації, доктора медичних наук, професора Ірини Іванівни Дегтярьової.

І.І. Дегтярьова народилася в тяжкий воєнний 1943 р. у м. Воронежі в сім'ї службовців. Батько – генерал-майор Іван Леонтійович Дегтярьов – був відомою особистістю в силових структурах, працюючи на різних посадах: завідувача військового відділу ЦК Компартії України (1953-1960), заступника міністра внутрішніх справ (1964-1967), начальника Київської вищої школи міліції (1968-1980). Мати – Валентина Володимирівна Дегтярьова (Асоргіна) – тривалий час працювала в Київському інституті фізичної культури та спорту доцентом кафедри іноземних мов. За її редакції підручник

з англійської мови для підготовки фахівців із фізичної культури та спорту зазнав 4 видання.

Дитячі роки Ірини Іванівни пов'язані з Києвом. Після закінчення з відзнакою середньої школи вона вступила до Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, котрий успішно закінчила в 1967 р. Упродовж одного року (другий – третій курс) вона також навчалася в Івано-Франківському медичному інституті. І.І. Дегтярьова виявляла велику зацікавленість до наукових досліджень іще в студентські роки, відзначаючись працездатністю, та була рекомендована для наукової роботи.

Навчаючись в аспірантурі при кафедрі біологічної хімії Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, вона достроково виконала й у 1970 р. успішно захистила кандидатську дисертацію на тему «Дихання й окислювальне фосфорилування при гомотрансплантації кісткового мозку летально опроміненим тваринам» за спеціальністю «Біологічна хімія» під науковим керівництвом професорів Є.Ф. Шамрая та М.Ф. Ліпкана.

У своїй науковій роботі І.І. Дегтярьова довела, що загальне опромінення рентгенівськими променями білих щурів дозою 800 р і кроликів – 1250 р спричиняє гостре променеве ураження, пов'язане зі значними дегенеративними змінами клітин печінки, збідненням клітинними елементами селезінки та глибокою аплазією тканини кісткового мозку, а також значним зниженням дихання, ще значнішим порушенням фосфорилування мітохондрій печінки, селезінки та тканини кісткового мозку тварин, які супроводжуються дисоціацією цих процесів, призводячи до летального кінця на 15-й день після опромінення 95% тварин. Запропонована гомотрансплантація кісткового мозку через 24 години після опромінення значно змінювала клінічну картину променевого ураження, підвищувала виживаність тварин до 54% від норми, відтворювала позитивний ефект на перебіг репаративних процесів у тканинах печінки, селезінки, кісткового мозку шляхом значної захисної дії на тканинне дихання, фосфорилування та спряженості цих процесів у тканинах.



Проф. І.І. Дегтярьова
виступає з доповіддю
на II Конгресі гепатологів
України (Київ, вересень 2000 р.)



Проф. І.І. Дегтярьова,
доц. І.М. Скрипник
(Полтава, травень 2001 р.)

Глибокі фундаментальні знання з патоморфології, ультрамікроскопії Ірині Іванівни дала робота у відділі електронної мікроскопії Інституту біохімії ім. акад. О.В. Палладіна, який очолював професор О.А. Хомутовський, де вона працювала в 1971-1973 рр. Вона з глибокою любов'ю згадувала той період, передусім спілкування, а також творчу співпрацю з відомим ученим, академіком В.О. Беліцером – керівником відділу біохімії білка. Результати сумісних наукових досліджень, які стосувалися вивчення чутливості до специфічних інгібіторів на ранніх і пізніх стадіях самозбірки фібрину, що були виконані під керівництвом В.О. Беліцера, опубліковано в монографії «Вивчення тромбозів» (1973), яка вийшла у світ англійською мовою.

Із 1973 р. творчий шлях І.І. Дегтярьової пов'язаний із кафедрою факультетської терапії Київського медичного інституту. Зі слів Ірини Іванівни: «...це були мої найкращі роки, коли я мала змогу вчитися, бути на професорських обходах, обговорювати питання зі своїм улюбленим і дорогим учителем – професором Г.Й. Бурчинським». Я гадаю, що учні Ірини Іванівни й усі, хто її близько знав і працював із нею, можуть підтвердити її глибоку повагу та вдячність як учениці своєму вчителю. І всіх своїх учнів вона виховувала саме за цим принципом.

Працюючи на кафедрі факультетської терапії, І.І. Дегтярьова сформувалась як глибокий досвідчений клініцист, маючи фундаментальну базу з біохімії, патоморфології й електронної мікроскопії. З перших років роботи на кафедрі вона активно розпочала займатися науковим пошуком із питання вивчення патогенетичних механізмів розвитку виразкової хвороби та розроблення ефективних методів її фармакотерапії.

Перебуваючи на посаді асистентки кафедри факультетської терапії, Ірина Іванівна впродовж 10 років виконувала докторську дисертацію на тему «Метаболічні процеси й ультраструктура слизової оболонки шлунка у хворих на виразкову хворобу в динаміці комплексного патогенетичного лікування» за спеціальністю «Внутрішні хвороби», яку успішно захистила в 1984 р. у спеціалізованій



**Президія науково-практичної конференції
«Новітні підходи до діагностики та лікування
захворювань шлунково-кишкового тракту»**
(Полтава, 17 жовтня 2001 р.).

**Зліва направо – проф. Г.А. Анохіна,
проф. І.І. Дегтярьова, проф. О.Я. Бабак**

вченій раді при Центральному НДІ гастроентерології (Москва).

У докторській дисертації вона вперше довела, що при виразковій хворобі та передвиразковому стані (первинному хронічному гастродуоденіті) поряд із гіперпродукцією структур, які відповідальні за секреторні процеси, значно активується лізосомальний апарат клітин, спостерігаються виражені порушення в енергоутворювальних, білковосинтезувальних системах і вже синтезованому білковому матеріалі, що зумовлює значне превалювання в слизовій оболонці шлунка (СОШ) катаболічних процесів над анаболічними. Вперше вивчено амінокислотний фонд СОШ у разі виразкової хвороби: значно зростає кількість амінокислот через підсилення катаболічних і зниження анаболічних процесів у СОШ, унаслідок чого амінокислоти не включаються в синтез білка.

Науковими дослідженнями І.І. Дегтярьової переконливо доведено, що виразкова хвороба супроводжується нейротрофічними порушеннями, які зумовлюють глибокі зміни білкового обміну в організмі: підсилення катаболізму на тлі пригнічення синтезу білка, що призводить до зниження репаративних можливостей.

Ірина Іванівна розробила та впровадила в практику охорони здоров'я визначення білкового спектра шлункового вмісту як діагностичний тест для визначення активної фази виразкової хвороби; новий спосіб діагностики виразкової хвороби, ускладненої пенетрацією в підшлункову залозу, та панкреатитів за вмістом продуктів розщеплення фібрину/фібриногену в крові. Вона обґрунтувала доцільність визначення при виразковій хворобі та передвиразкових станах коефіцієнту агресії пепсину й коефіцієнту захисту шлункового

вмісту, які захищені авторськими свідоцтвами на винахід.

На підставі вивчення глибинних механізмів патогенезу виразкової хвороби із застосуванням комплексних методів дослідження І.І. Дегтярьова вперше розробила схему оцінки препаратів, які містять амінокислоти (білкові гідролізати – амінопептид, амінон, аміносол; амінокислотні суміші – альвезин, вамін, поліамін), амінокислотно-вітамінні комплекси (моріамін) з урахуванням кількісного та якісного складу, кількості препарату на курс лікування, інтервалів між їх введенням, переваг і недоліків окремих препаратів.

Нею доведено, що застосування сульпіриду в поєднанні зі стимуляторами білкового синтезу й амінокислотними препаратами не забезпечує нормалізації коефіцієнтів агресії пепсину та захисту шлункового вмісту, а включення до комплексного лікування препаратів, які зменшують протеолітичну активність шляхом механічного зв'язування активного пепсину та стимуляторів синтезу захисних білків слизу, зумовлює повну нормалізацію коефіцієнта агресії пепсину.

Із 1985 р. Ірина Іванівна переведена на посаду доцента кафедри факультетської терапії Київського медичного інституту. Із 1988 р. вона працює на посаді професора, а з 1989 по 1997 р. – завідувачки кафедри гастроентерології та дієтології Київського інституту удосконалення лікарів (КІУЛ), нині Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, впродовж 1998 р. – професора цієї кафедри. Вчене звання професора присвоєно І.І. Дегтярьовій у 1989 р.

Саме в цей період на кафедрі гастроентерології КІУЛ активно проводилися наукові дослідження, виконувалися кандидатські та докторські дисертації. Враховуючи те що кафедра гастроентерології КІУЛ була затверджена клінічною базою для випробувань лікарських засобів Фармакологічного комітету МОЗ СРСР, а потім Фармакологічного центру України, значну кількість виконаних наукових робіт було присвячено вивченню ефективності нових фармакологічних препаратів для лікування захворювань органів травлення.

Із серпня 1999 р. до останніх днів професійна та творча діяльність І.І. Дегтярьової невід'ємно пов'язані з Українською військово-медичною академією, де вона працювала на посаді професора кафедри військової терапії. Ірина Іванівна велику увагу приділяла якійсь підготовці військових лікарів і науково-педагогічних кадрів, проведенню професорських оглядів, консультацій тяжкохворих.

З її благословенням ім'ям пов'язана ціла епоха розвитку вітчизняної гастроентерології: розкриття

патогенетичних механізмів, розроблення нових підходів до діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення. Ірина Іванівна створила медичну наукову школу з цілою плеядою учнів, які стали кандидатами й докторами медичних наук, асистентами, доцентами та професорами. За її наукового консультанства виконано 5 докторських дисертацій (М.Ю. Коломоєць, Г.А. Анохіна, Н.В. Харченко, Н.Б. Губергріц, І.М. Скрипник). Вона була науковим керівником 17 кандидатських дисертацій. Її учні працюють в Україні, Болгарії та Лівані.

Ірина Іванівна ніколи не зупинялася на досягнутому, цьому вона вчила й своїх учнів. Будучи генератором ідей, вона спочатку детально займалася вивченням проблеми виразкової хвороби та хронічного панкреатиту, а надалі всіма проблемами гастроентерології – гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, захворювань печінки й біліарного тракту, кишківника та проблемою поєднаної патології. Здавалося, що її задумам, творчим планам ніколи не буде кінця. Розробляючи одні напрями досліджень, вона продуктивно опановувала й нові.

І.І. Дегтярьова – авторка понад 450 наукових праць, у тому числі 5 монографій: «Механізм дії пересадки кісткового мозку летально опроміненим тваринам» (1971), «Ультраструктура слизової шлунка при виразковій хворобі» спільно з О.А. Хомутовським (1978), «Виразкова хвороба» спільно з В.Ю. Кушніром (1983), «Панкреатит» (1992), «Виразкова хвороба» спільно з Н.В. Харченко (1995), «Дуфалак: клінічне застосування та перспективи» спільно з С.В. Скопиченко (2003), а також 3 підручників: «Захворювання органів травлення», 2 видання (1999, 2000), «Внутрішні хвороби» (2003) та настанови для лікарів «Клінічна гастроентерологія» (2004).

Ірина Іванівна та її учні є авторами робочих класифікацій виразкової хвороби, хронічного панкреатиту, біліарних дисфункцій, які зручні для використання в практичній роботі лікаря-практика. Добре відомі її роботи з вивчення патогенетичних механізмів розвитку, ультраструктури слизової оболонки шлунка у хворих на виразкову хворобу й розроблення ефективних методів медикаментозної та немедикаментозної корекції.

І.І. Дегтярьова відома як видатний клініцист. Її відрізняли логіка клінічного мислення, ретельне володіння фізикальними методами, вміння інтерпретувати результати лабораторних та інструментальних досліджень. Клінічні розбори, консилиуми, які проводила Ірина Іванівна, характеризувалися логічністю, в них відчувався великий клінічний досвід.

Надзвичайно велику увагу вона приділяла підготовці науково-педагогічних кадрів. Тривалий час була членом спеціалізованих учених рад із захисту кандидатських і докторських дисертацій



Проф. М.М. Потяженко, проф. І.І. Дегтярьова, д. мед. н. І.М. Скрипник (Київ, листопад 2003 р.)

при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця та Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Ірина Іванівна виступала в ролі офіційного опонента на захиста дисертацій, які стосувалися гастроентерологічної тематики, в переважній більшості пошукувачів наукового ступеня кандидата (доктора) медичних наук у 1986-2004 рр.

Професор І.І. Дегтярьова була членом Центральної атестаційної комісії МОЗ України, членом Фармакологічного центру МОЗ СРСР та України. Під її керівництвом було розроблено типові програми передатестаційних циклів і циклів спеціалізації з фаху «Гастроентерологія».

Ірина Іванівна добре відома за кордоном. Вільно володіючи англійською мовою, вона гідно представляла нашу країну на численних об'єднаних Європейських гастроентерологічних тижнях і Всесвітніх конгресах гастроентерологів (Чехія, Болгарія, Польща, Угорщина, Словенія, Німеччина, Іспанія, Нідерланди, Бельгія, Велика Британія, США, Норвегія, Греція та ін.), де неодноразово висвітлювала результати власних досліджень.

Вона обиралася віцепрезидентом Української гастроентерологічної асоціації (2000-2005), була членом Європейського товариства гастроентерологів і ендоскопістів, Всесвітнього клубу гастроентерологів і хірургів.

Моє особисте знайомство з Іриною Іванівною пов'язане з періодом захисту кандидатської дисертації в спецраді при Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (1996). Ірина Іванівна була призначена офіційним опонентом, а потім запропонувала виконувати під її керівництвом наукові дослідження. Із червня 1996 р. до останніх днів життя Ірини Іванівни мій життєвий і творчий шляхи були тісно пов'язані з її життям і науковою діяльністю. Я мав нагоду безпосередньо тісно спілкуватися та співпрацювати, отримувати



**Делегати II з'їзду гастроентерологів України (Дніпропетровськ, вересень 2000 р.).
Зліва направо – проф. Н.В. Харченко, проф. М.П. Буглак, проф. Ю.І. Решетилів, чл.-кор. АМН України,
проф. Ю.О. Філіппов, проф. І.І. Дегтярьова, доц. І.М. Скрипник**

науку життєвої мудрості, клінічної майстерності в професора, клініциста, талановитої лікарки та вченої. Під науковим консультанством професора І.І. Дегтярьової (спільно з професором Л.М. Тарасенко) в 1997 р. мною була запланована й у 2003 р. успішно захищена дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Обґрунтування диференційованої патогенетичної терапії пептичної виразки в поєднанні з іншими захворюваннями органів травлення».

Я пишаюся, що моїм учителем була надзвичайно ерудована, екстраординарна людина з широким колом наукових інтересів, глибоким фундаментальним підґрунтям, педагог і висококваліфікований клініцист, прекрасна та чуйна людина. І.І. Дегтярьова відзначалася простотою в спілкуванні. До неї міг звернутися з питаннями та проблемами як її колега-вчений, так і будь-який практичний лікар або пересічний громадянин.

Ірина Іванівна відрізнялася значною вимогливістю до себе в аспекті вдосконалення освітнього рівня, постійного оновлення знань. Цього вимагала й від своїх учнів. Вона крокувала не лише в ногу з часом, але й генерувала ідеї, які інколи випереджали час. Із нею завжди було цікаво працювати, оскільки вона вчила клінічному мисленню крізь призму клініко-фізіологічного, біохімічного аналізу в оцінці конкретного клінічного випадку, особливо аналізуючи патогенетичні механізми розвитку синдроми й обґрунтовуючи методи їх корекції.

На превеликий жаль, мені з Іриною Іванівною довелося працювати та спілкуватися досить короткий відрізок часу – впродовж 8 років. Однак я завдячую долі, що зміг у неї навчитися багато чому. Навіть зараз, підготувавши до публікації наукову статтю чи монографію, неодноразово її перечитуючи перед

надсиланням до друку, завжди ставлю собі запитання: «А що з цього приводу сказала б Ірина Іванівна, які зауваження вона надала б?».

Пам'ятними та незабутніми залишаються роки роботи над докторською дисертацією. На етапі перевірки розділів дисертаційної роботи Ірина Іванівна перечитала текст двічі з інтервалом у 3 місяці, ставлячи запитання щодо отриманих результатів та їх інтерпретації. Вона вчила мене ретельно мислити, вимагала, щоб кожне слово, кожен отриманий результат мав чітке роз'яснення. Професор І.І. Дегтярьова навчила й мене вимогливо ставитися до своїх учнів, а також мати принципову об'єктивну позицію та вміння висловлювати її, виступаючи в ролі опонента чи експерта.

Ніщо не провіщувало трагедії, яка сталася раптово, 20 січня 2005 р. Ще за три дні до смерті Ірина Іванівна, як завжди, була повна творчих задумів, кипучої енергії. В останній телефонній розмові вона планувала сумісне видання нового підручника, двох монографій; участь із доповідями на різних наукових конференціях, з'їздах, конгресах. Але цьому не судилося виповнитися...

Ім'я Ірини Іванівни Дегтярьової назавжди залишиться в історії вітчизняної медичної науки, в серцях її учнів і тих, хто особисто знав чи вчився на її наукових працях, працював разом із нею.

Багатьом, особливо учням Ірини Іванівни, пощастило, що доля звела їх із цією шляхетною, талановитою жінкою, справжнім Учителем, якій ми повинні завдячувати й завдячуємо все життя. Це є прояв безсмертя великої вченої, професора І.І. Дегтярьової, оскільки вона живе в нас, у справах і діях своїх учнів, у любові та безмежній повазі, які вона дарувала людям. Вважаю, що на цих принципах ми повинні виховувати й своїх учнів.



*Ігор Миколайович СКРИПНИК,
доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету*



*Ганна Сергіївна МАСЛОВА,
доктор медичних наук, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету*

ВМІСТ АРГІНІНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ НА ТЛІ ХІМІОТЕРАПІЇ Й S-АДЕМЕТІОНІНУ

Одним із найпоширеніших видів лейкемій у західних країнах є В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія (В-ХЛЛ) із частотою нових випадків 4,2 на 100 000 на рік. Захворюваність на В-ХЛЛ зростає з віком, перевищуючи 30:100 000 на рік у осіб віком понад 80 років.

Медіана віку пацієнтів із первинним діагнозом В-ХЛЛ становить 72 роки. Близько 10% від загальної кількості хворих на ХЛЛ становлять особи віком менш як 55 років [8]. В-ХЛЛ характеризується накопиченням зрілих, зазвичай неопластичних В-лімфоцитів CD5⁺, CD23⁺ у периферичній крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах, селезінці [2, 8]. Незважаючи на величезний прогрес у лікуванні В-ХЛЛ інгібіторами трансдукції сигналу рецепторів В-клітин (ібрутиніб) та інгібіторами bcl2 (венето-клас), проблема ефективного лікування пацієнтів потребує подальшого вивчення [8, 20].

Тактика ведення хворих на В-ХЛЛ залежить від сукупності чинників, а саме від біологічних характеристик пухлини, наявності симптомів активності й розповсюдженості пухлинного процесу; віку пацієнта, супутньої патології та її тяжкості [2]. Протягом останніх десятиліть вивчається роль аргініну та його метаболітів у розвитку й прогресуванні солідних і гематологічних пухлин. Однією з ключових ознак пухлинної клітини є перебудова її метаболічного

програмування [10, 12-15]. Спостерігається підвищене поглинання глюкози пухлиною в поєднанні з її надмірним використанням у процесах аеробного гліколізу, що називають ефектом Варбурга [10]. Особливого значення в підтримці життєдіяльності та постійного росту клітин пухлини мають амінокислоти [10, 12, 13]. Це створює можливість за допомогою медикаментозних препаратів утручатися в метаболізм пухлинних клітин [12, 15].

Аргінін являє собою частково незамінну амінокислоту. В умовах пухлинного процесу спостерігається зростання потреби в аргініні, що пов'язано з надмірним поглинанням останнього клітинами пухлини. Доведено, що клітини пухлини є аргінінауксотрофними, тобто такими, що втратили можливість підтримувати власний рівень аргініну шляхом його ресинтезу [6, 14, 15]. Це зумовлено відсутністю на пухлинних клітинах експресії аргінінсуццинатсинтази й аргінінсуццинатліази, які метаболізують цитрулін до аргініну. Підтримка належного рівня аргініну в такому випадку можлива лише завдяки

його транспорту з позаклітинного середовища [20]. У мікрооточенні пухлин конкурентами за аргінін виступають імунні клітини. Аргінін-ауксотрофія підтверджена для меланоми, саркоми, гепатоцелюлярної карциноми, а також гострої мієлобластної та гострої лімфобластної лейкемії [15, 20].

З іншого боку, на процеси канцерогенезу може впливати активність орнітиндекарбоксилази (ОДК) – ферменту аргінін/цитрулінового циклу, що забезпечує метаболізм орнітину з утворенням путресцину, спермідину та сперміну. Саме підвищення утворення поліамінів вважають чинником ризику виникнення та прогресування пухлин [11, 16, 17, 19].

Важливою проблемою проведення хіміотерапії (ХТ) у хворих на В-ХЛЛ є ймовірність розвитку гепатотоксичних реакцій, що можуть бути зумовленими як впливом онкогематологічного захворювання, так і дією препаратів цитостатичного ряду. Із цього погляду важливим є розроблення супровідної терапії, яка має включати засоби профілактики виникнення гепатотоксичних реакцій. Під час вибору препарату гепатопротекторної дії потрібно враховувати його вплив на аргінін/цитруліновий цикл.

Мета – дослідити характер змін аргініну та його метаболітів у динаміці призначення S-адеметіоніну на тлі програмної ХТ у хворих на В-ХЛЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 26 хворих на В-ХЛЛ, яким проводили ХТ на базі гематологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» за період із 2012 по 2019 рік. Співвідношення чоловіків і жінок – 14 (53,8%) та 12 (46,2%) осіб. Діапазон віку обстежених хворих становив 54-78 років. До дослідження були включені хворі на В-ХЛЛ з ознаками прогресії онкогематологічного захворювання. Встановлення діагнозу В-ХЛЛ, визначення показань до призначення цитостатичної терапії, вибір схеми ХТ, критерії відповіді на ХТ було встановлено відповідно до наказу МОЗ України від 12.05.2016 № 439, протоколу ESMO. Загальний стан обстежених пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80%. Критерієм включення в дослідження була наявність надмірної ваги або ожиріння. Визначали антропометричні показники пацієнтів: зріст і вагу. Підраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. У дослідження були включені хворі на ГМЛ з $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$.

Пацієнтам призначали специфічну цитостатичну терапію згідно зі схемами FC±R (флударабін 25 мг/м^2 – 1-3-й дні, циклофосфан 300 мг/м^2 – 1-3-й дні, ритуксимаб 375 мг/м^2 у 1-й день), BR (бендамустин 90 мг/м^2 у 1-й і 2-й дні, ритуксимаб 375 мг/м^2

у 1-й день 1 цикл, потім із 2-го циклу 500 мг/м^2 на добу в 1-й день), CVR±R (циклофосфамід 300 мг/м^2 1-5-й дні, вінкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (до 2 мг) у 1-й день, преднізолон 40 мг/м^2 1-5-й дні, ритуксимаб 375 мг/м^2 на добу в 1-й день). Цикл ХТ повторювали щодня 28 днів. Залежно від включення в терапію супроводу S-адеметіоніну пацієнти були розподілені на дві групи:

I (n=12) – хворі на В-ХЛЛ, що отримували ХТ;

II (n=14) – хворі на В-ХЛЛ, яким на тлі ХТ призначали S-адеметіонін (Гептрал®) 1000 мг на добу внутрішньовенно крапельно на 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду 10 днів, потім 1000 мг на добу перорально протягом 18 днів (цикл повторювали щодня 28 днів).

Стан хворих оцінювали двічі: перед початком ХТ і після двох курсів ХТ. У сироватці крові досліджували вміст аргініну [3], цитруліну [7], активність аргінази [4], ОДК [5]. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, із них 9 (45%) жінок, 11 (55%) чоловіків віком 22-26 років.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., США, ліцензійний номер: U1048-12MC), що дає змогу проводити параметричний і непараметричний статистичний аналіз. За нормального розподілу даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їхньої похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою критерію Стюдента (t). При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона (W). Взаємозв'язок досліджуваних показників оцінювали з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном (r). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час первинного обстеження хворих на В-ХЛЛ I та II груп установлено порушення аргінін/цитрулінового циклу, які зумовлені прогресією онкогематологічного захворювання. Вміст аргініну в сироватці крові хворих I та II груп зростав у 2,6 раза порівняно з практично здоровими особами ($p=0,0005$ за критеріями t і W для пацієнтів I групи; $p=0,0001$ за критеріями t і W для пацієнтів II групи; табл. 1, 2). Це може бути зумовлено підвищенням захоплення аргініну клітинами пухлини [12-15]. Одночасно в пацієнтів I групи виявлено зростання активності аргінази сироватки крові у 2,6 раза ($p=0,001$ за критеріями t і W; табл. 1), у хворих II групи – у 2,5 раза ($p=0,0004$ за критеріями t і W; табл. 2). Висока активність аргінази характерна для активної фази онкологічних і онкогематологічних пухлин [12-15, 20].

В осіб I групи з прогресією В-ХЛЛ активність ОДК значно зменшувалася – у 37 разів ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1), а у хворих II групи – у 49 разів ($p=0,0001$ за критеріями t і W ; табл. 2). Отримані нами результати можна пояснити гіпометилляцією гена ОДК на тлі В-ХЛЛ. Важливо, що за умови прогресії гострої лімфобластної, гострої мієлобластної лейкемій і множинної мієломи не спостерігається гіпометилляції гена ОДК, який може бути причиною пригнічення синтезу ОДК [18].

У пацієнтів до початку ХТ виявлено зростання вмісту цитруліну в сироватці крові: у хворих I групи – в 7 разів ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1), у хворих II групи – в 7,2 раза ($p=0,0001$ за критеріями t і W ; табл. 2). Підвищення концентрації цитруліну в сироватці крові пацієнтів може бути зумовлене зростанням активності синтази оксиду азоту переважно через індукцибельну її форму [14].

У хворих на В-ХЛЛ до початку ХТ виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між вмістом аргініну та цитруліну в сироватці крові ($r=+0,6$; $p=0,03$ за Пірсоном для пацієнтів I групи; $r=+0,7$; $p=0,002$ за Пірсоном для пацієнтів II групи).

ТАБЛИЦЯ 1. Показники аргініну, аргінази, ОДК, цитруліну в сироватці крові хворих I групи, $M \pm m$

Показники	Практично здорові особи ($n=20$)	I ($n=12$)	
		До ХТ	Після ХТ
Аргінін, мкмоль/л	93,65 $\pm$ 3,61	35,49 $\pm$ 1,39*	29,32 $\pm$ 1,15
Аргіназа, ммоль/л	3,09 $\pm$ 0,44	8,14 $\pm$ 0,71*	5,74 $\pm$ 0,48*
ОДК, нкат/л	1,48 $\pm$ 0,27	0,04 $\pm$ 0,001*	0,68 $\pm$ 0,055*
Цитрулін, мкмоль/л	56,31 $\pm$ 2,47	394,0 $\pm$ 32,04*	51,01 $\pm$ 2,66*

Примітки. Достовірні відмінності: * $p<0,05$ – між показниками хворих I групи до ХТ і практично здоровими; * $p<0,05$ – між показниками хворих I групи до та після ХТ.

Після двох курсів ХТ у пацієнтів I групи, які отримували виключно цитостатичну терапію, в сироватці крові спостерігалось зниження активності аргінази в 1,4 раза ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1) за одночасного зростання активності ОДК у 17 разів ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1). У сироватці крові хворих I групи спостерігалось зниження вмісту цитруліну в 7,7 раза ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1). Отримані нами результати можна пояснити ефективністю ХТ і зменшенням об'єму пухлини [12]. У хворих I групи після проведення специфічної ХТ виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку

між активністю аргінази й ОДК у сироватці крові ($r=+0,7$; $p=0,002$ за Пірсоном) і високого зворотного кореляційного зв'язку між активністю аргінази та вмістом цитруліну в сироватці крові ($r=-0,8$; $p=0,002$ за Пірсоном).

ТАБЛИЦЯ 2. Показники аргініну, аргінази, ОДК, цитруліну в сироватці крові хворих II групи, $M \pm m$

Показники	Практично здорові особи ($n=20$)	II ($n=14$)	
		До ХТ	Після ХТ
Аргінін, мкмоль/л	93,65 $\pm$ 3,61	36,27 $\pm$ 1,36	43,39 $\pm$ 1,51
Аргіназа, ммоль/л	3,09 $\pm$ 0,44	7,87 $\pm$ 0,70	5,73 $\pm$ 0,32
ОДК, нкат/л	1,48 $\pm$ 0,27	0,03 $\pm$ 0,001	0,84 $\pm$ 0,005
Цитрулін, мкмоль/л	56,31 $\pm$ 2,47	405,8 $\pm$ 25,32	51,44 $\pm$ 2,21

У хворих II групи, які на тлі ХТ отримували S-адеметіонін, під час другого обстеження в сироватці крові спостерігалось зростання вмісту аргініну в 1,2 раза ($p=0,01$ за критеріями t і W ; табл. 2), пригнічення активності аргінази в 1,4 раза ($p=0,01$ за критеріями t і W ; табл. 2), підвищення активності ОДК у 28 разів ($p=0,001$ за критеріями t і W ; табл. 2), зменшення концентрації цитруліну в 7,9 раза ($p=0,0001$ за критеріями t і W ; табл. 2) порівняно з первинним обстеженням.

Динаміку показників аргінін/цитрулінового циклу в пацієнтів II групи також можна пояснити ефективним проведенням ХТ. У хворих II групи після проведення двох курсів ХТ виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між активністю аргінази й ОДК у сироватці крові ($r=+0,8$; $p=0,001$ за Пірсоном) і помірного зворотного кореляційного зв'язку між активністю ОДК і вмістом цитруліну в сироватці крові ($r=-0,4$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Після двох курсів ХТ зі включенням до складу супровідної терапії S-адеметіоніну (Гептрал®) вміст аргініну в сироватці крові хворих II групи зростав у 1,5 раза ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1, 2), а активність ОДК – в 1,2 раза ($p=0,0005$ за критеріями t і W ; табл. 1, 2) порівняно з пацієнтами I групи. За результатами нашого дослідження, показники аргінін/цитрулінового циклу на тлі терапії S-адеметіоніном не досягли рівня практично здорових осіб. Отже, призначення S-адеметіоніну (Гептрал®) на тлі ХТ дає змогу підтримувати рівень показників аргініну та продуктів його метаболізму на рівні, що потрібний для підтримки функціонування клітин організму й запобігання розвитку ускладнень цитостатичної терапії [9].

ВИСНОВКИ

1. На тлі прогресії В-ХЛЛ спостерігається порушення аргінін/цитрулінового циклу, що характеризується зменшенням умісту аргініну й активності ОДК і зростанням активності аргінази та концентрації цитруліну в сироватці крові ($p < 0,05$).

2. Проведення ХТ хворим на В-ХЛЛ зі включенням до складу супровідної терапії S-адеметіоніну (Гептрал®) дає змогу підвищити рівень аргініну в 1,2 раза ($p = 0,01$), знизити активність аргінази в 1,4 раза ($p = 0,01$), збільшити активність ОДК у 28 разів ($p = 0,001$) і зменшити вміст цитруліну в 7,9 раза ($p = 0,0001$) у сироватці крові.

UKR2296836

Література

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. – Киев: Мединформ, 2018. – 579 с.
2. Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция. Клиническая онкология. 2013; 3 (11): 121-9.
3. Стюарт Дж., Янг Дж. Твердофазный синтез пептидов / Ред.: Швачкина Ю.П. Перевод с англ.: Мишина Г.П. – Москва: Мир, 1971. – С. 129-130.
4. Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973; 10: 591-2.
5. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; 4: 14-5.
6. Al-Koussa H., Mais N.E., Maalouf H., Abi-Habib R., El-Sibai Mirvat. Arginine deprivation: a potential therapeutic for cancer cell metastasis? A review. Cancer Cell Int. 2020; 20: 150. doi: 10.1186/s12935-020-01232-9.
7. Boyde T.R., Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. Analytical Biochemistry. 1980; 107: 424-31.
8. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; 26 (Supplement 5): v78-84. doi: 10.1093/annonc/mdv303.
9. Frau M., Feo F., Pascale R.M. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis. J. Hepatol. 2013; 59 (4): 830-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.031.
10. Hosios A.M., Hecht V.C., Danai L.V., Johnson M.O., Rathmell J.C., Steinhilber M.L., et al. Amino acids rather than glucose account for the majority of cell mass in proliferating mammalian cells. Dev. Cell. 2016; 36 (5): 540-49. doi: 10.1016/j.devcel.2016.02.012.
11. Lam S.K., U K.P., Li Y.Y., Xu S., Cheng P.N., Ho J.C. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. Oncol. Rep. 2018; 40 (4): 1994-2004. doi: 10.3892/or.2018.6598.
12. Martinez-Outschoorn U.E., Peiris-Pages M., Pestell R.G., Sotgia F., Lisanti M.P. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017; 14 (2): 113. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.60B.
13. McCracken A.N., Edinger A.L. Nutrient transporters: the Achilles' heel of anabolism. Trends Endocrinol. Metab. 2013; 24 (4): 200-8. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.002.
14. Morris S.M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginase. British Journal of Pharmacology. 2009; 157 (6): 922-30. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00278.x.
15. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Cell Metab. 2016; 23 (1): 27-47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
16. Saltykova L.B., Blinov M.N. Polyamine levels and biosynthesis in leukocytes during leukemic transformation. Eksp Onkol. 1987; 9 (2): 18-21.
17. Stabellini G., Calastrini C., Gagliano N., Dellavia C., Moscheni C., Vizzotto L., et al. Polyamine levels and ornithine decarboxylase activity in blood and erythrocytes in human disease. Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 2003; 23 (1): 17-22.
18. Wahlfors J., Hiltunen H., Heinonen K., Härmäläinen E., Alhonen L., Jänne J. Genomic hypomethylation in human chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1992; 80 (8): 2074-80.
19. Wang M.F., Liao Y.F., Hung Y.C., Lin C.L., Hour T.C., Lue K.H., et al. Hydroxydibenzoylmethane induces apoptosis through repressing ornithine decarboxylase in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. Experimental and Molecular Medicine. 2011; 43 (4): 189-96. doi: 10.3858/emm.2011.43.4.023.
20. Werner A., Pieh D., Echchannaoui H., Rupp J., Rajalingam K., Theobald M., et al. Cationic amino acid transporter-1-mediated arginine uptake is essential for chronic lymphocytic leukemia cell proliferation and viability. Front. Oncol. 2019. doi: 10.3389/fonc.2019.01268.



ЦЕЛІАКІЯ: ООНОВЛЕНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ЧИННИКІВ РИЗИКУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Целіакія – це хронічна автоімунна ентеропатія тонкої кишки, тригером розвитку якої є вживання харчового глютену, що міститься в пшениці, ячмені та житі. Головними чинниками ризику целіакії є генетична схильність, вплив аліментарного глютену, порушення бар'єрної функції кишківника, а також уроджена схильність до прозапальної імунної відповіді. Порушення балансу мікробіому кишківника та певні інфекційні захворювання є додатковими факторами ризику целіакії. Також розвиток целіакії пов'язують із такими чинниками способу життя, як низький економічний статус і паління. Суворе дотримання безглютенової дієти (БГД) є єдиним методом лікування цього стану, що дає змогу зменшити клінічні симптоми та запобігти розвитку ускладнень у короткостроковій і довгостроковій перспективі.

У цій публікації наведено всебічний огляд оновленої інформації щодо епідеміології целіакії, чинників ризику її розвитку, клінічних проявів і діагностичних методів, а також терапевтичних стратегій, які застосовуються у веденні пацієнтів із целіакією.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Донедавна целіакія була недостатньо діагностованим захворюванням, але ширше впровадження серологічної діагностики та дуоденальної біопсії дало змогу точніше встановити частоту захворюваності та поширеність целіакії у світі [5]. У 2012 році Gujral і співавт. [6] зазначили, що приблизно 1% населення світу страждає на целіакію. Нещодавній систематичний огляд і метааналіз установив, що глобальна поширеність целіакії становить 0,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,5-0,9%) [5]. Серологічна поширеність захворювання на основі позитивних сироваткових тестів на антитіла до тканинної трансглютамінази типу 2 (анти-TG2) та/або тестів на антиендомізіальні антитіла (анти-ЕмА),

за даними 96 досліджень, становила 1,4% (95% ДІ 1,1-1,7%) за значної гетерогенності (97,5%). Водночас глобальна поширеність підтвердженої біопсією целіакії становила 0,7% (95% ДІ 0,5-0,9%). Поширеність серед дітей була вищою, ніж серед дорослих (0,9 та 0,5% відповідно), а серед жінок – вищою, ніж серед чоловіків (0,6 та 0,4% відповідно) [5]. Чинниками збільшення ризику целіакії є наявність хворих на целіакію родичів першого ступеня спорідненості, а також інші хронічні захворювання та стани, як-от цукровий діабет 1 типу, синдром Дауна й дефіцит IgA [1, 14].

ЧИННИКИ РИЗИКУ ЦЕЛІАКІЇ

Розвиток целіакії зумовлюють генетичні чинники та вплив глютену, що стимулює автоімунні реакції, які призводять до пошкодження слизової оболонки й атрофії війок тонкого кишківника [1-3, 6, 12]. Целіакія є автоімунним захворюванням, за якого спостерігається дисбаланс між активністю Т-хелперів 1 та 2 типів. Вплив чинників спадковості

й довкілля призводить до порушення функції кишківника, неадекватної імунної відповіді та дисбалансу мікробіому [1, 2].

Генетичний ризик целиакії здебільшого асоційований із певними гетеродимерами гаплотипів людського лейкоцитарного антигену (HLA) класу II, зокрема DQ2 та DQ8. Більшість пацієнтів із целиакією (близько 90%) мають позитивний HLA-DQ2, серед решти пацієнтів переважає наявність HLA-DQ8 [2]. Гомозиготність за HLA-DQ2 спричиняє вищий ризик ранньої появи захворювання в дітей [1]. Важливо зазначити, що HLA-DQ2 та HLA-DQ8 є поширеними серед населення загалом (25-35%), і лише в 3% осіб із групи ризику за HLA розвивається целиакія [1]. У більшості досліджень повідомляється, що інші варіанти HLA-DQ формують незначний ризик розвитку целиакії, оскільки вони нечасто асоціюються із цим захворюванням [1, 2, 12].

Вживання в їжу глютену та практика раннього припинення вигодовування вважаються чинниками розвитку целиакії, автоімунних реакцій і пошкодження слизової оболонки кишківника [1-3, 12]. Глютен є тригером розвитку целиакії, але на сьогодні не зрозуміло, чому не всі люди, які мають генетичну схильність, хворіють на целиакію та чому деякі випадки діагностуються в пізнішому віці [12]. Паління є ще одним чинником ризику, пов'язаним із довкіллям: у своїй публікації Snook і співавт. зазначають, що поширеність целиакії є вищою серед курців [26]. Низький економічний статус також належить до чинників ризику целиакії, оскільки він пов'язаний із низьким рівнем гігієни [27].

Одним із досліджених чинників ризику целиакії є інфекційні захворювання. За даними лонгітюдного проспективного дослідження, повторювані ротавірусні інфекції асоційовані з розвитком целиакії [21]. Отже, вакцинація проти ротавірусної інфекції може мати захисний ефект щодо розвитку целиакії [22]. Ентеровірусні інфекції в ранньому дитинстві також були асоційовані з подальшим розвитком целиакії [3, 23]. Поширеність гострих респіраторних інфекцій є важливим чинником ризику [3, 23].

Багато досліджень підтверджують наявність у мікробіомі пацієнтів із целиакією великої кількості специфічних типів мікроорганізмів, як-от бактерії родів *Clostridium*, *Prevotella* й *Actinomyces*, а також ротавірус і реовірус [2, 12]. Окрім того, нещодавнє дослідження показало, що мікробіом немовлят із генотипом високого ризику характеризується низькою кількістю біфідобактерій *B. longus* [24]. Такі особливості кишкової флори призводять до збільшення ризику автоімунних і запальних захворювань [12]. З іншого боку, деякі дослідження припускають, що певні мікроорганізми (наприклад, *Helicobacter pylori* або цитомегаловірус) можуть

заважати розвитку целиакії, але механізм цього досі невідомий [2]. Деякі епідеміологічні дослідження досліджували вплив модулювання кишкової мікробіоти на розвиток целиакії, але докази успішності таких втручань усе ще обмежені [25].

ДІАГНОСТИКА ЦЕЛІАКІЇ

До класичних клінічних ознак целиакії належать симптоми мальабсорбції, як-от хронічна діарея, рідкі пінисті випорожнення, диспепсія та здуття живота, що проявляються з раннього дитинства. М'якші поліорганні прояви целиакії можуть виникати як у дитячому, так і в дорослому віці [2, 12]. Рідкі випорожнення, біль у животі та метеоризм є найпоширенішими ознаками, хоча подеколи не вдається виявити жодних шлунково-кишкових розладів [2]. Окрім того, існують деякі спільні клінічні симптоми серед пацієнтів із целиакією. Наприклад, 10% дорослих хворих на целиакію страждають на герпетиформний дерматит, а ще одним поширеним явищем є залізодефіцитна анемія [2, 8, 12, 42, 43]. Основні шлунково-кишкові та поліорганні клінічні прояви целиакії представлено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Клінічні прояви целиакії з боку шлунково-кишкового тракту й інших органів і систем

Прояви з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, рідкі випорожнення, втрата ваги, диспепсія, здуття живота, метеоризм, хронічний біль у животі, анорексія, блювання, хронічні закрепи та затримка росту (в дітей)
Прояви, пов'язані з іншими органами та системами	Рецидивні головні болі, епілепсія та судомні напади. Периферична нейропатія, мозочкова атаксія. Депресія та тривога, хронічна втома. Низький зріст, затримка статевого дозрівання. Гепатит, підвищення рівня печінкових трансаміназ, залізодефіцитна анемія. Скелетні м'язи: артралгія, остеопенія, переломи кісток, артрит. Із боку ротової порожнини: гіпоплазія зубної емалі, рецидивні афтозні виразки в ротовій порожнині

Для целиакії можуть бути характерні специфічні зміни в гематологічних і біохімічних аналізах крові [46]. Низький рівень альбуміну, гемоглобіну та мікроелементів, як-от калій, кальцій, вітамін D і магній, асоціюється з класичною целиакією. Також серед пацієнтів із целиакією є поширеними низькі показники феритину та мікроцитарна анемія [47]. Навіть за відсутності інших відповідних симптомів криптогенне підвищення трансаміназ може сигналізувати про дебют целиакії; рівні печінкових ферментів повертаються до нормального діапазону протягом 6-12 місяців після впровадження БГД [49].

Визначення характерних морфологічних змін слизової оболонки кишківника та серологічні дослідження (встановлення рівнів автоантитіл

до тканинної трансглютамінази 2 типу [TG2], антиендомізіальних антитіл [EmA] й антитіл до де-замінованих пептидів гліадину [DGP]) є основними інструментами для діагностики целиакії [1]. Ендоскопія виконується після серологічних тестів, які включають визначення антитіл до EmA та TG2 [2]. Серологічні тести є дуже точними та чутливими: їхня чутливість досягає 90-100%, а специфічність – 100%, але серодіагностика має свої обмеження [35]. EmA-тестування довгий час вважалося золотим стандартом для виявлення автоантитіл у разі целиакії, проте його результат може бути хибнонегативним за дефіциту IgA [2]. Низький рівень антитіл до TG2 може бути пов'язаний з інфекційними й аутоімунними захворюваннями, наприклад із цукровим діабетом 1 типу [36]. Тест на антитіла до DGP використовується для серодіагностики целиакії у випадках, які не виявляються за допомогою тестів EmA та TG2 [54]. Приблизно 10% пацієнтів із целиакією є серонегативними, тобто не виявляються жодним із наявних серологічних методів; у таких пацієнтів установлення діагнозу залежить виключно від результатів гістологічного дослідження біоптату дванадцятипалої кишки [37]. Проведення генетичного тестування на наявність HLA-DQ2/HLA-DQ8 може бути важливим, оскільки негативний результат остаточно виключає целиакію та змушує шукати інші причини атрофії війок [1].

Біопсія дванадцятипалої кишки залишається основним методом морфологічної оцінки при підтвердженні целиакії, а гістологія – золотим стандартом діагностики цього захворювання [52]. Рекомендується проводити забір 4 біоптатів із нижньої частини дванадцятипалої кишки та 2 біоптатів цибулини дванадцятипалої кишки [57]. Згідно з класифікацією Marsh (модифікованою Oberhuber) різні типи ураження слизової оболонки кишківника поділяються на 5 стадій [58]. Перша стадія ураження характеризується високим умістом інтестинальних інтраепітеліальних лімфоцитів – ІЕЛ (для целиакії характерним числом ІЕЛ вважається ≥ 25 лімфоцитів на 100 епітеліальних клітин) без гіперплазії крипт і змін війок; за другої стадії спостерігається підвищення вмісту ІЕЛ із гіперплазією крипт і без змін війок. Для потенційної целиакії характерні позитивні анти-TG2 й анти-EmA при мінімальному ураженні кишківника. Крім того, мінімальне ураження кишківника може спостерігатися при харчовій алергії (наприклад, на білок коров'ячого молока), хворобі Крона, лімфоцитарному коліті. Типове для целиакії ураження кишківника (стадія 3 за Marsh) демонструє атрофію війок зі зміною співвідношення війок до крипт і збільшенням ІЕЛ. Ураження третього типу поділяються на підтипи залежно від тяжкості

атрофії війок: 3a – легка атрофія, 3b – атрофія середнього ступеня, 3c – субтотальна атрофія [58].

Дуоденальна біопсія є вирішальним чинником для встановлення правильного діагнозу, оскільки визначення сироваткових антитіл не може забезпечити стовідсоткову чутливість і специфічність [1]. Згідно з нещодавніми рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) у педіатричній практиці допускається встановлення діагнозу целиакії без проведення дуоденальної біопсії, за наявності клінічних проявів целиакії, високих рівнів антитіл до тиреоглобуліну, позитивних результатів дослідження EmA, наявності HLA-DQ2/HLA-DQ8 [1, 40]. Незважаючи на це, біопсія дванадцятипалої кишки залишається важливою частиною діагностики дорослих пацієнтів із підозрою на целиакію.

Сучасний золотий стандарт медичної допомоги при целиакії стверджує, що 4 з 5 наступних умов є достатніми для діагностики цього захворювання [1, 45]: наявність типових ознак і симптомів, які включають діарею та мальабсорбцію; позитивні тести на антитіла (TG2, EmA, DGP); позитивний HLA-DQ2 та/або HLA-DQ8, атрофія війок і пошкодження кишківника при дуоденальній біопсії, а також клінічне поліпшення внаслідок дотримання БГД. Відсутність ураження кишківника вказує на потенційну целиакію, відсутність позитивних антитіл – на серонегативну целиакію, відсутність типових ознак і симптомів – на неklasичну целиакію, тоді як відсутність відповіді на БГД вказує на резистентну целиакію [1].

Потенційна целиакія характеризується позитивними антитілами (IgA EmA й анти-TTG), наявністю HLA-DQ2/HLA-DQ8, нормальною слизовою оболонкою кишківника та незначними ознаками запалення [28]. Слизова оболонка кишківника за потенційної целиакії є незміненою або незначно запаленою через збільшення числа ІЕЛ [29]. Пацієнти з потенційною целиакією можуть бути безсимптомними або мати позакишкові симптоми [29]. Більшість дітей (80%), які страждають на потенційну целиакію, є безсимптомними, а інші 20% мають кишкові симптоми та позакишкові ознаки, як-от відставання в антропометричних показниках [30, 31]. У дорослих пацієнтів із потенційною целиакією симптоматика трапляється частіше, ніж у дітей, і переважно це позакишкові прояви [30-32]. Сучасні дослідження припускають, що лише симптоматичні пацієнти з потенційною целиакією мають дотримуватися БГД [30-32]. Однак лише невеликий відсоток пацієнтів із потенційною целиакією дотримується БГД, і в них розвивається атрофія війок [29, 30, 32].

Алгоритм діагностики целиакії представлено на рисунку 1. Алгоритм диференційної діагностики серонегативної атрофії війок наведено на рисунку 2.

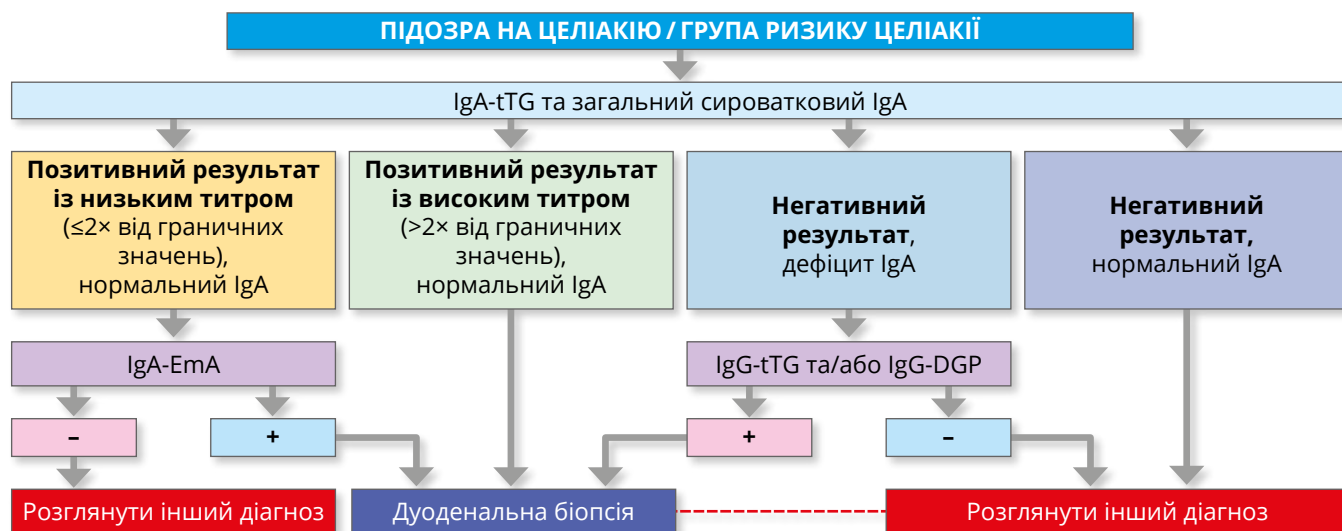


Рис. 1. Алгоритм діагностики целиакії [1]

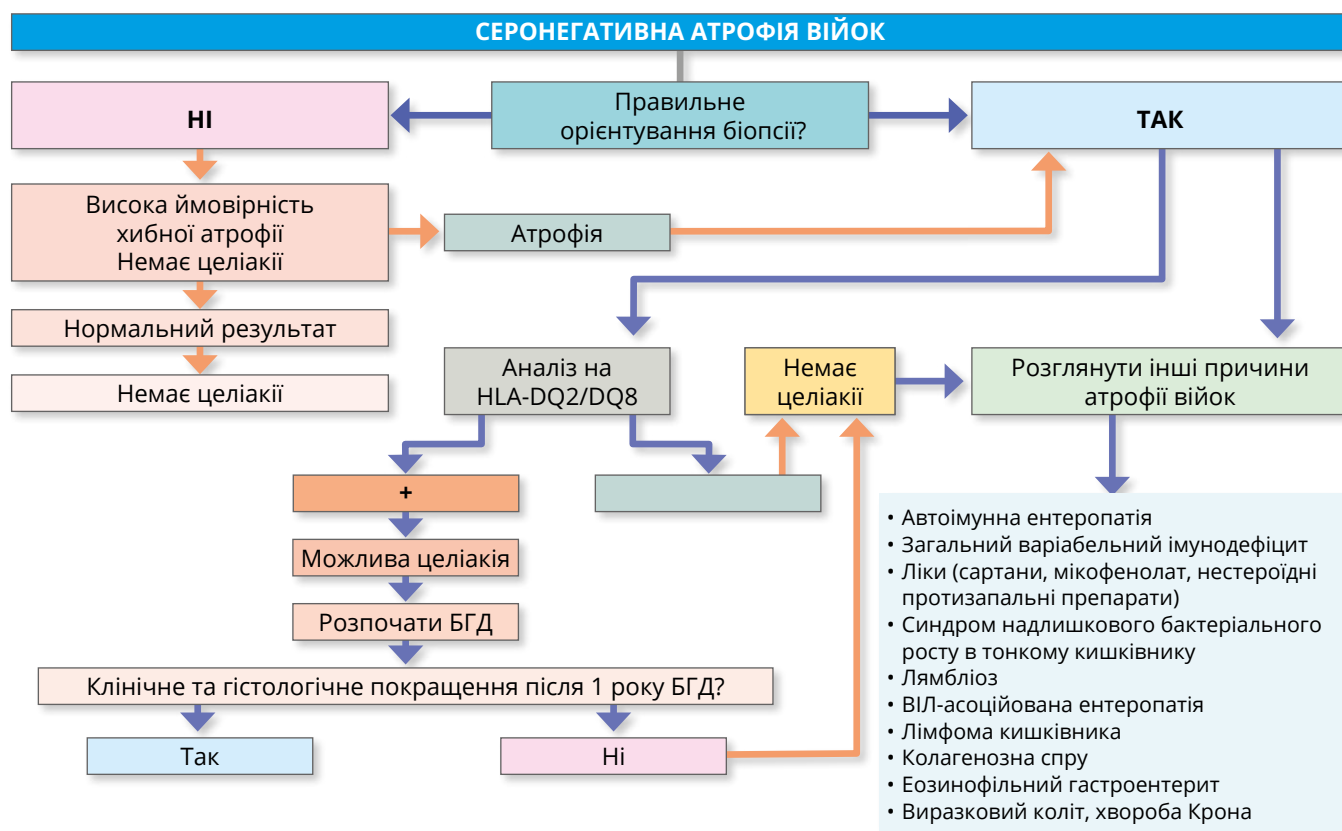


Рис. 2. Алгоритм диференційної діагностики серонегативної атрофії війок [1]

УСКЛАДНЕННЯ ТА НАСЛІДКИ ЦЕЛІАКІЇ

Більшість доказів свідчить про те, що пізня діагностика целиакії та/або недотримання суворості БГД підвищують рівень смертності порівняно із загальною популяцією [60]. Найпоширенішими ускладненнями целиакії серед пацієнтів похилого віку є гіпоспленізм, рефрактерна целиакія та виразковий ілеїт [1]. Близько 30% дорослих хворих

на целиакію мають гіпоспленізм, який асоціюється з іншими аутоімунними захворюваннями, як-от виразковий ілеїт і лімфома, а також бактеріальними інфекціями, особливо спричиненими інкапсульованими бактеріями, як-от менінгокок і пневмокок [51, 61]. Рефрактерна целиакія асоціюється з мальабсорбцією, зниженням індексу маси тіла та діареєю, але вона становить лише близько 1-1,5% від усіх випадків целиакії. Зазвичай діагноз рефрактерної целиакії встановлюється після 1 року

БГД на підставі відсутності покращення серологічних показників [62].

Найпоширенішими аліментарними наслідками целиакії є дефіцит заліза, вітаміну B_{12} , вітаміну D та кальцію, фолієвої кислоти, мікроелементів і мінералів [63, 64]. Усі ці дефіцити поживних речовин пов'язані з такими традиційними симптомами, як діарея та коливання індексу маси тіла [2]. Більшість досліджень дійшли висновку, що БГД спричиняє дисбаланс поживних речовин і може бути пов'язана з дефіцитом вітамінів і мінералів, а також некрохмалистих полісахаридів [2, 63, 64]. Тому ідеальне лікування включає в себе збалансований раціон, а дефіцит поживних речовин потрібно діагностувати та лікувати за допомогою дієтичних добавок [63, 64].

ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ

На сьогодні єдиним ефективним методом лікування целиакії є дотримання БГД, заснованої на вживанні безглютенової їжі, як-от фрукти, овочі, бобові та безглютенові крупи. Рекомендована кількість глютену для пацієнтів із целиакією не перевищує 10 мг глютену на добу, проте рівень толерантності до глютену серед пацієнтів із целиакією може бути варіабельним. Згідно зі стандартами Аліментарного кодексу Всесвітньої організації охорони здоров'я [92] та нормами Управління з контролю продуктів харчування й лікарських засобів США (FDA) безглютенові продукти мають містити <20 часточок на мільйон (ppm) глютену, що еквівалентно 20 мг глютену на кілограм продукту [12].

Постійне суворе дотримання БГД є єдиним рекомендованим лікуванням для пацієнтів із целиакією [3, 8, 9, 44, 81-83]. За даними Catassi та співавт., у пацієнтів із целиакією споживання 50 мг глютену на добу протягом 3 місяців може призвести до руйнування війок тонкої кишки [84]. Дотримання БГД сприяє загоєнню епітелію тонкого кишківника та покращенню клінічної симптоматики (найперше шлунково-кишкових симптомів) [12]. Окрім того, гістологічне дослідження тонкого кишківника, серологічні тести, загальноклінічні аналізи й оцінка харчового анамнезу є клінічними контрольними точками, які використовуються для підтвердження прихильності до БГД [87]. Найточнішим методом перевірки прихильності пацієнтів до БГД є проведення біопсії дванадцятипалої кишки та подальше гістологічне дослідження.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Дуоденальна біопсія залишається основним і найважливішим інструментом діагностики

целиакії; серологічне дослідження не може замінити біопсію в діагностиці целиакії в дорослих.

- Пацієнти мають дотримуватися БГД і споживати менш як 10 мг глютену на добу, а метою подальшого спостереження є забезпечення суворого дотримання БГД.
- Вагітним пацієнткам із целиакією рекомендовано дотримання БГД для зниження ризику несприятливих наслідків для плода.
- Якщо дотримання БГД є проблематичним, пацієнти з целиакією мають спостерігатися дієтологом та/або лікарем, який має відповідний досвід.
- Симптоматичні пацієнти із целиакією мають отримувати ретельніше обстеження, ніж асимптоматичні.
- Пацієнтів слід заохочувати приєднатися до місцевої групи підтримки хворих на целиакію відразу після встановлення діагнозу.
- Пацієнтам, які за результатами фіброезогастроуденоскопії (ФЕГДС) мають ендоскопічні ознаки, що вказують на целиакію, а також демонструють клінічні та лабораторні знахідки, характерні для целиакії, варто призначити біопсію дванадцятипалої кишки.
- HLA-типування проводиться для виключення діагнозу целиакії. Виявлення гаплотипів HLA DQ2.5 або DQ8 саме по собі не є достатнім для підтвердження діагнозу целиакії.
- Для осіб, які самостійно та без адекватної діагностики целиакії перейшли на БГД, може проводитися HLA-типування.
- В осіб із високим ризиком целиакії (наприклад, у родичів першого ступеня спорідненості) для виключення діагнозу целиакії та зменшення кількості обстежень може бути використане HLA-типування.
- У близьких родичів пацієнтів із целиакією, що демонструють клінічні симптоми цього захворювання, потрібно проводити лабораторні та гістологічні дослідження.
- Для встановлення діагнозу целиакії потрібне проведення біопсії дванадцятипалої кишки (якщо пацієнт дотримується глютеновмісної дієти). Для переважної більшості дорослих пацієнтів установа діагнозу целиакії потребує позитивних результатів серологічного дослідження.
- Якщо під час проведення ФЕГДС виявляються ознаки целиакії, потрібно виконати забір 4 біоптатів із низхідної частини дванадцятипалої кишки та 2 біоптатів цибулини дванадцятипалої кишки.
- Слід розглянути можливість призначення біопсії дванадцятипалої кишки в серологічно негативних пацієнтів, які мають симптоми мальабсорбції

- (наприклад, анемію чи діарею) або обтяжений сімейний анамнез щодо целиакії.
- Повторні біопсії можуть бути потенційно корисними для виявлення пацієнтів із целиакією, які мають підвищений ризик розвитку лімфоми.
 - Повторні біопсії не є обов'язковими, якщо пацієнт із целиакією при дотриманні БГД не має симптомів захворювання й інших ознак, які вказували би на підвищений ризик ускладнень.
 - Контрольні біопсії варто проводити пацієнтам із целиакією, які не демонструють покращення стану при дотриманні БГД.
 - Пацієнтам із целиакією, які мають додаткові чинники ризику остеопорозу або є старшими за 55 років, слід отримати щеплення пневмококовою вакциною.
 - Хворим, які мають додаткові чинники ризику остеопорозу або є старшими за 55 років, потрібно проводити денситометрію після 1 року дотримання БГД.
 - Дорослі пацієнти із целиакією мають отримувати не менш ніж 1000 мг кальцію на добу.
 - Пацієнти із целиакією мають проходити щорічне гематологічне та біохімічне обстеження.
 - Дотримання БГД є основним заходом профілактики остеопорозу в пацієнтів із целиакією.



Література

Nour Amin Elsayori. Celiac Disease. Published: 14 July 2021. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/76955>. DOI: 10.5772/intechopen.97834.

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у
найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Проявляє максимум ліпазної
активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**⁴
після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Креон мінімікросфери®
допомагає перетравлювати
максимальний об'єм їжі⁵



Підтримує власне травлення,
не пригнічуючи роботу підшлункової
залози^{1,5}

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

1. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. – 528 с.
2. Захаренко С. М., Мехтиев С. Н. Ферментные препараты в патогенетической терапии диарейных инфекций // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fermentnye-preparaty-v-patogeneticheskoy-terapii-diareynnyh-infektsiy/viewer>. – Дата обращения: 12.07.2022. 3. Löhr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

Склад: 1 капсула містить панкреатин у гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Білльотом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючими захворюваннями. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторізі ГмБХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2289895



КОНСЕНСУСНЕ ТВЕРДЖЕННЯ ЩОДО НОВОЇ НОМЕНКЛАТУРИ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Уніфікований підхід до номенклатури та визначення хвороб є критично важливим для належного надання медичної допомоги.

Термін «неалкогольний стеатогепатит» було вперше вжито Юргеном Людвігом у 1980 р., а надалі виник термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), яким позначали весь спектр патологій від стеатозу до стеатогепатиту. Проте, хоча ця номенклатура широко застосовується, вона є недосконалою. У зв'язку із цим Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (American Association for Study of Liver Disease, AASLD) і Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for Study of the Liver, EASL) у співпраці з Латиноамериканською асоціацією з вивчення печінки (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEN) залучили провідних світових фахівців із гепатології та суміжних спеціальностей до створення консенсусу щодо змін номенклатури й діагностичних критеріїв патологічного стану, який ми звикли називати НАЖХП.

Обираючи узагальнювальний «парасольковий» термін для різних підкатегорій хвороби, учасники робочої групи розглядали такі терміни, як «жирова хвороба печінки», «ліпогенна хвороба печінки» та «стеатотична хвороба печінки» (СХП), і визнали останній варіант найкращим. Більшість науковців також визнали, що до нового терміна потрібно включити слово «метаболічний» (рис. 1).

СХП, діагностована гістологічно чи за допомогою візуалізаційних досліджень, має низку потенційних етіологій. Найчастішими причинами СХП виступають метаболічна дисфункція, алкогольне ураження та поєднання цих чинників, тому було впроваджено терміни «СХП, асоційована з метаболічною дисфункцією» (СХПАМД), «СХП, асоційована зі вживанням алкоголю» (СХПАВА) та «СХП, асоційована з метаболічною дисфункцією та вживанням алкоголю» (СХПАМДВА). Колишній термін «неалкогольний стеатогепатит» пропонується замінити

на «стеатогепатит, асоційований із метаболічною дисфункцією» (СГАМД).

Поточне визначення НАЖХП виключає вживання алкоголю в дозах >20 і >30 г на день для жінок і чоловіків відповідно. Натомість визначення СХПАМД є більш ліберальним, але в групі осіб із СХПАМД запропоновано виділяти підгрупу із СХПАМДВА, критерієм діагностики якої є споживання 140-350 г алкоголю на тиждень для жінок і 210-420 г на тиждень для чоловіків. У осіб із СХПАМДВА домінувальним тригерним чинником стеатозу може бути або метаболічна дисфункція, або вживання алкоголю, але з часом домінувальний чинник може змінюватися.

Потужний епідеміологічний зв'язок між НАЖХП, метаболічною дисфункцією й інсулінорезистентністю став причиною визнання того, що діагноз має ґрунтуватися на підтверджувальних критеріях, а не на запереченнях, як-от «неалкогольна». Автори



Рис. 1. Класифікація стеатотичної хвороби печінки

*Примітки: * Щотижнєве вживання 140-350 г для жінок і 210-420 г для чоловіків (у середньому 20-50 г/день для жінок і 30-60 г/день для чоловіків). ** Наприклад, дефіцит лізосомальної кислотної ліпази, хвороба Вільсона, гіпобета-ліпопротеїнемія, вроджені розлади метаболізму. *** Наприклад, вірусний гепатит С, незадовільне харчування, целиація.*

погодили, що пацієнти зі стеатозом печінки та щонайменше одним із перелічених на рисунку 2 кардіометаболічних критеріїв вважатимуться особами із СХПАМД. Установлюючи цей діагноз, слід підтвердити/виключити інші причини стеатотичного ураження печінки, що особливо важливо в дітей, оскільки в пацієнта може відзначатися сполучення патологічних станів.

Якщо в пацієнта наявні ще й інші причини стеатозу, вважається, що процес має комбіновану етіологію. Наприклад, якщо вагомим чинником ураження печінки виступає алкоголь, застосовують термін «СХПАМДВА». За відсутності виразних кардіометаболічних критеріїв та інших етіологій стеатозу використовують поняття «криптогенна СХП», хоча пацієнти з криптогенним стеатозом мають підлягати періодичній переоцінці стану.

Перехід на нову термінологію має деякі обмеження. По-перше, ключовим аспектом метаболічної дисфункції, яка лежить у основі СХПАМД, є інсулінорезистентність, а включені в критерії діагнозу метаболічні чинники ризику не є предикторами інсулінорезистентності рівною мірою: наприклад, рівень діастолічного артеріального тиску та вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності лише слабо асоціюються з інсулінорезистентністю. По-друге, інсулінорезистентність і стеатоз можуть спостерігатися й за відсутності будь-яких кардіометаболічних чинників ризику, особливо в молодих дорослих. У таких сумнівних випадках слід переконатися у відсутності СХПАМД

за допомогою додаткових обстежень, як-от визначення індексу інсулінорезистентності НОМА та проведення орального глюкозотолерантного тесту.

У процесі узгодження нової номенклатури члени робочої групи доклали максимальних зусиль, щоби сформулювати чіткі нестигматизувальні визначення. Автори допускають, що в міру появи нової доказової бази щодо патофізіології та чинників ризику стеатозу печінки номенклатура може вдосконалюватися та змінюватися.

Для перевірки якості нових визначень було проаналізовано дані Європейського реєстру пацієнтів із НАЖХП. З'ясувалося, що 98% із них відповідали новим критеріям СХПАМД, тобто загалом усім хворим, яким раніше було встановлено діагноз «НАЖХП», можна встановлювати діагноз «СХПАМД». Відповідно, «спадкоємцем» терміна «неалкогольний стеатогепатит» став термін «СГАМД». Новий консенсус не змінив попередніх визначень стеатогепатиту та стадій хвороби.

На думку членів робочої групи, дуже важливо те, що новий термін «СХПАМД», на відміну від «НАЖХП», не містить стигматизувального слова «жирова». Імовірно, слово «стеатотична» робить новий термін занадто професійним, але воно дає пацієнтам змогу повідомляти свій діагноз друзям і колегам, не боячись стикнутися з упередженням.

Включення в назву хвороби поняття «метаболічна дисфункція» має низку вагомих практичних наслідків. Зокрема, це дає змогу просто пояснювати

пацієнтам суть хвороби та допомагає їм усвідомити, що підхід до лікування має бути комплексним. СХПАМД також краще вписується у фенотип цукрового діабету та серцево-судинних захворювань.

Рутинне виконання цих обстежень не рекомендується через їхню складність, високу вартість і значну варіабельність результатів під час проведення аналізів у різних лабораторіях.

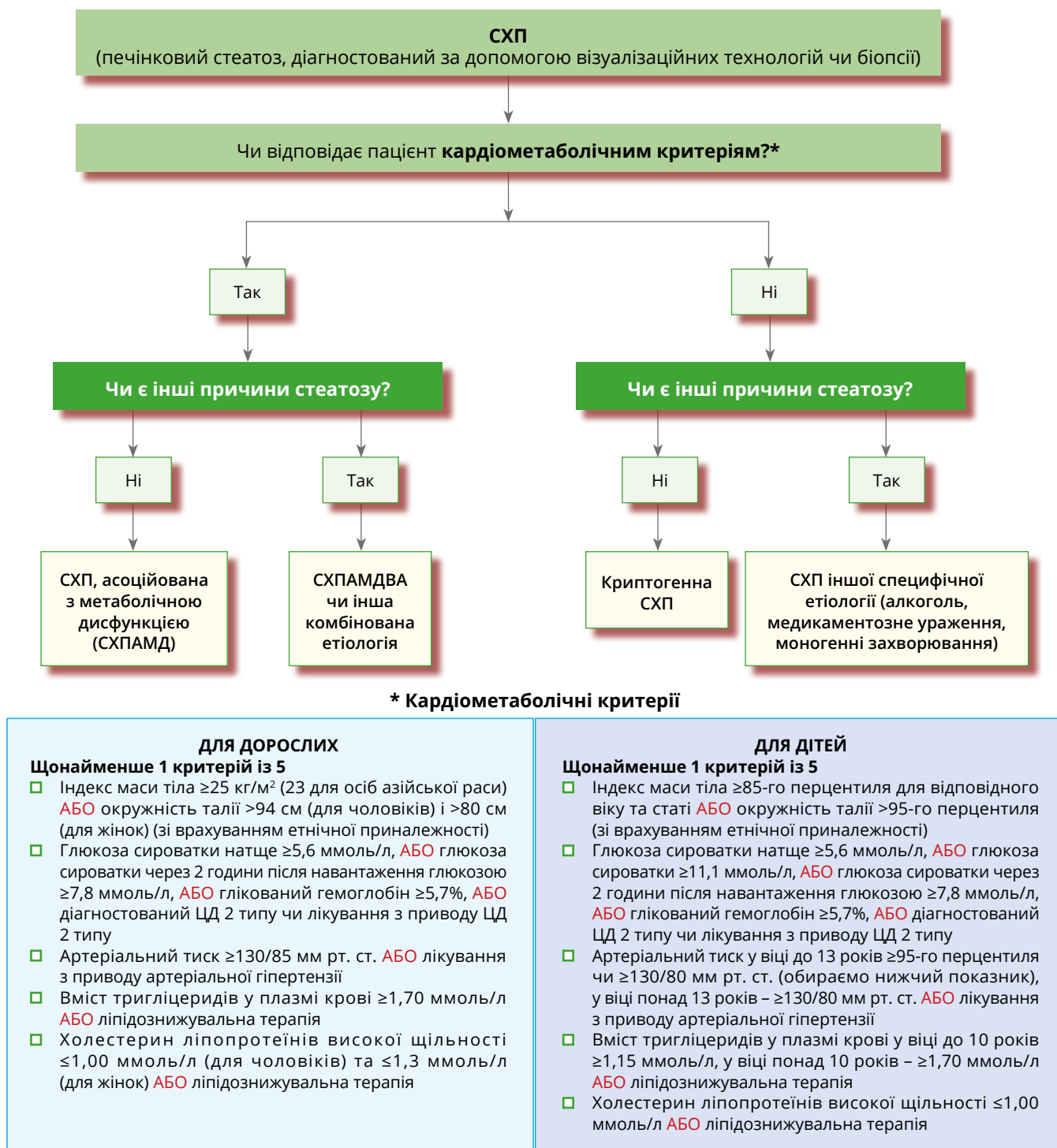


Рис. 2. Критерії діагностики СХПАМД

Примітки: ЦД – цукровий діабет.

За наявності стеатозу печінки наявність щонайменше одного кардіометаболічного чинника ризику та відсутність інших причин стеатозу підтверджують діагноз СХПАМД. За виявлення інших причин стеатозу етіологію визнають комбінованою (якщо іншою причиною є вживання алкоголю, діагностують СХПАМДВА). За відсутності виразних кардіометаболічних критеріїв слід виключити інші етіології стеатозу. За відсутності останніх устанавлюється діагноз криптогенної СХП, хоча іноді може бути встановлено діагноз імовірної СХПАМД, який потребує регулярної переоцінки стану пацієнта.

Діагностичні критерії СХПАМД не призначені для встановлення діагнозу метаболічного синдрому чи прогнозування розвитку кардіоваскулярних ускладнень; вони лише покликані виявити пацієнтів, у яких основною причиною стеатозу печінки є інсулінорезистентність.

На думку більшості експертів, СХПАМДВА слід виділяти в окрему категорію, що дає змогу привернути увагу до несприятливого впливу зловживання алкоголем (>50 і >60 г/день для жінок і чоловіків відповідно) на стан печінки та прогноз. Оцінюючи рівень уживання алкоголю, варто звертати увагу на режим: пацієнт може перебувати в «дозволених» тижневих межах, але випивати всю цю кількість алкоголю за один день, що є несприятливим. Наразі валідовані об'єктивні засоби визначення окремого впливу метаболічної дисфункції та вживання алкоголю на розвиток СХПАМДВА відсутні, тому доводиться покладатися на дані щодо вживання алкоголю, які надає пацієнт, а вони часто є неточними.

Запропонована номенклатура хвороб печінки передбачає також СХП, опосередковану медикаментами, а також спричинену рідкісними, в тому числі моногенними, хворобами. Останні є особливо важливими в дітей, у яких рідкісні, зумовлені генетично дефекти метаболізму можуть призводити до стеатозу печінки.



Безперечно, нова класифікація хвороб печінки має й низку недоліків. За поріг узгодження було прийнято 67% членів робочої групи, тобто деякі положення, котрі підтримувала половина й дещо більше експертів, прийняті не були. Однак автори вважають, що запроваджені зміни сприятимуть збільшенню обізнаності щодо гепатологічних захворювань, зменшенню стигматизації останніх і подальшим дослідженням біомаркерів для встановлення діагнозів СХПАМД, СГАМД та СХПАМДВА.

Література

Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 June 24. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.



*Олександра Юріївна ФІЛІПОВА,
доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини 2,
фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного
медичного університету*

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МОТОРИКИ В ҐЕНЕЗІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТА БІЛІАРНОГО ТРАКТІВ. АКТУАЛЬНА ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ НА ПРИКЛАДІ ТРИВАЛОГО КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Розлади моторики шлунково-кишкового (ШКТ) і біліарного тракту (БТ) можуть бути провідним патогенетичним чинником, що зумовлює розвиток багатьох поширених гастроентерологічних захворювань. Моторні порушення можуть бути патогенетичним механізмом розвитку як органічної патології, так і функціональних захворювань ШКТ, пов'язаних із порушенням нервової, гуморальної, метаболічної та місцевої регуляції, які досить часто трапляються в клінічній практиці.

Корекція порушень моторики визначається розумінням механізмів її складної регуляції, що дає змогу знайти потрібні точки застосування лікарських препаратів і підібрати необхідну терапію. На моторику ШКТ впливають прокінетики, спазмолітики, антидепресанти. Однією з найперспективніших груп із доведеною ефективністю вважаються спазмолітики, що використовуються протягом багатьох років. Відомо, що застосування цієї групи препаратів може бути ускладнене

розвитком гладком'язової атонії та системних ефектів, у зв'язку із чим вибір оптимального спазмолітичного препарату набуває великого значення в клінічній практиці.

Важливою умовою призначення спазмолітиків є тривалість терапії з можливістю застосування лікарського препарату не менш як 1 місяць і далі тривало в режимі «на вимогу». Таким умовам відповідають селективні спазмолітики. Клінічну ефективність одного з представників селективних спазмолітиків,



мебеверину гідрохлориду, було продемонстровано в низці наукових досліджень, при цьому усунення симптомів супроводжувалося покращенням якості життя пацієнтів. Оригінальний препарат мебеверину (Дуспаталін®) сприятливо діє як за гіперкінетичних, так і за гіпокінетичних форм порушень моторної діяльності ШКТ і БТ. Цей механізм дії препарату дає змогу ефективно застосовувати його в пацієнтів із функціональними захворюваннями травної системи, в тому числі при синдромі їх перехресту. Дуспаталін® може бути препаратом вибору при такій поєднаній патології, як синдром подразненого кишківника (СПК) та функціональні розлади жовчного міхура (ЖМ). Його застосування представлено в статті на клінічному прикладі цих двох захворювань.

Моторна функція ШКТ – один із головних компонентів травного процесу, що забезпечує захоплення, механічну обробку та просування їжі травним трактом. Відомо, що більшість скарг гастроентерологічних пацієнтів пов'язані з порушеннями моторної функції ШКТ і БТ. Саме тому нормалізація моторики залишається одним із першорядних завдань лікаря при лікуванні таких пацієнтів [1, 9, 43]. Функціональні розлади ШКТ виявляються приблизно в 50% пацієнтів і формуються внаслідок соціальної дезадаптації, постійної психологічної напруги, стресу, втоми, порушення режиму роботи, навчання та відпочинку [2, 4, 6, 39]. Дискінезії БТ трапляються в 10-15% дорослого населення в економічно розвинених країнах [12]. Порушення моторики ШКТ і БТ є одним із провідних патогенетичних чинників, що зумовлюють розвиток поширених функціональних та органічних гастроентерологічних захворювань [3, 11, 13, 15]. У клінічній практиці внутрішньої та сімейної медицини дуже часто спостерігаються функціональні захворювання ШКТ і БТ.

Функціональні захворювання ШКТ і БТ визначають як комплекс клінічних симптомів, що розвинулися внаслідок моторно-тонічної дисфункції стравоходу, шлунка, кишківника, ЖМ, жовчних проток і сфінктерів, без таких ознак органічного походження, як запалення та каменеутворення [5, 8]. Характер моторних порушень має складний багаторівневий ґенез і перебуває під контролем нервових і гуморальних механізмів регуляції, тому, з одного боку, моторні порушення визначають характер клінічних проявів, а з іншого – є вторинними та присутні в клініці захворювань майже завжди. Головною причиною розвитку функціональних шлунково-кишкових порушень є функціональна диссинергія осі «кишківник – мозок», в основі котрої закладена двобічна нейрогуморальна взаємодія між ШКТ і мозком. Інакше кажучи, органи ШКТ

і мозок – це єдиний механізм, який має спільні медіатори та рецептори до них, тому лікування функціональних гастроінтестинальних порушень має бути комплексним і включати вплив як на периферичні (ШКТ), так і на центральні структури (центральна нервова система) [13, 16, 20].

Етіопатогенетичні аспекти моторних порушень ШКТ



Порушення моторики – збірне поняття різних патологічних станів, під час яких ШКТ втрачає свою здатність координувати м'язову активність з ендогенних або екзогенних причин. Причини порушення моторики ШКТ найменш зрозумілі та погано корегуються, оскільки мають багаторівневий характер [44, 47, 48, 53]. Під впливом несприятливих чинників різного походження та патологічних станів може відбуватися посилення (гіпермоторика) чи уповільнення (гіпомоторика) ШКТ (табл. 1).

Пікові прояви цих коливань виражаються діареєю чи закрепом відповідно. З огляду на причини порушення моторних функцій виокремлюють органічні моторні порушення, зумовлені різною патологією з боку ШКТ й інших органів та систем, і функціональні, пов'язані з порушенням нервової, гуморальної, метаболічної та місцевої регуляції [2, 5, 22].

Функціональні розлади ШКТ виявляються приблизно в 50% усіх пацієнтів і формуються внаслідок різних за силою стресових чинників, постійної перевтоми, соціальної дезадаптації, психологічної напруги, порушення режиму роботи, навчання та відпочинку. До цієї групи захворювань належать гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискінезії стравоходу, кардіоспазм, функціональна диспепсія (ФД), дискінезії дванадцятипалої кишки (ДПК), БТ і сфінктера Одді (СО), СПК [3, 25, 32].

ТАБЛИЦЯ 1. Причини порушення моторики ШКТ

Причини гіпермоторики	Причини гіпомоторики
• Інфекційні захворювання кишківника • Стрес • Харчова алергія • Дисбіоз кишківника • Хронічні захворювання кишківника • Онкологічні захворювання • Прийом проносних, жовчогінних препаратів	• Нестача клітковини та надлишок вуглеводів у раціоні • Недостатнє споживання рідини – менш як 1,5 л на день • Малорухливий спосіб життя • Похилий вік • Генетична схильність • Хронічні захворювання кишківника • Спадкова атонія кишківника • Вагітність • Ендокринні захворювання: гіпотиреоз, цукровий діабет, тиреотоксикоз • Хірургічні втручання • Онкологічні захворювання • Прийом антидепресантів, препаратів заліза, неселективних спазмолітиків

Моторні порушення супроводжують не лише функціональні, а й органічні захворювання ШКТ. У цьому випадку крім корекції основного захворювання потрібно корегувати ті моторні порушення, що супроводжують цю патологію. Органічні порушення моторики можуть бути зумовлені патологічним процесом у різних відділах ШКТ, наприклад у разі виразкової хвороби ДПК, за ентеритів і колітів [2, 3]. Моторика змінюватиметься при здавленні ззовні, за наявності перешкоди в просвіті кишківника, зі збільшенням обсягу вмісту кишківника що спостерігається при осмотичній діареї [8]. Також органічні порушення моторики можуть спостерігатися при ураженні інших органів і систем, що виникають унаслідок органічних уражень (наприклад, у разі цукрового діабету, системної склеродермії) [2, 9]. Органічні порушення моторики ШКТ продовжують становити серйозну клінічну проблему, особливо через обмеження діагностичних тестів і відсутність ефективних варіантів лікування.

Регуляція моторики ШКТ здійснюється за допомогою нервової, гуморальної та місцевої регуляції [2, 3, 54].

Нервова регуляція моторики є складним багаторівневим процесом взаємодії безлічі типів клітин. Психоемоційні реакції чинять еферентні впливи на стан симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи, яка через позакишкові та внутрішньокішкові ганглії, ентеральну нервову систему кишківника регулює роботу гладком'язових клітин (ГМК). Отже, кінцевим місцем дії ентеральної нервової системи та реалізації моторно-рухової активності є ГМК [2].

Гуморальна регуляція здійснюється на системному рівні, а також шляхом вироблення інтестинальних гормонів, які забезпечують узгоджену роботу різних відділів ШКТ. Через взаємозв'язок нервової регуляції на місцевому та сегментарному рівнях й інтестинальні пептиди страждання одного відділу або органа ШКТ призводить до залучення в патологічний процес інших [8, 9].

Місцева регуляція моторики ШКТ здійснюється завдяки наявності клітин – водіїв ритму в гладкій мускулатурі. Інтерстиційні клітини Кахалю відіграють найважливішу роль в управлінні спонтанною моторикою ШКТ, є водіями ритму (пейсмейкерами), що задають частоту повільних хвиль електричного потенціалу гладком'язової тканини ШКТ і визначають частоту перистальтики різних відділів ШКТ [2]. Інтерстиційні клітини Кахалю є в усіх відділах ШКТ від нижньої третини стравоходу до внутрішнього сфінктера ануса та широко представлені в пухкій сполучній тканині, позам'язових шарах і шарах гладких м'язів. Окрім цього, регуляцію моторики здійснюють різні медіатори (простагландини,

кініни, оксид азоту, гістамін та ін.) [16, 54]. Велику роль у місцевій регуляції відіграють і барорецептори, активність яких регулюється тиском калових мас і жовчними кислотами. Мікробіота ШКТ також впливає на стан моторики. Бактерії виробляють величезну кількість різних речовин, що впливають на моторику (коротколанцюгові жирні кислоти, гістамін, серотонін, γ-аміномасляна кислота, токсини та пептиди, бактеріальні метаболіти жовчних кислот). Бактерії ШКТ зумовлюють збільшення обсягу калових мас, газоутворення, зниження порога чутливості міоцитів, стимуляцію вироблення холецистокініну тощо [18]. Зважаючи на всі чинники регуляції моторики ШКТ, практично формується парадигма двоспрямованої комунікаційної системи за участю осей «кишківник – нейроендокринна система» та «нейроендокринна система – кишківник».

Серед ключових патогенетичних чинників розвитку функціональних захворювань ШКТ поряд із моторними порушеннями важливе значення має вісцеральна гіперчутливість, яка в багатьох випадках також формується під впливом хронічного стресу та маркує дисфункцію фізіологічних антистресових систем [31, 58]. Також встановлено, що при цій патології відзначається незвичайне запалення низького ступеня. Важливу роль у цих запальних процесах відіграють тучні клітини, що мають вплив на дисмоторні порушення, вісцеральну гіперчутливість та інші патогенетичні чинники в пацієнтів із функціональними дисфункціями кишківника [10].

Етіопатогенетичні аспекти моторних порушень БТ



Зміни моторної функції відбуваються й за функціональної патології БТ. Функціональні захворювання БТ – це комплекс клінічних симптомів, що розвинулися внаслідок моторно-тонічних дисфункцій БТ, сфінктерного апарату, жовчних проток за відсутності органічної патології [2, 5, 15].

В основі дисфункції ЖМ і сфінктерного апарату БТ лежать порушення нейрогуморальної регуляції моторики та тонуусу жовчних шляхів, що розвинулися внаслідок психоневротичних, аліментарних, інтоксикаційних, алергічних впливів, конституційної схильності, інфекцій. Скорочення гладкої мускулатури ШКТ виникає при стимуляції ацетилхоліном мускаринових рецепторів на поверхні м'язової клітини, що супроводжується взаємодією систем Ca^{2+} -, Na^{+} - та K^{+} -каналів мембран клітини. Ці процеси визначають скорочення й розслаблення гладких клітин і зміни тонуусу мускулатури. Моторна активність БТ регулюється за участю центральних рефлексів, локальних (гастроудоденальних) рефлексів, що спричиняються механічним розтягуванням

і впливом компонентів їжі, та гуморальних впливів. Під впливом цих регуляторних ланок ЖМ скорочується, а СО розслаблюється [8, 27].

Виокремлюють первинні та вторинні дисфункції БТ. Первинні дисфункції ЖМ і СО становлять від 10 до 30%. Причини їх найчастіше пов'язані із соматовегетативними розладами, неврозами, депресіями, стресовими чинниками, що призводять до порушення рухливості нервових процесів у корі головного мозку, ослаблення регуляції вищих вегетативних центрів, розладу нейрогуморальних регуляторних механізмів, а потім і до порушення моторики [5, 33]. Провідна роль у розвитку дисфункції ЖМ і БТ належить недостатності інтестинальних гормонів, насамперед холецистокініну [2].

Вторинні дисфункції БТ діагностують у 85-90% випадків у разі патології жовчовивідних шляхів запального характеру та при аномаліях розвитку. Дискінетичні розлади часто поєднуються з аномаліями розвитку ЖМ, сифонопатіями, виникають у разі гормональних розладів, лікування соматостатином, цукрового діабету, гепатитів, цирозу печінки й інших патологічних станів [9] (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2. Причини дисфункціональних розладів БТ

Первинні дисфункції БТ	Вторинні дисфункції БТ
• Соматовегетативні та психогенні розлади, стресові чинники • Психічні захворювання (рідко) • Розлад нейрогуморальних регуляторних механізмів • Ослаблення регуляції вищих вегетативних центрів • Недостатність інтестинальних гормонів	• Запальні захворювання жовчовивідних шляхів • Аномалії розвитку БТ • Сифонопатії (кулястий, подовжений ЖМ, ЖМ у вигляді пісочного годинника, перегинів, перетяжок, мембран тощо) • Гормональні розлади, лікування соматостатином • Цукровий діабет • Гепатити та цирози печінки

Запальні процеси та вроджені зміни в шийці ЖМ, міхуровій, загальній жовчній протоці та в ділянці фатерового соска, при вторинних дискінезіях рідко розпізнаються фахівцями й можуть розцінюватись як первинні дискінезії.

Біліарна дисфункція часто є одним із проявів рефлюксних порушень верхнього відділу ШКТ. У таких пацієнтів виявляють дуоденальну гіпертензію, яка є причиною дуодено-біліарних рефлюксів. До істотних порушень функції БТ призводять різноманітні оперативні втручання. У більшості пацієнтів, які перенесли холецистектомію, спостерігається недостатність СО, рідше його спазм. Дистальна резекція шлунка призводить до послаблення гормональної регуляції та гіпотонії ЖМ. Порушення режиму харчування, похибки в дієті, зловживання алкоголем, жирними та смаженими стравами, напоями (чай, кава) можуть бути чинниками ризику дисфункції БТ [5, 52].

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ МОТОРИКИ ШКТ

Клінічна картина порушень моторики ШКТ різноманітна й залежить від локалізації процесу, його характеру та першопричини. Серед скарг часто відзначають біль або дискомфорт у животі, послаблення випорожнень, або закрепи, або їх чергування, регургітацію тощо. На формування скарг впливають особливості нервової системи та психоемоційні реакції пацієнта [7, 24].

Порушення моторної функції ШКТ супроводжуються розвитком клінічної симптоматики, яка пов'язана зі змінами перистальтичної активності стінок органа та дисфункціями сфінктерного апарату [39, 42].

Найчастіше в клінічній практиці спостерігаються уповільнення моторної активності стінки органа, що проявляється гіпомоторною дискінезією та супроводжується відчуттям тяжкості в епігастрії, раннім насиченням, нудотою, втратою апетиту, здуттям живота, закрепами. Гіпермоторна дискінезія виникає при посиленні рухової активності та проявляється болями спастичного характеру, дисфагією, діареєю [2, 8, 9]. У разі дисфункцій сфінктерного апарату можна говорити про його недостатність і про несвоєчасне розкриття, коли розвивається стаз в ураженому органі, що клінічно проявляється відчуттям переповнення в епігастрії, дисфагією, закрепом. За недостатності сфінктера виникає рефлюкс і пацієнти мають скарги на печію та відрижку [25, 48, 52].

Больовий синдром і розвиток спазму є основними симптомами при функціональних розладах ШКТ. У генезі болів у животі, що мають нападopodobний або колючий характер, важлива роль належить гіпертонусу травного тракту. Болі, пов'язані із затримкою проходження їжі стравоходом і шлунком, хімусу – кишківником, частіше мають тупий або розпиральний характер. Під час проведення диференційної діагностики больового синдрому важливо виключити інші чинники, пов'язані із запаленням або «симптомами тривоги», як-от кровотеча, травма, порушення кровообігу, злоякісні новоутворення тощо. Розвиток больового синдрому при функціональних захворюваннях ШКТ, окрім порушення моторики, спричиняє вісцеральна гіперчутливість. Підвищення порога чутливості вісцеральних рецепторів визначає сприйняття болю та рухову функцію ШКТ, у його регуляції особливу роль відіграє внутрішня іннервація з боку ентеральної нервової системи [2, 3, 6, 7].

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ МОТОРИКИ БТ

Згідно з Римськими критеріями IV функціональні розлади ЖМ і СО можуть спричиняти больові

синдроми, що ховаються під різноманітними назвами, включаючи некалькульозний біліарний біль, біліарну дискінезію, порушення моторики ЖМ і стеноз СО [15, 28, 34]. Функціональні порушення біліарної системи є основними у формуванні клінічної симптоматики, як у разі первинних функціональних порушень, що існують у вигляді самостійної патології, так і за вторинних дисфункцій, які є наслідками захворювань органічного характеру. Основною скаргою хворих із патологією БТ є біль у животі. Біліарний біль і функціональні порушення БТ відображено в Римських критеріях IV: у рубрику «Функціональні розлади ЖМ і СО» включені розділи: «Біліарний біль», «Функціональні розлади ЖМ», «Функціональні розлади біліарного СО», «Функціональні розлади панкреатичного СО» [5, 28, 52].

Потрібно зауважити, що клінічні прояви й характер болю залежать від форми дискінезії. Дисфункцію ЖМ розрізняють за гіпо- та гіперкінетичним типом [2, 8].

Основним проявом гіпокінетичної дисфункції ЖМ є характерний больовий синдром. Пацієнта турбує відчуття розпирання, що триває ≥ 20 хвилин, іноді постійні, тривалі, тупі, ниючі, що періодично посилюються, неінтенсивні, помірні, рідше виразні болісні відчуття в правому підребер'ї. Для больового синдрому при гіпокінетичній дисфункції ЖМ характерна відсутність іррадіації болісних відчуттів, рідше відзначається проектування болю в ділянку спини або правої лопатки. Біль посилюється відразу після їди. Пацієнти скаржаться на виникнення болю у вечірній час. Це пов'язано з переповненням жовчю ЖМ, розтягуванням його стінки у зв'язку зі слабким тонусом гладкої мускулатури, зниженням скорочувальної здатності, що проявляється як у міжтравний період, так і після прийому їжі [9].

При гіперкінетичному типі дисфункції ЖМ болісні напади частіше виникають на тлі нервово-емоційних або виразних вегетативних порушень, рідше при значному фізичному навантаженні, що супроводжується підвищенням внутрішньочеревного тиску. Біль має характер «жовчної кольки»: йому властива середня або мала інтенсивність, раптовість, переймоподібність, тривалість до декількох хвилин. Цей вид больових відчуттів добре усувається спазмолітиками або минає самостійно [2, 9, 36].

Дисфункції та спазм СО також є чинниками порушення моторики з характерними клінічними проявами, пов'язаними з порушенням фізіологічного руху жовчі та розвитком різних клінічних сценаріїв. За різкого надходження жовчі в ДПК спостерігаються епізоди підвищення моторної активності кишківника та клінічний розвиток діареї. При зниженні надходження жовчі в ДПК знижується відповідно

й моторна активність кишківника з подальшим розвитком закрепку [15, 27].

Варто відзначити багатофакторний патогенез функціональних розладів, широкий спектр скарг і проявів захворювання, що може значно ускладнювати ведення таких пацієнтів. З огляду на клінічне різноманіття можуть формуватися функціональні порушення в різних відділах ШКТ, що спричиняє розвиток «синдрому перехреста». За даними Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO), ФД відзначається в 42-87% пацієнтів із СПК, причому перехрест ФД – СПК асоціюється з тяжкими клінічними проявами [11, 25, 40]. У 49% пацієнтів виникає інший перехрест, пов'язаний з одночасним перебігом СПК та функціональних біліарних розладів [40].

ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШКТ І БТ

Для діагностики порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ враховують дані клінічної симптоматики, застосовують різні інструментальні методи дослідження: рентгенологічне, ультразвукове дослідження (УЗД), манометрію стравоходу, антродуоденальну манометрію, рН-метрію, сцинтиграфію, комп'ютерну томографію, що дає змогу визначити механізм розвитку симптомів, призначити пацієнту патогенетичне лікування [2, 7, 9].

Діагностика дисфункції ЖМ і СО також ґрунтується на клінічній симптоматиці та даних інструментальних методів дослідження. Як скринінгові діагностичні методи використовують: лабораторні тести (загальний аналіз крові, визначення рівнів у-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази, білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), амілази, ліпази); інструментальні методи діагностики, етапне хроматичне дуоденальне зондування (трансабдомінальна ультрасонографія, езогастродуоденоскопія (ЕГДС) із прицільним оглядом фатерового соска, УЗД) з оцінкою функціонального стану ЖМ і СО (харчова та фармакологічна проби), магнітну резонансну холангіографію й ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з манометрією СО [2, 28, 38].

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНОЇ МОТОРИКИ ШКТ

Корекція порушень моторики ШКТ і БТ визначається розумінням механізмів її складної регуляції, що дає змогу знайти потрібні точки застосування лікарських препаратів. Насамперед лікування пацієнтів із порушенням моторно-евакуаторної функції передбачає загальні заходи, в тому числі



роз'яснення хворому механізмів розвитку його симптомів, що підвищує прихильність до терапії. Істотну роль у системі лікувальних заходів відіграє дієтотерапія [2, 6, 9, 19]. Основним її принципом є режим харчування з частими прийомами невеликої кількості їжі (5-6-разове харчування), що сприяє нормалізації тиску в ДПК та регулює спорожнення ЖМ і протокової системи, забезпечує нормалізацію моторно-евакуаторної функції кишківника. Психологічна та когнітивно-поведінкова терапія, специфічна для СПК, може бути ефективним методом лікування основних симптомів цього патологічного стану. Потрібно розглянути психологічну терапію, якщо симптоми СПК не покращилися після 12 місяців медикаментозного лікування [39, 46].

В основі медикаментозного лікування функціональних розладів ШКТ і БТ лежить комплексний підхід, метою якого є усунення больового синдрому, спазму, відновлення продукції жовчі, моторної функції ЖМ і тону сфінктерного апарату жовчних шляхів, відновлення тиску в ДПК, моторики кишківника [2, 5, 8].

Медикаментозна терапія захворювань, що супроводжуються ослабленням тону та перистальтики різних відділів ШКТ, передбачає застосування препаратів, які підсилюють моторику травного тракту. Обґрунтованим є призначення прокінетиків. Основними класами прокінетиків є блокатори допамінових рецепторів, інгібітори ацетилхолінестерази (або їх комбінація з блокаторами допамінових рецепторів), агоністи 5-HT₄-рецепторів. Нині вони знаходять широке застосування в лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, ФД, функціональних закрепів, обстипаційного варіанта СПК й інших захворювань із порушенням моторної функції ШКТ [2, 9, 50].

Захворювання ШКТ функціонального й органічного ґенезу, які перебігають із порушеннями моторики, потребують тривалого курсового лікування спазмолітиками [28]. Відомо, що застосування цієї групи препаратів може бути ускладнене розвитком гладком'язової атонії, у зв'язку із чим вибір оптимального спазмолітичного препарату набуває великого значення в клінічній практиці [29].

Для усунення абдомінального больового та диспепсичного синдромів у комплексному лікуванні функціональних захворювань ШКТ і БТ традиційно використовують релаксанти гладкої мускулатури (табл. 3), які включають кілька груп препаратів: препарати, що впливають на етапі проведення нервового імпульсу / гуморального сигналу (нейротропні спазмолітики); препарати, що впливають безпосередньо на ГМК, – міотропні спазмолітики: блокатори натрієвих каналів; блокатори кальцієвих каналів; донатори оксиду азоту (нітрати); інгібітори фосфодіестерази (похідні ізохіноліну) [2, 7, 9, 13, 17].

При лікуванні захворювань ШКТ, які супроводжуються порушенням моторних функцій, доцільним є застосування спазмолітичних препаратів, що підтвердили свою високу клінічну ефективність. Важливою умовою призначення спазмолітиків є тривалість терапії з можливістю застосування лікарського препарату не менш як 1 місяць і далі тривало в режимі «на вимогу». Таким умовам відповідають селективні спазмолітики [14, 21, 30].

Клінічну ефективність одного з представників селективних спазмолітиків, мебеверину гідрохлориду, було продемонстровано в низці наукових досліджень, при цьому усунення симптомів супроводжувалося поліпшенням якості життя пацієнтів [34, 37].

Мебеверин був зареєстрований у 1965 році та призначається приблизно 7 мільйонам пацієнтів у всьому світі щороку [26, 45]. Мебеверину гідрохлорид є похідним метоксибензаміну. Наразі він продається в більш ніж 70 країнах під різними торговими назвами. Оскільки відомо, що селективні спазмолітики не лише сприяють зниженню болю, а й здатні усувати спазм, зменшувати диспептичні скарги, варто звернути увагу на оригінальний препарат мебеверину гідрохлориду (Дуспаталін®).

ТАБЛИЦЯ 3. Класифікація релаксантів гладкої мускулатури

Нейротропні спазмолітики (холінолітичні засоби)	Міотропні спазмолітики	
	Неселективні (інгібітори фосфодіестерази)	Селективні (антихолінергічні засоби: мебеверин)
Системна дія	Системна дія	Локальна дія
- Усунення спазму - Усунення болю - Зменшення диспепсичних скарг	- Усунення спазму - Усунення болю - Зменшення диспепсичних скарг	- Усунення спазму - Усунення болю - Зменшення диспепсичних скарг
Вплив на нервову систему (головний біль)	Вплив на нервову систему (головний біль, запаморочення)	Відсутній
Вплив на серцево-судинну систему (порушення ритму)	Вплив на серцево-судинну систему (тахікардія, гіпотонія)	Відсутній
Вплив на сечостатеву систему (порушення менструального циклу, затримка сечі)	Вплив на сечостатеву систему (вплив на скорочувальну активність матки)	Відсутній
Вплив на моторику кишківника (закреп)	Вплив на моторику кишківника (атонія, закреп)	Відновлення моторики, нормалізація випорожнень

Клінічний ефект мебеверину (Дуспаталін®) поширюється як на гіперкінетичні, так і на гіпокінетичні, а також змішані форми порушень моторної функції ШКТ (рис.). Універсальний подвійний механізм дії



Рис. Оригінальний препарат мебеверину усуває спазм і біль, сприяє нормалізації моторики та збереженню нормотонусу

мебеверину дає змогу ефективно застосовувати його в пацієнтів із функціональними розладами ШКТ, у тому числі при синдромі перехреста [23, 35]. Дуспаталін® – препарат із селективною дією на гладкі м'язи травної системи, позбавлений побічних ефектів холінолітиків і системної вазодилатувальної дії, властивої інгібіторам фосфодіестерази [45, 49].

Мебеверин може бути препаратом вибору при такій поєднаній патології, як СПК та ФД, функціональна біліарна дисфункція й СПК. Ефективність препарату Дуспаталін® щодо корекції порушень біліарної та дуоденальної моторики можна пояснити його високою спазмолітичною активністю, тропністю до СО, а також нормалізацією відтоку жовчі й покращенням її складу [2, 5, 21, 38]. Мебеверин (Дуспаталін®) широко застосовується в лікуванні шлунково-кишкових спазмів вторинного ґенезу, спричинених органічними захворюваннями [2, 8].

Мебеверин є міотропним спазмолітиком, тобто препаратом, що діє безпосередньо на ГМК. Блокуючи Na⁺-канали ГМК, мебеверин реалізує спазмолітичний ефект; блокуючи натрієві канали периферичних нейронів, препарат виявляє знеболювальний ефект, схожий на дію місцевих анестетиків. Мебеверин блокує кальцієве депо та вихід калію з клітини, тим самим запобігаючи повному розслабленню м'язових волокон [41, 55]. Сукупність цих механізмів дії дає мебеверину змогу нормалізувати моторику кишківника та СО, знизити вісцеральну гіперчутливість і усунути больові відчуття в короткі терміни. Завдяки зазначеним властивостям призначення мебеверину можна вважати найраціональнішим рішенням при виборі спазмолітичного препарату для лікування

захворювань ШКТ і БТ. Тривалі курси терапії оригінальним препаратом мебеверину не призводять до зниження його ефективності [1, 5, 16, 21].

Отже, оригінальний препарат мебеверину – Дуспаталін® – є необхідним терапевтичним рішенням у лікуванні абдомінального, біліарного болю, спазму та для нормалізації моторної функції ШКТ. На фармацевтичному ринку України є дві дози препарату Дуспаталін® – у формі таблеток 135 мг і капсул 200 мг. Таблетки Дуспаталін® 135 мг призначають для лікування СПК 3 рази на добу за 20 хвилин до прийому їжі. Капсули Дуспаталін® 200 мг призначають 2 рази на добу дорослим і дітям віком від 10 років для симптоматичного лікування абдомінального болю та спазмів, розладів кишківника й відчуття дискомфорту в ділянці кишківника при СПК, а також для лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного ґенезу, спричинених органічними захворюваннями. Дуспаталін® 200 мг має пролонговану дію, що також є його перевагою порівняно з іншими спазмолітиками [23, 29, 37]. Пролонгована дія забезпечується мікрогранульованою формою випуску, завдяки якій препарат рівномірно розподіляється та вивільняється в кишківнику протягом 16 годин. Тривалість лікування препаратом Дуспаталін® не обмежена [41, 57].

Досить часто в клінічній практиці серед функціональних захворювань ШКТ трапляється синдром перехресту СПК та функціонального розладу ЖМ. Далі представлено клінічний приклад ведення такого пацієнта.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка Д., 34 роки, менеджерка в комерційній фірмі, звернулася зі скаргами на біль у нижніх



відділах живота, здуття живота, виділення слизу з калом, чергування епізодів неоформленого випорожнення 3-4 рази на день з епізодами затримки дефекації понад 3 дні. Крім того, відзначає періодичний біль у правому підребер'ї без чіткого зв'язку з прийомом їжі, а також постійне відчуття тривоги, зниження настрою без явних причин, поганий сон із частими пробудженнями.

Анамнез: захворіла близько 2 років, появу симптоматики пов'язує з перенесеною стресовою ситуацією в сім'ї та подальшими проблемами на роботі. Сімейний лікар рекомендував спазмолітичні препарати (дротаверин), пробіотичні засоби, препарати панкреатину, прийом яких значного ефекту не справив. Пізніше пройшла сеанси психотерапії з позитивною динамікою. Епідеміологічний анамнез без особливостей. Алергічні реакції на ліки та харчові продукти заперечує.

Теперішнє погіршення стану – з початку березня 2022 року. На тлі стресових подій з'являлися часті ниючі болі в животі, здуття, чергування проносів і закріпів, відчуття тривоги, депресивний стан.

Під час огляду статура нормостенічна, індекс маси тіла – 23,4. **Органи дихання:** дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихання – 16. **Органи кровообігу:** артеріальний тиск – 110/75 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 74/хв. Тони серця ясні, ритмічні, шуми не вислуховуються. Язик вологий, чистий. Живіт під час пальпації здутий, відзначається помірна болючість у ділянці нижхідного відділу товстого кишківника. Міхурові симптоми негативні. Нижній край печінки не виступає з-під правої реберної дуги. Селезінка не пальпується. Випорожнення з чергуванням закріпів і проносів.

Загальний аналіз крові: еритроцити – $4,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 139 г/л, лейкоцити – $6,2 \times 10^9/л$, тромбоцити – $278 \times 10^9/л$, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 55%, базофіли – 1%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 32%, моноцити – 9%, ШОЕ – 9 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 8,7 ммоль/л, АСТ – 23,0 Од/л, АЛТ – 34,0 Од/л, глюкоза в крові – 4,2 ммоль/л, лужна фосфатаза – 69,8 ммоль/л, загальний білок – 78,0 г/дл, альбумін – 43,6 г/л, амілаза – 67,2 Од/л, ГГТП – 38,2 Од/л, С-реактивний протеїн – 3,76 мг/л.

Кров на скринінг целиакиї: гліадинові антитіла (IgA – 0,76 Од/мл, IgG – 0,82 Од/мл) – негативні.

Кров на антитіла до гельмінтів і найпростіших: IgG до *Opisthorchis felinus* – 0,17 ум. од.; IgG до *Ascaris lumbricoides* – 0,12 ум. од.; IgG до *Toxocara canis* – 0,09 ум. од.; антитіла до *Lambliа intestinalis* сумарні – 0,31 ум. од. – не виявлено.

Рівень фекального кальпротектину – 12,7 мкг/л. Тест на приховану кров у калі негативний.

Копрограма: неоформлений, коричневий; слиз «+»; реакція слаболужна; м'язові волокна: перетравлені – 2 у п/з, неперетравлені – 1 у п/з; нейтральний жир відсутній; жирні кислоти відсутні; неперетравлена клітковина – 1-2 у п/з; перетравлена клітковина – 1 у п/з; мила відсутні; крохмаль відсутній; йодофільні бактерії – 6-8 у п/з; лейкоцити – 0 у п/з; еритроцити – 0 у п/з.

Дослідження калу на мікрофлору (пройшла самостійно): біфідобактерії <107, лактобактерії – 107, специфічних ентеропатогенних бактерій не виявлено.

УЗД органів черевної порожнини та динамічна ехолецистографія ЖМ: структурної патології не виявлено, встановлено гіпокінетичний тип скорочення ЖМ. **ЕГДС:** еритематозна гастропатія, недостатність кардії. Антиген *Helicobacter pylori* в калі – негативний результат.

Фіброколоноскопія: патологічних змін не виявлено.

Клінічний діагноз: СПК, змішаний тип. Функціональний розлад ЖМ, гіпокінетичний тип.

Лікування: зміни способу життя (зниження стресу та збільшення фізичної активності), Дуспаталін® 200 мг 2 рази на добу, дулоксетин – 60 мг 1 раз на добу, пробіотичний комплекс СПК 1 капсула на день. Тривалість лікування – 3 місяці.

На тлі лікування пацієнтка відзначала зменшення больового синдрому на 3-й день, а його повне припинення – до кінця 2-го тижня після початку терапії. Наприкінці 1-го тижня лікування пацієнтка констатувала зменшення метеоризму. Через 2 тижні регулярної терапії встановився щоденний режим дефекацій із відновленням фізіологічного позову 1 раз на добу. Після відновлення в пацієнтки фізіологічного ритму дефекації було призначено препарати з холекінетичним впливом (артишок 3 рази на добу). Через 1 місяць після початку терапії пацієнтка мала скарги лише на періодичний метеоризм. Зважаючи на зменшення симптомів, хорошу переносимість лікування, відсутність побічних ефектів, було рекомендовано продовження терапії протягом 2 місяців. За період спостереження (2-й і 3-й місяці) пацієнтка скарг не висувала. Метеоризм зник на початку 2-го місяця терапії. Позитивний ефект комплексного лікування зберігається після припинення терапії ще протягом 6 місяців.

ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з цього клінічного прикладу, пацієнтка має перехрест двох функціональних захворювань – СПК та функціонального розладу ЖМ. У патогенезі СПК та функціонального розладу ЖМ ключова роль відводиться моторно-евакуаторним порушенням, спастичній дискінезії та вісцеральній гіперчутливості [28, 39, 40].



Основною групою препаратів для лікування больового синдрому, спазму при СПК та функціональному біліарному розладі є гладком'язові релаксанти, що відображено в Римських критеріях IV перегляду [28, 33]. Отже, в цьому клінічному випадку із синдромом перехреста двох функціональних захворювань раціональним є призначення препарату, здатного вплинути на моторні порушення та вісцеральну гіперчутливість. У багатьох дослідженнях було показано вплив мебеверину на моторику не тільки нижніх відділів ШКТ, але й БТ і його ефективність як селективного спазмолітика, анестетика при лікуванні СПК та функціонального розладу ЖМ [34, 37, 45]. Саме застосування оригінального препарату мебеверину має патогенетичну спрямованість і вирішальне значення для покращення якості життя пацієнтів. Препарат Дуспаталін® у капсулах пролонгованої дії 200 мг дозволений до застосування в дорослих і дітей віком від 10 років. Указана форма випуску дає змогу приймати препарат 2 рази на добу по 200 мг, що зручно для пацієнта й підвищує його прихильність до терапії. Крім того, згідно з Римськими критеріями IV перегляду вперше для лікування СПК рекомендовано селективні антибактеріальні препарати (рифаксимін) і пробіотики [51], що також було рекомендовано пацієнтці: в комплексі лікування додали пробіотичний комплекс СПК. Відповідно до низки

досліджень пацієнти з функціональними розладами ШКТ мають депресивні та тривожні розлади [31, 58, 59], особливо при СПК у хворих відзначають підвищений ризик тривоги, депресії, біполярного розладу та розладів сну [56]. Тому в комплексне лікування нашої пацієнтки, зважаючи на постійні тривожні симптоми та депресивний стан, було включено комбіновані інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норепінефрину (дулоксетин).

ВИСНОВКИ

Порушення моторики мають важливе значення в розвитку багатьох захворювань ШКТ і БТ як функціональної, так і органічної природи. Лікар-практик має зважати на той факт, що лікування, спрямоване на корекцію порушеної моторно-евакуаторної функції ШКТ і БТ, має проводитися з урахуванням усіх можливих патогенетичних ланок розвитку захворювання. Крім того, в корекції цих розладів потрібно приділяти увагу індивідуальним особливостям перебігу хвороби в конкретного пацієнта, особливо в рамках перехресту кількох захворювань. При цьому оригінальний препарат мебеверину можна розглядати як унікальний селективний спазмолітик із подвійним механізмом дії при моторних порушеннях ШКТ і БТ.

Література

1. Біловол О.М., Князькова І.І. Лікарські засоби, що знижують моторику шлунково-кишкового тракту. *Ліки України*. 2021; 4 (250): 13-20.
2. Гастроентерологія: підручник у 2-х томах / За ред. Харченко Н.В., Бабака О.Я. – 2-ге вид., переробл., доповн. – Кіровоград: Поліум, 2016. – Т. 1. – 488 с.
3. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Боль при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. – Донецк: ООО «Лебедь», 2009. – 312 с.
4. Губська О.Ю., Прикащикова Г.І. Психогastroентерологія розладів кишково-мозкової взаємодії. Огляд літератури з власними дослідженнями. *Сучасна gastroентерологія*. 2023; 3: 61-67. doi: 10.30978/MG-2023-3-61.
5. Звягинцева Т.Д., Шаргород І.І. Билиарные дисфункции и методы современной терапии. *Семейная медицина*. 2017; 4 (72): 129-132.
6. Звягинцева Т.Д., Скрипник І.М., Ткач С.М., Харченко Н.В. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (Римські критерії IV – вибрані питання). *Посібник для лікарів*. – К., 2017. – 55 с.
7. Ткач С.М., Дорофеев А.Э., Скрипник І.Н. Клинические рекомендации Украинской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных синдромом раздраженной кишки. *Здоров'я України*. 2019; 20 (465): 14-15.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Каштелянов А.И. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. – Винница, 2011. – 770 с.
9. Свінціцький А.С. Диагностика та лікування поширених захворювань органів травлення. – К.: Медкнига, 2007. – 296 с.
10. Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Гайдар Ю.А. Морфологические проявления синдрома раздраженного кишечника. *Gastroenterologia*. 2021; 55 (2): 108-114. doi: 10.22141/2308-2097.55.2.2021.233635.
11. Ткач С.М., Дорофеев А.Э., Харченко Н.В. Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Огляд літератури. *Сучасна gastroентерологія*. 2022; 1-2: 63-72. doi: 10.30978/MG-2022-1-63.
12. Філіппова О.Ю. Хвороби гепатобіліарної системи: фокус на раціональну гепатотропну терапію. *Gastroenterologia*. 2019; 53 (3): 188-195. doi: 10.22141/2308-2097.53.3.2019.182866.

13. Чернявський В.В., Павловський Л.Л. Корекція моторики як наріжний камінь лікування функціональних розладів гастродуоденальної зони. *Здоров'я України*. 2020; 15 (484): 49-50.
14. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (20): 6031-43. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
15. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1498-509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
16. Bellini M., Gambaccini D., Stasi C., et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jul 21; 20 (27): 8807-8820.
17. Berthelot J., Centonze M. Etude contrôlée en double aveugle Duspatalin (mébévérine) contre placebo, dans le traitement du côlon irritable. *Gaz. Méd. Fr.* 1981; 88: 2341-3.
18. Bhattarai Y., Muniz Pedrego D.A., Kashyap P.C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017; 312: G52-G62.
19. Black C.J., Burr N.E., Camilleri M., et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020; 69: 74-82.
20. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J., et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet*. 2020; 396 (10263): 1664-1674. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32115-2.
21. Brenner Darren M., Lacy Brian E. Antispasmodics for chronic abdominal pain: analysis of North American treatment options. *Am. J. Gastroenterol.* 2021 Aug 1; 116 (8): 1587-1600. doi: 10.14309/ajg.0000000000001266.
22. Cassar G.E., Youssef G.J., Knowles S., et al. Health-related quality of life in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol. Nurs.* 2020; 43 (3): E102-22. doi: 10.1097/SGA.0000000000000530.
23. Chakraborty D.S., Hazra A., Sil A., Pain S. Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome? *J. Family Med. Prim. Care*. 2019 Oct 31; 8 (10): 3173-3178. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_522_19.
24. Chen J., Barandouzi Z.A., Lee J., et al. Psychosocial and sensory factors contribute to self-reported pain and quality of life in young adults with irritable bowel syndrome. *Pain Manag. Nurs.* 2022; S1524-9042 (21): 00264-2. doi: 10.1016/j.pmn.2021.12.004.
25. Choi Y.J., Kim N., Yoon H., et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1553-1561.
26. Connell A.M. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br. Med. J.* 1965; 2: 848-51.
27. Corazziari E.S., Cotton P.B. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (4): 764-769. doi: 10.1038/ajg.2010.67.
28. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Rome IV Functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1420-9.
29. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomanska B., Rydzewska G. The efficacy of mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome – a systematic review. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 1044. doi: 10.3390/jcm11041044.
30. Dumitrascu D.L., Chira A., Bataga S., et al. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014 Dec; 23 (4): 431-5. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.234.mibs.
31. Dantzer C., Gauchez A., Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018 Oct; 30 (10): Epub 2018 Jun 1.
32. Drossman D.A. Chronic functional abdominal pain. *Fordtrans's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo, 2003; 1: 90-97.
33. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of Gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
34. Dumitrascu D.L., Chira A., Bataga S., et al. Romanian Society of Neurogastroenterology. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014; 23 (4): 431-5. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.234.mibs.
35. Gilbody J.S., Fletcher C.P., Hughes I.W., Kidman S.P. Comparison of two different formulations of mebeverine hydrochloride in irritable bowel syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 461-4.
36. Goussous N., Kowdley G.C., Sardana N., Spiegler E., Cunningham S.C. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion*. 2014; 90 (3): 147-54.
37. Guyot P. Efficacy of Duspatalin® 200 mg in patients with irritable bowel syndrome: results of a descriptive study on various symptom subgroups. In: Denis P. (ed.). *Clinical implications of irritable bowel syndrome*. Walter de Gruyter: Berlin, 1997, pp. 39-47.
38. Hall T.C., Dennison A.R., Garcea G. The diagnosis and management of sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review. *Langenbecks Arch. Surg.* 2012 Aug; 397 (6): 889-98. doi: 10.1007/s00423-012-0971-3. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22688754.
39. Hanning N., Edwinton A.L., Ceuleers H., et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 1756284821993586. doi: 10.1177/1756284821993586.
40. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L., et al. WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community. 2013. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english>.
41. Inauen W., Halter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine prolonged release (200 mg) vs. mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome. *Drug Invest.* 1994; 8: 234-40.
42. Khan E.H., Ahmed F., Karim M.R., et al. Psychiatric morbidity in irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med. J.* 2022; 31 (2): 458-65.
43. Lacy D.J., Mearin F., Chang L. Bowel disorders. Rome IV Functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393-407.
44. Lam C.Y., Palsson O.S., Whitehead W.E., et al. Rome IV functional gastrointestinal disorders and health impairment in subjects with hypermobility spectrum disorders or hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.034.
45. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010 Feb 7; 16 (5): 547-53. doi: 10.3748/wjg.v16.i5.547.
46. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2012; 77 (2): 82-90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
47. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28 (3): 334-343. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.
48. Melchior C., Colomier E., Trindade I.A., et al. Irritable bowel syndrome: factors of importance for disease-specific quality of life. *United European Gastroenterol. J.* 2022. doi: 10.1002/ueg2.12277.
49. Prout B.J. The treatment of irritable bowel syndrome: two doses of mebeverine compared. *Practitioner*. 1983; 227: 1607-8.
50. Quigley M. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015 Jul; 27 (3): 330-336. doi: 10.5056/jnm15094.
51. Rivkin A., Rybalov S. Update on the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: focus on rifaximin and eluxadoline. *Pharmacotherapy*. 2016; 36: 300-316.
52. Schmulson M.J., Drossman D.A. What is new in Rome IV. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23 (2): 151-163. doi: 10.5056/jnm16214.
53. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
54. Stasi C., Bellini M., Bassotti G., Blandizzi C., Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech. Coloproctol.* 2014; 18: 613-621.
55. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A., et al. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1995; 20: 277-82.
56. Wang B., Duan R., Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2018; 24 (3): 141-150.
57. Winsemius A., Meuwesen I.M., Boon C., et al. A pharmacokinetic comparison of the modified release capsule and a plain tablet formulation of mebeverine. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56: 659-62.
58. Yeh H.W., Chien W.C., Chung C.H. Risk of psychiatric disorders in irritable bowel syndrome – a nationwide, population-based, cohort study. *Int. Clin. Pract.* 2018 Jul; 72 (7).
59. Zhang Q.E., Wang F., Qin G., et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int. J. Biol. Sci.* 2018; 14 (11): 1504-12. doi: 10.7150/ijbs.25001.

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА Й ОЖИРІННЯ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Епізодичний рефлюкс, закид шлункового вмісту в стравохід, є фізіологічним явищем. Гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) визначають як стан, коли закид супроводжується симптомами та/або ускладненнями на слизовій оболонці стравоходу. Регургітація та печія – основні клінічні ознаки ГЕРХ. Інші симптоми класифікують як стравохідні (дисфагія, біль у грудях) і позастравохідні, або атипові (кашель, задишка). За результатами ендоскопії та біопсії ГЕРХ охоплює декілька підгруп: неерозивна рефлюксна хвороба (НЕРХ), ерозивний езофагіт і стравохід Барретта.

На сьогодні ГЕРХ – один із найпоширеніших діагнозів у щоденній клінічній практиці. За оцінками, на неї страждає 1,03 млрд людей у світі. Останні дані вказують на збільшення поширеності хвороби навіть у регіонах, де раніше вона була рідкісною, наприклад у Азійсько-Тихоокеанському регіоні. Збільшення поширеності ГЕРХ спричиняють надмірна маса тіла й ожиріння. Багато досліджень реєструють часте виявлення симптомів рефлюксу в цій когорті, що вказує на зв'язок між ожирінням і ГЕРХ. Установлено, що ожиріння підвищує ризики як симптомів рефлюксу, так і пошкодження слизової оболонки. Певну роль у виникненні ГЕРХ відіграє метаболічний синдром, незалежно підвищуючи ймовірність трансформації НЕРХ в ерозивний езофагіт. Зважаючи на значну поширеність обох станів, нижче обговорюватимуться патофізіологія та доступні методи лікування ГЕРХ в осіб з ожирінням.

ГЕРХ ПРИ ОЖИРІННІ

У світі ожиріння досягло масштабів епідемії. Цей стан діагностується, коли індекс маси тіла (ІМТ) становить ≥ 30 кг/м². Ожиріння класифікують на три класи за ступенем тяжкості: клас I (ІМТ – 30,0–34,9 кг/м²); клас II (ІМТ – 35,0–39,9 кг/м²); клас III (ІМТ $\geq 40,0$ кг/м²). За даними епідеміологічних досліджень, ожиріння є основним чинником ризику ГЕРХ, що пояснює збільшення її поширеності у світі. Між надмірною масою тіла та ГЕРХ встановлено причинно-наслідкові зв'язки. Споживання їжі не впливає на ефект ІМТ на ГЕРХ. Люди з ожирінням частіше повідомляють про епізоди печії порівняно з особами з нормальною

масою тіла (відношення шансів (ВШ) 2,91). Існує значущий зв'язок між ожирінням і відчуттям сильної печії (ВШ 1,19), а також зв'язок «доза – реакція» між частотою печії або регургітації та високим ІМТ. Особи з ерозивним езофагітом частіше мають надмір маси тіла чи ожиріння порівняно з особами без ерозій слизової оболонки.

■ Патофізіологія ГЕРХ при ожирінні

Оскільки ожиріння значною мірою спричиняє збільшення поширеності ГЕРХ, учені намагалися з'ясувати можливі механізми ГЕРХ при ожирінні. Типовими механізмами ГЕРХ у цій когорті є надмірний вплив кислоти та жовчних солей на слизову оболонку, гіперчутливість до рефлюксату, подовження періоду впливу шлункового вмісту на слизову оболонку та супутні порушення цілісності слизової оболонки. Важливим антирефлюксним бар'єром є структурно-функціональна цілісність езофагогастрального з'єднання. Особам із ГЕРХ притаманна недостатність езофагогастрального з'єднання, зумовлена зниженням тиску або тимчасовим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера, а також анатомічними порушеннями, як-от грижа стравохідного отвору діафрагми. До механізмів загострення ГЕРХ відносять сповільнене спорожнення шлунка та подовження часу очищення (кліренсу) стравоходу. Серед пацієнтів з ожирінням частіше виявляють чинники, які збільшують час впливу кислоти на стравохід, аніж в осіб із нормальною масою тіла. Раніше вважалося, що виникнення ГЕРХ у цій когорті переважно є структурним: абдомінальний жир підвищує внутрішньочеревний тиск і збільшує ймовірність виникнення рефлюксу.

Проте останні дані вказують, що ожиріння змінює фізіологічну функцію нижнього стравохідного сфінктера (зниження тиску, збільшення частоти тимчасової релаксації) та/або гастроезофагеальну моторику (затримка часу очищення стравоходу, порушення спорожнення шлунка).

Виникнення грижі стравохідного отвору діафрагми є основним чинником, що порушує цілісність езофагогастрального переходу в пацієнтів із надмірною масою тіла. Поширеність грижі стравохідного отвору діафрагми серед осіб з ожирінням значно вища, ніж в осіб із нормальними показниками ІМТ. Фізіологічне пояснення взаємодії між ожирінням, ризиком грижі стравохідного отвору діафрагми та подальшим виникненням ГЕРХ ретельно вивчено в дослідженні з використанням манометрії. Виявлено зміни морфології тиску всередині та поперек езофагогастрального переходу в осіб з ожирінням, що посилює рух кислоти й жовчних солей до стравоходу. Ожиріння спричиняє більший осьовий розрив між нижнім стравохідним сфінктером і діафрагмою, що зрештою призводить до формування грижі. Проксимальне зміщення нижнього стравохідного сфінктера створює нижчий базальний тиск, зменшує приріст тиску під час напруження, а також збільшує частоту тимчасової релаксації нижнього стравохідного сфінктера під час розтягнення шлунка газом. Періодична релаксація нижнього стравохідного сфінктера – найважливіший механізм рефлюксу. В осіб із надмірною масою тіла значно частіше виникає тимчасове розслаблення нижнього стравохідного сфінктера після прийому їжі порівняно з особами з нормальним ІМТ. Також виявлено взаємозв'язки доза – ефект між ІМТ

і/або окружністю талії та тимчасовим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера.

Певну роль у патогенезі ГЕРХ відіграє центральне ожиріння через підвищення внутрішньошлункового тиску, що згодом збільшує вплив шлункового вмісту на стравохід і порушує кліренс кислоти у стравоході. Крім того, вісцеральний жир є метаболічно активним органом, що виробляє інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини- α , котрі впливають на нижній стравохідний сфінктер. Наслідком вісцерального ожиріння є резистентність до інсуліну, в умовах якої змінюється секреція адипокінів лептину й адипонектину. Адипокін має протизапальні й імунomodulatory властивості та стимулює апоптоз. В осіб з ожирінням секреція адипонектину знижена, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку стравоходу Барретта. Натомість лептин має мітогенну дію та може індукувати проліферацію, спричиняючи рак стравоходу. В осіб із гіперлептинемією ризик стравоходу Барретта істотно вищий (ВШ 4,6). Усі запропоновані механізми, які зумовлюють виникнення ГЕРХ при ожирінні, узагальнено на рисунку.

Традиційну теорію рефлюксу шлункового вмісту, що спричиняє пряме пошкодження слизової оболонки стравоходу, заперечують результати останніх досліджень у гризунів і людей, які продемонстрували, що кислота шлункового вмісту не призводить до прямого пошкодження стравоходу. Натомість відбувається стимуляція секреції цитокінів у слизовій оболонці, які зумовлюють проліферативні зміни в епітеліальних клітинах із залученням Т-лімфоцитів та інших прозапальних клітин, що зрештою спричиняє пошкодження



Рис. Патофізіологія ГЕРХ при ожирінні

слизової оболонки. Індукований гіпоксією фактор-2α (HIF-2α) – це фактор транскрипції, задіяний в індукції певної запальної відповіді. Ймовірно, це ключовий посередник, який ініціює опосередковане цитокинами пошкодження слизової. Вплив шлункового соку на епітеліальні клітини стравоходу призводить до утворення активних форм кисню, ключового субстрату стабілізації HIF-2α в умовах ГЕРХ. Стабілізований HIF-2α накопичується в ядрах клітин і стимулює секрецію запальних цитокинів, які спричиняють ГЕРХ. Така нова парадигма патогенезу ГЕРХ ще не вивчена з погляду поєднання з ожирінням. Нерозкритий зв'язок між опосередкованим цитокинами пошкодженням слизової оболонки й ожирінням у патогенезі ГЕРХ є предметом майбутніх досліджень.

МЕНЕДЖМЕНТ

Лікування ГЕРХ потребує комплексного підходу з урахуванням тяжкості симптомів, результатів ендоскопії та можливих фізіологічних відхилень. Методи лікування включають зміну способу життя, фармакотерапію та хірургічне втручання. Посилення уваги до проблем рефлюксу серед пацієнтів з ожирінням спонукало до численних досліджень щодо найефективніших варіантів терапії. Далі обговорюватимуться нещодавні докази, які підтверджують позитивний вплив окремих варіантів лікування в пацієнтів із ГЕРХ та ожирінням.

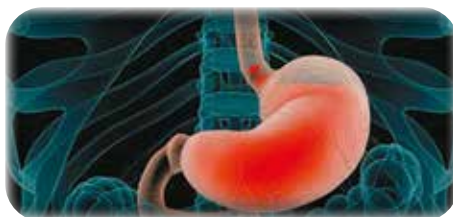
■ Зниження маси тіла

Першим кроком лікування ГЕРХ є зміна способу життя. Проте єдиним заходом, який виявився корисним для пацієнтів з ожирінням, була втрата маси тіла. Отже, для покращення симптомів рефлюксу пацієнтам із ГЕРХ і надмірною масою тіла чи ожирінням рекомендовано зниження маси тіла. Проспективне дослідження виявило, що в цій когорті пацієнтів схуднення зменшувало загальну поширеність ГЕРХ і суттєво покращувало загальну оцінку симптомів порівняно з початковим рівнем. Утім, значущого зниження загальних показників ГЕРХ досягнуто лише серед осіб із втратою маси тіла $\geq 5\%$ від початкового рівня. За результатами іншого дослідження, серед пацієнтів із ГЕРХ, які досягли зниження маси тіла, спостерігалось не тільки швидше покращення симптомів, а й можливість зменшення дози інгібіторів протонної помпи (ІПП) порівняно з групою пацієнтів, які не досягли зниження маси тіла. Для прискорення ефективності ІПП і полегшення симптомів ГЕРХ дослідники

рекомендують усім пацієнтам втрату маси тіла принаймні на 10% від початкового рівня (De Bortoli N. et al., 2014). Між зниженням маси тіла й покращенням симптомів ГЕРХ встановлено дозозалежний зв'язок (Ness-Jensen E. et al., 2013). В іншому дослідженні показано, що зниження маси тіла асоціюється із суттєвим покращенням симптомів ГЕРХ, але зв'язку з покращенням ерозивного езофагіту не виявлено (Park S.K. et al., 2016).

■ Фармакотерапія

Основним класом засобів для медикаментозного лікування ГЕРХ є ІПП. Спочатку їх призначають безперервно як терапію активної фази для покращення симптомів і загоєння ерозій слизової оболонки; надалі рекомендована підтримувальна фаза терапії за потреби. Проте дані щодо впливу ожиріння на відповідь на терапію ІПП у пацієнтів із ГЕРХ усе ще обмежені й суперечливі. В одному з досліджень встановлено, що ефективність терапії ІПП щодо зменшення частоти й тяжкості симптомів печії була подібною в усіх групах ІМТ, як у пацієнтів



із НЕРХ, так і в пацієнтів з ерозивним езофагітом (Peura D.A. et al., 2013). Натомість у дослідженні, де терапевтична мета початкової фази терапії ІПП ґрунтувалася на стійкій симптоматичній відповіді (ССВ), тобто відсутності симптомів рефлюксу впродовж остан-

ніх 7 днів, виявлено нижчі показники ССВ у групах із надмірною масою тіла й ожирінням порівняно з групою контролю. Під час підтримувальної терапії середня кількість використаних таблеток ІПП була значно вищою в групах із надмірною масою тіла й ожирінням, аніж у групі контролю (Sheu B.S. et al., 2007). Інше дослідження мало на меті визначити, чи може подвійна доза ІПП підвищити рівень ССВ у пацієнтів із надмірною масою тіла / ожирінням і чи впливають різні генотипи CYP2C19 на показники ССВ. Встановлено вищі показники ССВ у групі подвійної дози ІПП порівняно з групою стандартного дозування. Крім того, лікування подвійними дозами ІПП покращувало кумулятивні показники ССВ у групі інтенсивних метаболізаторів (Chen W.Y. et al., 2010).

Дотепер немає доступних даних, які описують вплив препаратів, рекомендованих для лікування ожиріння, на досягнення втрати маси тіла в пацієнтів із ГЕРХ. Окрім того, широке застосування ліків від ожиріння поки що обмежене через менше страхове покриття та високу вартість.

■ Хірургія

Настанови 2022 року з менеджменту ГЕРХ Американського коледжу гастроентерології (ACG)

розглядають антирефлюксну хірургію як альтернативу тривалому лікуванню пацієнтів із тяжким рефлюкс-езофагітом, великими грижами стравохідного отвору діафрагми та/або стійкими тривожними симптомами ГЕРХ. Лапароскопічну антирефлюксну хірургію (фундоплікація за Нісеном, фундоплікація за Тупе) розглядають як альтернативу довічному застосуванню ІПП. Однак ефективність і безпека цієї процедури в пацієнтів з ожирінням залишаються суперечливими. Тому останнім часом бариатричну хірургію (шунтування шлунка Roux-en-Y) дедалі частіше розглядають як процедуру вибору при ГЕРХ у пацієнтів із патологічним ожирінням, що забезпечує значуще зниження маси тіла та зменшення абдомінально-грудного градієнта тиску. Багато досліджень продемонстрували стаке покращення як симптомів рефлюксу, так і ускладнень ГЕРХ із боку слизової оболонки після бариатричної процедури в пацієнтів з ожирінням. Слід наголосити, що після бариатричної хірургії всі пацієнти потребують довічного мультидисциплінарного спостереження.

Одним із підходів до бариатричної процедури є лапароскопічна рукавна гастректомія (LSG), що заслуговує на увагу завдяки меншій технічній складності порівняно з лапароскопічним шунтуванням шлунка Roux-en-Y (LRYGB), нижчій частоті післяопераційних ускладнень на тлі значущої втрати маси тіла. Проте вплив LSG на ГЕРХ усе ще суперечливий щодо контролю рефлюксу та ймовірності виникнення ГЕРХ після процедури. Декілька досліджень вважають LSG рефлюксогенною процедурою (Oor J.E. et al., 2016; Mion F. et al., 2016; Daher H.B., Shahara A.I., 2019). Інше дослідження показало, що основними технічними проблемами, які визначають виникнення післяопераційної ГЕРХ, є відносне звуження рукава та грижа стравохідного отвору діафрагми (Rebecchi F. et al., 2017). Зрештою,

початкова тяжкість симптомів рефлюксу та пошкодження слизової оболонки є ключовими чинниками, що визначають доцільність хірургічного втручання. На думку фахівців Американського товариства метаболічної та бариатричної хірургії (ASMB), Товариства американських шлунково-кишкових і ендоскопічних хірургів (SAGES) й Американського товариства шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE), відносним протипоказанням до операції є ерозивний езофагіт. Доступні варіанти лікування ГЕРХ після LSG включають фармакотерапію ІПП або LRYGB. Усі запропоновані варіанти терапії потрібно відкрито обговорювати з пацієнтами.

ВИСНОВКИ

Ожиріння є основним чинником ризику ГЕРХ і причиною збільшення поширеності ГЕРХ у світі. Основні механізми ГЕРХ частіше виявляються в осіб з ожирінням. Відповідно, поширеність симптомів рефлюксу й ускладнень ГЕРХ із боку слизової оболонки також вищі в цій когорті.

Результати сучасних досліджень підкреслюють переваги втрати маси тіла в пацієнтів із ГЕРХ та ожирінням не лише щодо зменшення симптомів, але й посилення відповіді на фармакотерапію ГЕРХ. Роль специфічних засобів для фармакотерапії ожиріння недостатньо вивчена в пацієнтів із ГЕРХ.

За відсутності ефекту від консервативної медикаментозної терапії для досягнення зниження маси тіла й полегшення симптомів ГЕРХ можна розглянути можливість проведення хірургічного втручання. Ключовими чинниками визначення користі від хірургічного втручання є тяжкість симптомів рефлюксу та наявність пошкоджень слизової оболонки. Слід відкрито обговорювати з пацієнтами доступні варіанти лікування та можливі післяопераційні ускладнення.

Література

Dewa Nyoman Wibawa I., Wayan Wina Dharmesti N. (2023). *Gastroesophageal reflux disease and obesity. Gastroesophageal reflux disease – a growing concern. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.106528.*



Олена Олександрівна ПОГРЕБНЯК, лікар-терапевт, клінічний дієтолог, лікар УЗД Healthy Longevity Clinic (Чеська Республіка), кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), експерт ГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини», член Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL), Британської дієтологічної асоціації (BDA), Асоціації дієтологів України

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАКРЕПІВ: ВІД ХАРЧУВАННЯ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Хронічний закреп (ХЗ) є надзвичайно поширеним захворюванням, частота якого становить від 2 до 24% [1, 2]. Поширеність ХЗ зростає з віком і може досягати 80% серед мешканців будинків престарілих [2]. Закреп має серйозні наслідки для якості життя пацієнтів, а витрати для окремих осіб і суспільства загалом є значними. Водночас виявлення цієї недуги лишається невисоким.

ХЗ – це діагноз, заснований на симптомах. Закреп буває первинним (його також називають функціональним або ідіопатичним) і вторинним щодо інших захворювань.

Римські критерії IV поділяють ХЗ на чотири підтипи:

- функціональний закреп (ФЗ);
- синдром подразненого кишківника із закрепом (СПК-З);
- функціональні розлади дефекації, спричинені порушенням акту дефекації (дис-сенергічна дефекація);
- закреп, зумовлений опіоїдами.

Головна відмінність СПК-З полягає в тому, що біль є основним компонентом. У клінічній практиці розрізнити ці два стани може бути надзвичайно складно, а іноді й неможливо.

Римські критерії IV щодо діагностики ФЗ передбачають, що мають бути присутні ≥ 2 з наведених нижче ознак:

1) нутужування під час $>25\%$ часу акту дефекації;

2) грудкуваті або тверді випорожнення в $>25\%$ дефекацій (типи 1, 2 за Бристольською шкалою форми калу);

3) відчуття неповної евакуації в $>25\%$ дефекацій;

4) відчуття аноректальної перешкоди під час проходження калових мас у $>25\%$ дефекацій;

5) ручна допомога під час акту дефекації в $>25\%$ випадків (наприклад, пальцева евакуація, підтримка тазового дна);

6) частота випорожнень: <3 спонтанні дефекації на тиждень.

Обов'язковими умовами при цьому є такі:

- ознаки з'явилися принаймні за 6 місяців до встановлення діагнозу;
- симптоми тривають не менше, як останні 3 місяці;
- рідкий за частотою стілець без застосування проносних;
- недостатні критерії для встановлення діагнозу СПК.





НОРМАЛЬНА ФІЗІОЛОГІЧНА ФУНКЦІЯ ТОВСТОЇ КИШКИ ЯК МЕТА ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЗАКРЕПІВ

Щоби зрозуміти патофізіологію хронічного ФЗ (ХФЗ) та його лікування, важливо коротко розглянути нормальну фізіологію товстої кишки. Здорова товста кишка використовує перистальтику та масові рухи (пропульсивну активність) для переміщення вмісту, що завершується дефекацією. Ці масові рухи відбуваються переважно внаслідок скорочень із високою амплітудою поширення (HAPCs) через скорочення гладкої мускулатури товстої кишки та передачу нейронних сигналів Мейснеровим нервовим сплетенням. Здорова людина зазвичай відчуває в середньому 6 таких скорочень HAPCs на день, зазвичай після пробудження та після їди. Пацієнти з ХФЗ можуть мати меншу кількість і коротші періоди скорочень або нижчу їхню амплітуду. HAPCs вважаються рушійною подією в нормальній фізіології товстої кишки та дефекації. Було показано, що деякі терапевтичні агенти збільшують частоту й амплітуду HAPCs, що може пояснити їхній лікувальний ефект.

Серотонін, також відомий як 5-гідрокситриптамін (5-HT), відіграє важливу роль у нормальній функції товстої кишки щодо моторики та відчуття шлунково-кишкового тракту (ШКТ). 5-HT є найпоширенішим нейромедіатором, який синтезується та вивільняється ШКТ, головним чином ентерохромафініми клітинами, які виробляють більшість серотоніну в організмі (приблизно 95%). Коли нейромедіатори, як-от ацетилхолін, вивільняються, скорочення гладкої мускулатури відбувається в ШКТ від ротової порожнини до товстої кишки з дефекацією як кінцевим результатом.

Окрім перистальтики, товста кишка також відповідає за управління вмістом кишкової рідини й електролітів шляхом реабсорбції (приблизно 1-2 л рідини на день). Збільшення вмісту рідини в ШКТ шляхом використання стимуляторів секреції є новою терапевтичною сферою інтересу.

Закрепи зі звичайним і повільним транзитом переважно пов'язані з порушенням мікробіому кишківника. Стан мікробіому є досить індивідуальним у кожної людини та залежить від багатьох чинників. Khalif і співавт. продемонстрували, що пацієнти з ХФЗ (середній вік – 42,2 року) мали знижений рівень видів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* і підвищений рівень *Enterobacteriaceae*, як-от *Escherichia coli*, а також *Staphylococcus aureus* і грибів.

Доведено, що порушення мікробіому кишківника призводить до зниження участі мікрофлори в процесах травлення й обміну речовин, зменшення пригнічення патогенної флори, зниження перистальтики, порушення проникності кишкової

стінки. Тому корекція мікробіому також є важливою для пацієнтів із ХЗ.

Класифікація закрепів

1. Первинні (за статистикою, частіші).

Закреп із нормальним транзитом:

- ФЗ;
- СПК-3.

Закреп зі сповільненим транзитом:

- «Інерція товстої кишки».

Закреп, зумовлений порушенням акту дефекації (диссенергічна дефекація).

2. Вторинні (внаслідок інших причин):

- порушення харчування;
- неврологічні, ендокринні, психічні розлади;
- розлади товстої кишки (рак, проктит);
- механічні перешкоди;
- системні захворювання;
- прийом лікарських препаратів, що провокують закреп.

Наслідки нелікованого закрепу

1. Підвищення внутрішньокішкового тиску призводить до виникнення больового синдрому.

2. Високий тиск у товстій кишці порушує евакуацію зі шлунка, дванадцятипалої та тонкої кишок, що спричиняє розвиток дуодено-гастрального й гастро-езофагеального рефлюксу.

3. У патологічний процес залучаються пряма кишка й анус, що спричиняє виникнення та загострення геморою, тріщин анусу.

4. Стаз умісту кишківника призводить до порушення кишкового мікробіому, надмірного бактеріального росту.

5. Зниження апетиту, погіршення настрою, дратівливість.



ДІАГНОСТИКА ХЗ

Діагностика ХЗ передбачає комплексне вивчення анамнезу пацієнта (дієтологічного, медичного, хірургічного та психологічного), опитування пацієнта про його скарги, характер і частоту випорожнень, ретельний фізикальний огляд, за потреби додаткові інструментальні методи обстеження.

Під час об'єктивного огляду:

- у ході обстеження черевної порожнини можна виявити утворення в черевній порожнині або болючість і наявність твердих калових мас;
- огляд анального отвору щодо тріщин і геморою;
- пальцеве ректальне дослідження може виявити диссинергію тазового дна в молодших пацієнтів або приховану злоякісну пухлину в літніх пацієнтів (має 87% специфічності та 75% чутливості в діагностиці закрепу);

- стандартна манометрія – еталон, специфічність і чутливість становить 56 і 80% відповідно.

Первинна оцінка після огляду має спростити ідентифікацію причин закрепу або підтвердити тривожні симптоми, якщо вони присутні. До тривожних симптомів, які потребують додаткового обстеження, належать:

- раптова/гостра поява закрепів;
- зменшення діаметра сформованих калових мас;
- втрата маси тіла (ненавмисна, понад 10% протягом 3 місяців);
- початок симптомів після 40 років;
- наявність у родичів злоякісних пухлин ШКТ;
- кишкова кровотеча;
- лихоманка;
- позитивний результат тесту на визначення прихованої крові;
- зміни з боку крові: анемія, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ;
- зміни з боку біохімічних показників крові.

При виявленні цих симптомів рекомендовано проведення колоноскопії (рівень переконливості рекомендації – В, рівень достовірності доказів – 2).

Надалі до алгоритму обстеження можуть бути включені оглядова рентгенографія черевної порожнини, комп'ютерна томографія, динамічна магнітно-резонансна томографія таза [3].

Низьке виявлення закрепу серед населення потребує пошуку шляхів підвищення обізнаності щодо цієї проблеми. Поточна поведінка пацієнтів із закрпом свідчить, що вони дуже рідко звертаються до лікарів саме з проблемою закрепів, не завжди інформують свого лікаря про наявність у них цього стану. Тому для первинної самодіагностики закрепу та розуміння необхідності звернення до лікаря може бути запропоновано короткий опитувальник щодо способу життя пацієнта (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Опитувальник, адаптований відповідно до Римських критеріїв IV з діагностики ФЗ (2016)

	Запитання	Відповіді			
		A	B	C	D
1	Як стосується Вас таке твердження: «За останні 3 місяці в мене були випадки частоти випорожнень <3 рази на тиждень»? [1]	Так, це про мене	За останні 3 місяці не було, але за останній рік такі випадки траплялися	Ні, це точно не про мене	
2	Як стосується Вас таке твердження: «За останні 3 місяці в мене бували відчуття неповного випорожнення після ходіння в туалет»? [1]	Так, це про мене	За останні 3 місяці не було, але за останній рік такі випадки траплялися	Ні, це точно не про мене	
3	Як стосується Вас таке твердження: «За останні 3 місяці в мене виникала необхідність напруження під час ходіння в туалет»? [1]	Так, це про мене	За останні 3 місяці не було, але за останній рік такі випадки траплялися	Ні, це точно не про мене	
4	Яку приблизну кількість рідини Ви зазвичай уживаєте на день? [2]	До 2 склянок на день (0,5 л)	2-6 склянок на день (0,5-1,5 л)	6-8 склянок на день (1,5-2 л)	Я не помічаю, скільки п'ю
5	Скільки порцій овочів і фруктів Ви зазвичай уживаєте на день? (Порція – 150 г) [3]	Не їм овочі та фрукти	1 порція	2-3 порції	>3 порції

Інтерпретація результатів

При відповіді А на 2 з 3 перших запитань	Можливо, Ви маєте проблеми з травленням, які проявляються періодичними закрепами. Для встановлення правильного діагнозу рекомендуємо звернутися до лікаря
При відповіді А та В на 1 з 3 перших запитань і відповіді А та В на запитання 4 чи 5	Можливо, Ви маєте проблеми з травленням, які проявляються періодичними закрепами. Це може бути наслідком уживання недостатньої кількості води або клітковини. Для встановлення правильного діагнозу рекомендуємо звернутися до лікаря
При відповіді С на 3 перші запитання та відповіді А чи В на запитання 4 та/або 5	Іноді Ви можете відчувати дискомфорт травлення. Це може бути наслідком уживання недостатньої кількості води або клітковини. Для встановлення правильного діагнозу рекомендуємо звернутися до лікаря
При відповіді С на запитання 1-4 та С або В на запитання 5	Ви молодець! Продовжуйте й далі вживати достатню кількість води та клітковини, щоб почуватися здоровим! Якщо Ви помітили якісь зміни, рекомендуємо звернутися до лікаря



ЛІКУВАННЯ ХЗ

Терапія має бути індивідуальною, враховувати попереднє лікування та реальну можливість того, що ХЗ може мати багатофакторне походження. Вибір терапевтичного засобу для лікування симптомів закрепи має бути спільним рішенням пацієнта та лікаря, що враховує вартість, переносимість, безпеку, переваги для пацієнта, міркування про спосіб життя й іншу відповідну клінічну інформацію (рис. 1).

Зміна факторів способу життя, включаючи дієту, гідратацію та фізичні вправи, зазвичай є першим кроком у лікуванні ХЗ

Доведено, що ХЗ пов'язаний із низьким споживанням клітковини та рідини. За відсутності протипоказань пересічному громадянину рекомендовано вживати щонайменше 30 мл рідини на кг ваги тіла (за наявності ожиріння додати 200 мл рідини на кожні 10 кг надмірної ваги). У літній період за високої температури повітря та в разі високих фізичних навантажень кількість рекомендованої рідини може досягати 60 мл на кг ваги тіла.

Для корекції закрепи згідно із сучасними рекомендаціями **варто збільшити обсяг споживання харчових волокон** >21-25 г клітковини на день для жінок і 30-38 г на день для чоловіків. Але цього обсягу вживання клітковини потрібно досягати поступово протягом тижнів (не днів), титруючи від вихідного обсягу вживання до цільового, щоб уникнути негативних ефектів. Негативні ефекти переважно включають утворення газів, що зумовлює дискомфорт у животі та метеоризм, і зникають самостійно при адаптації мікробіому кишківника до регулярного вживання клітковини. Частіше негативні явища спостерігаються при додаванні

водорозчинних волокон. У пацієнтів з обструктивними захворюваннями кишківника застосування дієти з високим умістом клітковини слід уникати.

Харчові волокна стійкі до гідролізу ферментами в тонкій кишці й невсмоктаними потрапляють у товсту кишку, де вони утримують воду та збільшують обсяг випорожнень. Збільшення споживання клітковини може скоротити час проходження товстою кишкою та полегшити симптоми закрепи.

Вважається, що адекватного рівня споживання клітковини можна досягти підвищенням різноманітності в щоденному раціоні харчування, вживаючи на день щонайменше 400 г, або 5 порцій, овочів і фруктів. Добрими джерелами клітковини в харчуванні також є цілнозернові продукти, бобові, горіхи та насіння.

Продукти розподіляють на багаті на клітковину, що містять ≥ 3 г клітковини на порцію продукту, та з високим умістом клітковини, що містять ≥ 5 г клітковини на порцію продукту (табл. 2).

Уживання населенням достатньої кількості джерел клітковини залежить від багатьох чинників. Передусім від харчових звичок регіону проживання й у родині, які склалися роками та які вкрай важко змінювати, від наявності мотивації до змін, здатності змінити харчову поведінку, особливостей регіону проживання, вартості продуктів протягом року та низки соціальних чинників. За відсутності можливості чи бажання внести зміни в раціон харчування варто рекомендувати вживати добавки клітковини до раціону харчування або приймати лікарські засоби для досягнення фізіологічного ефекту.

Закреп тісно пов'язаний із низькою фізичною активністю. У здорових людей фізична активність стимулює колоректальну моторику, тим самим скорочуючи час проходження товстою кишкою.

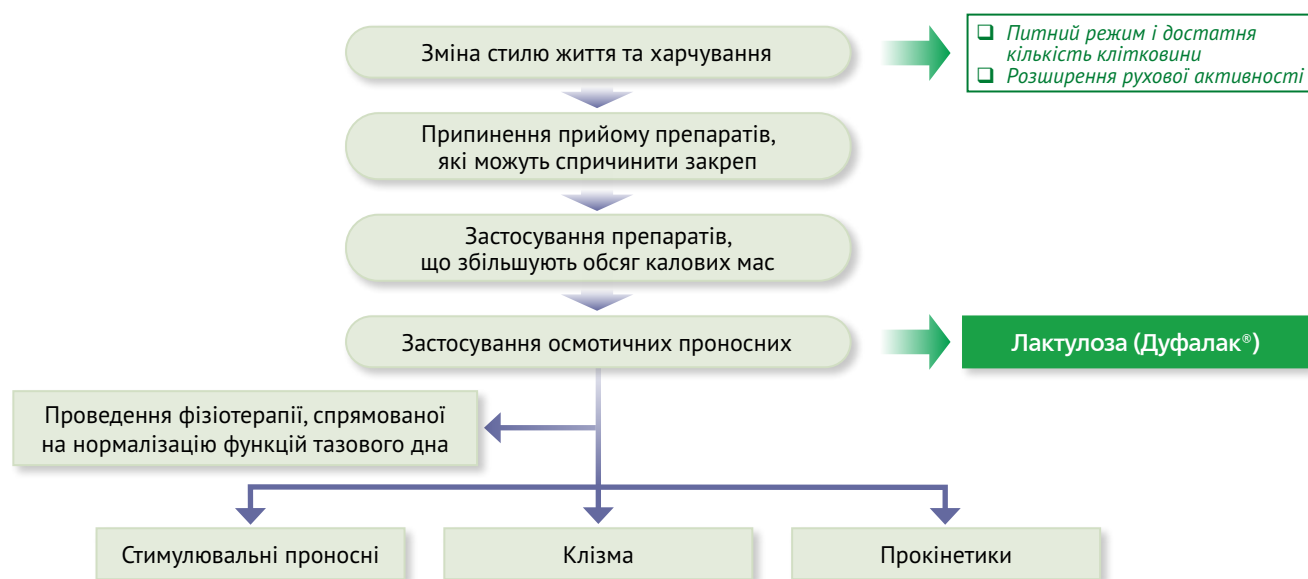


Рис. 1. Лікування ХЗ

ТАБЛИЦЯ 2. Приклади продуктів із найбільшим умістом харчових волокон

Продукт	Клітковина, г на 1 порцію
Висівки, вівсянка	8,3-9,1 у ½ склянки
Малина	8,0 в 1 склянці
Квасоля варена	7,4 у ½ склянки
Горох варений	7,2 в 1 склянці
Спагеті з цільнозернового борошна варені	5,9 в 1 склянці
Броколі	5,0 в 1 стеблі
Груша (зі шкіркою)	4,6 в 1 груші
Брюсельська капуста	4,6 у 7-8 паростках
Морква	4,6 в 1 склянці
Цукіні варене, нарізане кубиками	4,2 в 1 склянці
Мигдаль	3,6 у ½ склянки
Яблуко (зі шкіркою)	3,5 в 1 яблуку середнього розміру
Квасоля стручкова зелена	3,4 в 1 склянці
Кабачок варений, нарізаний кубиками	3,4 в 1 склянці
Полуниця	3,0 в 1 склянці
Капуста варена	2,9 в 1 склянці
Солодка картопля запечена	2,7 в 1 штуці
Виноград	2,6 у 10 г
Апельсини	2,6 в 1 середньому апельсині
Банан	2,5 в 1 банані
Рис коричневий варений	2,4 в 1 склянці
Картопля варена (зі шкіркою)	2,3 в 1 штуці
Ананас, нарізаний кубиками	2,2 в 1 склянці
Родзинки	2,2 у 50 г
Персик (зі шкіркою)	2,1 в 1 персику
Цвітна капуста	2,1 в 1 склянці

У пацієнтів із хронічним ідіопатичним закрепом помірна фізична активність 30-60 хвилин на день покращує консистенцію випорожнень.

У пацієнтів із закрепом, спричиненим ліками, слід розглянути можливість заміни препарату на інший, який менш імовірно зумовлює закреп.

Якщо загальні заходи не досить ефективні в усуненні всіх симптомів закрепу, рекомендується призначити **проносні засоби (рівень переконливості рекомендації – А, рівень достовірності доказів – 1).**

Як препарати першої лінії при лікуванні закрепів рекомендують лактулозу, лактитол і макрогол (поліетиленгліколь – ПЕГ), які сприяють розм'якшенню вмісту кишківника та збільшенню його обсягу.

На особливу увагу заслуговує лактулоза як засіб із подвійним впливом – на нормалізацію мікрофлори кишківника та відновлення регулярних випорожнень завдяки м'якому очищенню кишківника.

Фізіологічні ефекти лактулози в лікуванні закрепів

На користь даного препарату в лікуванні закрепів слугує:

- вчасне видалення залишків їжі. Вчасно не видалені залишки їжі можуть бути субстратом для патогенних мікроорганізмів;

- проявляє пребіотичні властивості – слугує джерелом для харчування власних бактерій кишківника. Тоді як використання стимулювальних проносних і очисних клізм призводить до зниження біфідо- та лактобактерій;
- сприяє нормалізації фізіологічного процесу дефекації. Завдяки корекції мікробного складу в пацієнтів із закрепами забезпечує відновлення часу кишкового транзиту та підтримку стану ремісії.

Лактулоза (4-О-β-D-галактопіранозил-D-фруктофураноза) є неперетравлюваним, неабсорбованим, напівсинтетичним дисахаридом, що містить фруктозу та галактозу. Лактулоза не трапляється в природі, але утворюється з лактози при нагріванні молока в процесі хімічної ізомеризації (рис. 2). Це білий порошок без запаху із солодким смаком. Її унікальністю є те, що в ШКТ людини відсутній фермент для гідролізу лактулози, тому за перорального введення вона досягає товстої кишки в практично незміненому вигляді. До крові надходить лише невелика кількість лактулози (виведення із сечею становить ≤3% дози).

Лактулоза – осмотичне проносне, сприяє стимуляції дефекації, розм'якшенню випорожнень і прискоренню кишкового транзиту (рис. 3).

- Після перорального прийому лактулоза досягає товстої кишки практично неушкодженою.

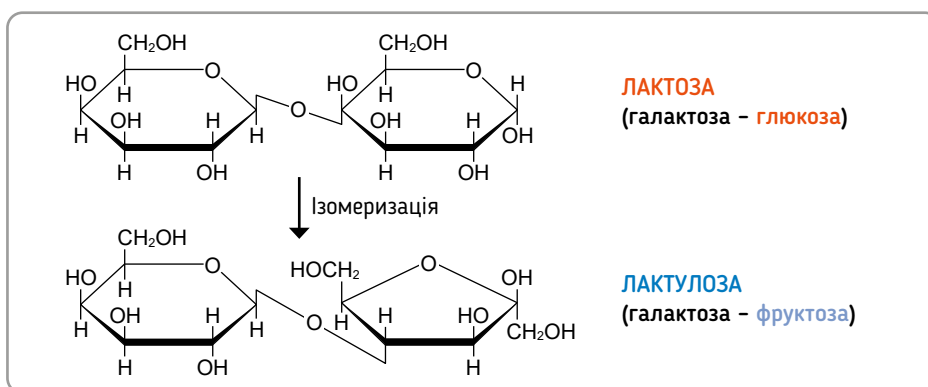


Рис. 2. Хімічна будова лактози та лактулози

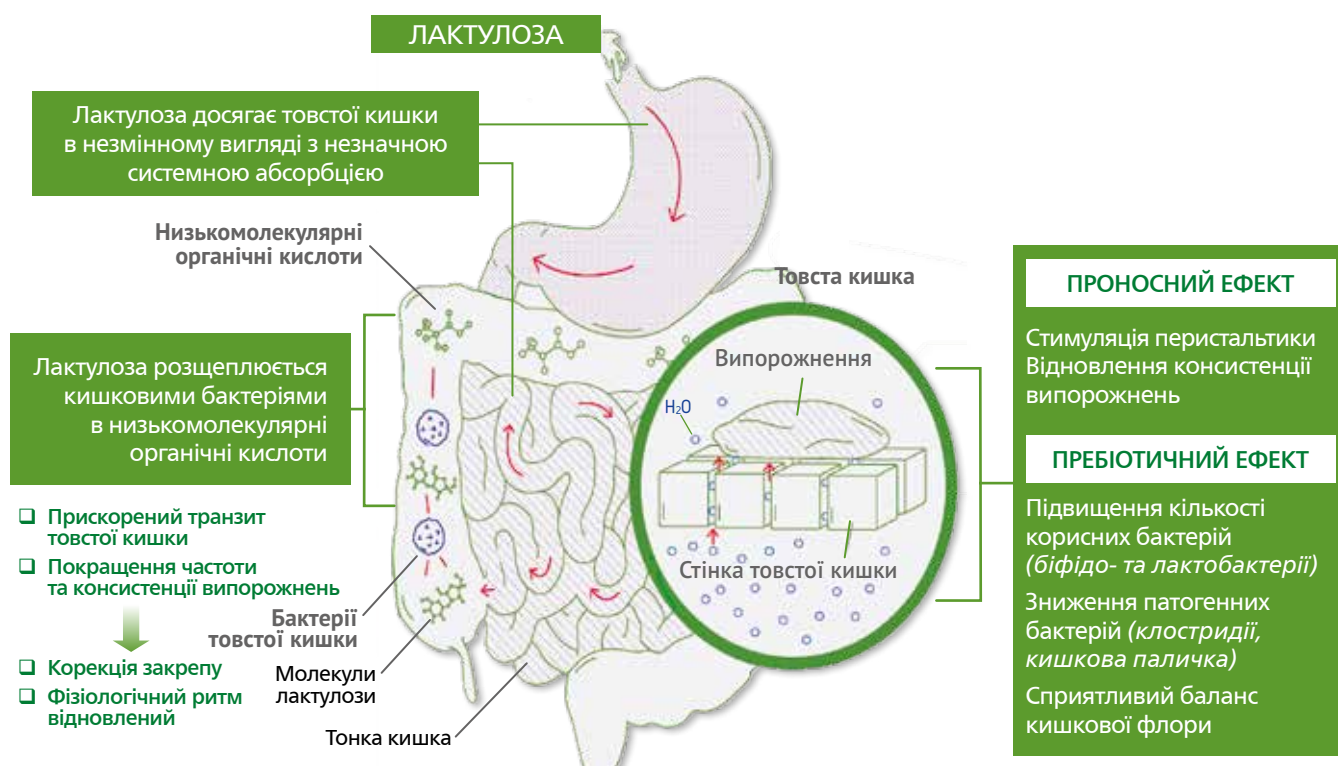


Рис. 3. Механізм дії лактулози

- Вибірково метаболізується цукролітичними бактеріями [2, 3]. Змінює мікробний баланс і біохімічний склад умісту сліпої кишки, сприяючи зростанню видів бактерій, що належать до біфідо- та лактобактерій, знижуючи кількість клостридій, бактероїдів [2].
- Метаболізм бактерій забезпечує підвищене вироблення низькомолекулярних органічних кислот, як-от оцтова, мурашина, молочна та жирні кислоти з коротким ланцюгом [2-4].
- Підкислення середовища товстої кишки та подальше зниження рівня pH зумовлюють переміщення води з крові в просвіт товстої кишки (осмотичний ефект).
- Знижений рівень pH і збільшений приплив води стимулюють перистальтику товстої кишки, пом'якшують випорожнення та скорочують час транзиту товстою кишкою [1, 4].
- Ефекти: покращується консистенція випорожнень, усуваються закрепи та відновлюється фізіологічний ритм товстої кишки.
- Знижується концентрація аміаку та покращується всмоктування корисних вітамінів і мінералів. Лікарський засіб Дуфалак® є оригінальним препаратом лактулози та був першим препаратом лактулози, який з'явився на ринку України. Дуфалак® покращує природний баланс кишкової флори з потенційним покращенням функції кишківника:
 - як пребіотик допомагає створювати та підтримувати здорове всмоктування в кишківнику мінералів, як-от кальцій і магній;
 - у разі закрепів сприяє регулюванню фізіологічного ритму товстої кишки;
 - його пребіотичні ефекти не лише забезпечують полегшення закрепів, але й сприятливо позначаються на самопочутті пацієнта;

- у дослідженнях було показано значне збільшення кількості біфідобактерій через 4 тижні в групі лактулози (n=33) порівняно з групою ПЕГ (n=32) між днями 1 і 28 ($p<0,02$);
- значне зниження патогенних бактерій через 4 тижні за прийому лактулози порівняно з лактитолом або плацебо;
- рівень патогенних бактерій (бактероїдів, клостридій, коліформ і еубактерій) значно знизився: на 4,1; 2,3; 1,8 та 3,0 логарифмічної одиниці за прийому лактулози порівняно з 1,5; 1,2; 1 та 1,9 логарифмічної одиниці за прийому лактитолу ($p<0,01$) [1].

Пребіотичний ефект лактулози може сприяти поліпшенню роботи кишківника згідно з Керівними принципами Азійської асоціації нейрогастроентерології та моторики (ANMA, 2013).

Дуфалак® має дозозалежний ефект: залежно від застосованої дози лактулоза може діяти як пребіотик, проносний або дезінтоксикаційний засіб (рис. 4) [1]. Кожен із цих ефектів виникає завдяки таким діям лактулози на кишківник, як зміна кишкової мікрофлори й утворення сприятливих метаболітів [2]. Отже, добова доза лактулози варіює залежно від типу та тяжкості стану, за якого вона використовуватиметься [1]. Наприклад, доза, потрібна для лікування печінкової енцефалопатії, набагато вища, ніж для лікування закрепів.

Перевагами препарату Дуфалак® у лікуванні закрепів є те, що він:

- не призводить до звикання [4] й дозволений для тривалого прийому [2, 4], що також важливо для людей із ХЗ та хронічним гемороєм;
- дозволений вагітним і в післяпологовий період, коли ця проблема може з'являтися або загострюватися [2];

- дозволений дітям від народження, вагітним і жінкам, які годують [1];
- може бути призначений пацієнтам із цукровим діабетом. Дослідження за участю здорових добровольців підтвердило, що рівень глюкози в крові не змінився після перорального прийому лактулози в дозах 10 і 20 г на добу. Це свідчить про те, що лактулозу також можна безпечно застосовувати в осіб із порушенням толерантності до глюкози. В інших дослідженнях навіть рівень глікемії був нижче на тлі прийому препарату Дуфалак® порівняно з групою, яка його не приймала;
- дає змогу відмовитися від стимулювальних проносних засобів.

При застосуванні препарату Дуфалак® важливим є правильне дозування. **Спосіб застосування та дози при закрепах або для розм'якшення випорожнень із медичною метою:**

- початкова доза для дорослої людини становить 45 мл. У такій дозі потрібно приймати Дуфалак® до настання та закріплення клінічного ефекту, після чого доза може бути зменшена до 15-30 мл на добу;
 - діти віком 7-14 років: початкова доза – 15 мл на добу, підтримувальна доза – 10-15 мл на добу;
 - діти віком 1-6 років: початкова доза – 5-10 мл на добу, підтримувальна доза – 5-10 мл на добу.
 - діти віком до 1 року: початкова доза – до 5 мл на добу, підтримувальна доза – до 5 мл на добу.
- Крім того, важливою є тривалість лікування препаратом Дуфалак®, особливо при ХЗ. Рекомендована тривалість лікування становить від 30 днів.



Рисунок відтворено з Пранамі та співавт. (2017)

Рис. 4. Дозозалежність дії лактулози

Особливістю лікування лактулозою є ймовірність виникнення метеоризму, який зазвичай зникає через кілька днів. Причиною можливого виникнення метеоризму є зростання корисних біфідо- та лактобактерій у кишківнику. Щоби зменшити ризик появи метеоризму, можна поділити добову дозу на два прийоми, розбавити сироп, запивати препарат достатньою кількістю води, зменшити добову дозу та після усунення метеоризму знову повернутися до рекомендованої.

Рекомендується під час терапії препаратами лактулози вживати достатню кількість рідини протягом доби (1,5-2 л, що відповідає 6-8 склянкам).

Важливо пам'ятати про правильність зберігання: Дуфалак® потрібно зберігати за температури не вище 25 °C та не заморожувати.

Отже, виявлення й лікування закрепів залишаються актуальними питаннями сучасної медицини та потребують усебічної уваги медичної спільноти. Також є нагальною потреба підвищення обізнаності населення щодо поняття закрепу, методів його профілактики, корекції шляхом зміни стилю харчування, достатньої гідратації, регулярної фізичної активності та вчасного звернення по медичну допомогу.



Література

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150 (61): 1393-1407.
2. Toshifumi Ohkusa. Gut microbiota and chronic constipation: a review and update. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019; 6: 19.
3. Bharucha A. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144 (1): 218-38.
4. Schuster B.G., et al. Constipation in older adults: stepwise approach to keep things moving. *Can. Fam. Physician*. 2015 Feb; 61 (2): 152-158.
5. American Gastroenterological Association, Kim Y.I. AGA technical review: impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology*. 2000; 118: 1235.
6. Parvez S. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J. Appl. Microbiol.* 2006 Jun; 100 (6): 1171-85.
7. Pranami D., et al. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther. Perspect.* 2017; 33: 228-33.
8. Schuster-Wolff-Bühning R., et al. Production and physiological action of the disaccharide lactulose. *Int. Dairy J.* 2010; 20: 731-41.
9. Black C.J., Ford A.C. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *MJA*. 2018 July 16; 209 (2).
10. Pimentel M., Lin H.C. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290: G1089-G1095.
11. Bouhnik Y., Neut C., Raskine L., et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Apr 15; 19 (8): 889-99.
12. WGO Practice Guideline: Diet and the Gut. 2018.
13. Aziz I., Whitehead W.E., Palsson O.S., Törnblom H., Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 14 (1): 39-46. doi: 10.1080/17474124.2020.1708718.

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ШЛУНКОВИХ АНТИСЕКРЕТОРНИХ ПРЕПАРАТІВ У ДІТЕЙ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ: ОПОВІДАЛЬНИЙ ОГЛЯД

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) є дуже поширеним у дитячій популяції, особливо в немовлят віком до 3 місяців, яким притаманні щоденні епізоди зригування [1]. Зазвичай ГЕР минає спонтанно в 95% немовлят у віці 12-14 місяців [2] і спричиняє неінтенсивні симптоми або взагалі не провокує їх (функціональний ГЕР), але в деяких дітей може розвинути симптоматична гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [3]. Маніфестація ГЕРХ у дітей відрізняється від такої в дорослих і значно варіює залежно від вікової групи, що ускладнює діагностику та лікування цієї хвороби. Найпоширенішими симптомами в дітей першого року життя є зригування, блювання, відмова від їжі, кашель і дратівливість. У дітей раннього віку (1-6 років) спостерігаються відрижка, абдомінальний біль, відмова від їжі, тоді як у дітей віком понад 6 років домінують зригування або блювання, кашель, епігастральний біль, печія [4].

Фармакологічне лікування не варто призначати немовлятам із функціональним ГЕР. Отже, належна диференційна діагностика між ГЕР і ГЕРХ, що ґрунтується на надмірній частоті або тривалості рефлюксів, має вирішальне значення в уникненні надмірного застосування антисекреторних препаратів (АСП).

Протягом останніх 20 років рекомендації щодо лікування ГЕР і ГЕРХ у немовлят змінилися. У 2001 р. АСП запропоновано як спосіб лікування та полегшення симптомів, загоєння слизової оболонки за наявності ГЕРХ [5]. У 2009 р. Північноамериканське (North American Societies of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) і Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Societies of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) опублікували клінічну практичну настанову з діагностики й лікування рефлюксу в дітей і підтвердили

цей підхід [6]. Зовсім нещодавно представлено оновлення цих рекомендацій, яке зроблено на підставі систематичного огляду медичної літератури та думок експертів й опубліковано після проведення 3-денної консенсусної наради. Підхід, який нині слід застосовувати в повсякденній практиці, відрізняється від такого в попередній настанові (2009) в деяких моментах:

- зосередження на зменшенні використання АСП, коли це можливо, з коротким емпіричним 4-8-тижневим використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП) або антагоністів гістамінових рецепторів 2 типу (АН2Р);
- додавання двох алгоритмів лікування типових симптомів: один – для немовлят до 1 року життя, другий – для дітей старшого віку та підлітків;
- поява рекомендації щодо 2-4-тижневого випробування гідролізованої білкової суміші перед призначенням АСП немовлятам [7].

Окрім того, починаючи з 2010 р. з'явилися докази низької ефективності ІПП, потім почали накопичуватися дані щодо їхніх потенційних побічних дій [8-10]. Тому опубліковано різні клінічні настанови й рекомендації з діагностики та лікування GER/ГЕРХ: більшість із них не радять медикаментозне лікування GER, тоді як рекомендації щодо ведення хворих на ГЕРХ не завжди чіткі, а часто навіть суперечливі. Деякі настанови пропонують лікування АН2Р або ІПП [11], інші рекомендують застосовувати ці препарати в межах клінічних досліджень [12], а треті не рекомендують їх використання в немовлят через обмежену ефективність і потенційні ризики [13].

Доступні варіанти лікування ще зазнали значних змін у квітні 2020 р., коли Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) рекомендувало призупинити в країнах ЄС продаж усіх лікарських засобів, що містять ранітидин, через ризик канцерогенності [14]. Така обмежена доступність ефективних і безпечних АСП ускладнює розроблення доказових і зведених рекомендацій із лікування ГЕРХ у дітей.

МЕТОДИ

Пошук літературних джерел здійснювали за допомогою баз даних MEDLINE, PubMed, Embase. Розглядали лише статті, опубліковані англійською мовою, з використанням таких ключових слів: шлункові АСП, АН2Р, ІПП, ранітидин, ГЕРХ, немовля, дитина. Знайдені дослідження оцінювали, аналізуючи їхні назви й анотації, щоб відібрати релевантні для огляду. У підсумку в огляд включено 33 оригінальні дослідження, 25 оглядових статей і декілька інших релевантних публікацій.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПРИ ГЕРХ У ДІТЕЙ

Лікування ГЕРХ спрямоване на полегшення симптомів і запобігання ускладненням. Для лікування легких симптомів застосовується консервативний підхід, який передбачає корекцію позиції тіла та дієти. У разі складних проблем часто потрібне лікування АСП [7, 12], тоді як хірургічне втручання необхідне у випадках, резистентних до фармакотерапії.

Існують різні підходи до фармакотерапії ГЕРХ у дітей (табл.). АН2Р пригнічують секрецію шлункової кислоти шляхом блокування H_2 -рецепторів на парієтальних клітинах шлунка та застосовуються в дітей старшого віку й підлітків, незважаючи на те що вони менш ефективні, ніж ІПП, у нівелюванні симптомів і загоєнні езофагіту [15, 16].

Основним недоліком АН2Р є виникнення тахіфілаксії, що серйозно обмежує їх довготривале використання [17]. При застосуванні АН2Р у невідповідно високих дозах вони здатні спричинити в деяких немовлят головний біль, дратівливість, сонливість [18]. Окрім того, прийом цих препаратів (особливо циметидину) асоційований із високим ризиком ураження печінки [19], гінекомастії [20].

Традиційно в більшості країн використовують такі АН2Р, як циметидин, ранітидин, фамотидин і нізатидин; останні два препарати дозволені для використання в педіатричній популяції в США, але не в Європі. Із 2019 р. Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) виявило збільшення рівня N-нітрозодиметиламіну (NDMA), яке значно перевищувало допустиму межу споживання, в багатьох партіях ліків, включаючи ранітидин. Це призвело до масового відкликання декількох препаратів і занепокоєння серед пацієнтів і лікарів, зважаючи на те що NDMA класифікують як імовірно канцерогенну речовину для людини. NDMA може утворюватися в результаті розпаду самого ранітидину, особливо після закінчення терміну придатності, хоча він також може утворюватися в організмі при застосуванні препарату. Як попередження у квітні 2020 р. і FDA, й EMA звернулися до фірм-виробників із проханням вилучити з продажу всі рецептурні та безрецептурні ранітидиновмісні препарати [21, 22], оскільки концентрації NDMA можуть зростати з часом, якщо ліки зберігаються за кімнатної температури, досягаючи таким чином небезпечних концентрацій [14].

ІПП блокують активність Na^+/K^+ -АТФази, яка є фінальним етапом секреції соляної кислоти парієтальними клітинами, їх використання в педіатричній популяції значно зросло протягом останнього десятиріччя [23]. Зокрема, ІПП виявилися найефективнішими препаратами в дітей віком понад 1 рік, але їхню ефективність у лікуванні GER у новонароджених і немовлят чітко не доведено, оскільки більшість доступних досліджень були відкритими та неконтрольованими [24].

Тому пацієнтам цієї вікової групи ІПП варто призначати тоді, коли існують докази патологічного впливу повторюваних кислотних рефлюксів та/або езофагіту [25]. ІПП не індукують тахіфілаксію та придатніші для довготривалої терапії [26]. У Північній Америці ІПП, дозволеними для застосування в дітей від 1 року, є омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол і рабепразол. У Європі єдиним препаратом, дозволеним для застосування в дітей віком понад 1 рік, є омепразол, тоді як езомепразол і пантопразол дозволені для призначення дітям від 12 років. Разом зі збільшенням кількості призначень ІПП немовлятам і дітям зростає

занепокоєння щодо їхньої безпеки [24]. В огляді Cohen і співавт. [27] підкреслюється, що в 34% дітей, які отримували ІПП, розвиваються побічні ефекти, включаючи головний біль, нудоту, діарею та запор. Окрім того, тривале застосування ІПП асоційоване з виникненням гастроінтестинальних і респіраторних інфекцій, харчової алергії, дефіцитом вітамінів групи В, гіпомагніємією та зростанням ризику хронічного захворювання нирок [28].

Антациди являють собою групу лікарських засобів, які можна використовувати для нейтралізації шлункової кислотності в стравоході або шлунку, зменшення печії та загоєння езофагіту [17]. Існує невелика кількість доказів доцільності застосування цих препаратів у педіатричній популяції [29]. Безпека й ефективність антацидів, як-от альгінати, сукральфат, сполуки алюмінію, недостатньо досліджені в педіатрії [17]. Застосування цього класу препаратів може призвести до побічних ефектів, включаючи підвищення сироваткових концентрацій магнію, кальцію й алюмінію [30].

Доведено, що в дітей альгінати значно зменшують кількість епізодів рефлюксу та зменшують симптоматику [31, 32]. У 2018 р. опубліковано клінічну практичну настанову щодо ГЕР у дітей, у якій NASPGHAN та ESPGHAN зазначають, що прийом альгінатів може дещо зменшити такі ознаки ГЕР, як регургітація, блювання, хоча неясно, чи призводить застосування цих лікарських засобів у немовлят із ГЕР до виникнення побічних ефектів [7].

У педіатрії прокінетичні засоби використовуються протягом багатьох років як препарати першого вибору для лікування симптомів рефлюксу. Нещодавні дослідження встановили, що баклофен знижує ймовірність рефлюксу та покращує спорожнення шлунка в дорослих, але педіатричних досліджень із цього приводу немає. Крім того, повідомлялося про велику кількість побічних ефектів, пов'язаних із прийомом баклофену, тому його зазвичай не рекомендують. Цизаприд ефективно посилює перистальтику та сприяє спорожненню шлунка [7], але у 2000 р. він видалений із ринку в більшості країн через його серцеву токсичність. Прийом інших прокінетичних засобів, як-от домперидон і метоклопрамід, пов'язаний із невеликою кількістю побічних ефектів, але вони використовуються нині дещо рідше, їх не варто призначати як перший етап лікування. У 2014 р. ЕМА заявило, що метоклопрамід протипоказаний дітям віком до 1 року, його слід застосовувати як засіб другої лінії терапії лише при нудоті та блюванні, які виникають після оперативного втручання або хіміотерапії; отже, застосування метоклопраміду при ГЕРХ є недоцільним. Стосовно домперидону: його ректальні форми протипоказані дітям із масою тіла <35 кг, а єдиними дозволеними показаннями є нудота та блювання.

Нарешті, немає жодних наукових доказів доцільності призначення еритроміцину та бетанехолу з метою лікування ГЕР і ГЕРХ [7]. Літературних даних щодо їх застосування в педіатричній популяції

ТАБЛИЦЯ. Різноманітні фармакологічні засоби для лікування ГЕРХ у дітей

Препарат	Можливість застосування в дітей	Рекомендації	Дозування
АНЗР			
Циметидин	Так (США)	Новонароджені, немовлята	20-40 мг/кг/добу
Ранітидин	Так (США, ЄС)	Призупинений (2020)	5-10 мг/кг/добу
Фамотидин	Так (США)	Новонароджені, немовлята (недостатньо доказів)	1 мг/кг/добу
Нізатидин	Так (США)	Від 6 місяців	6-10 мг/кг/добу
ІПП			
Омепразол	Так (США, ЄС)	Від 1 року	0,5-3,5 мг/кг/добу
Езомепразол	Так (США, ЄС)	Від 1 року	1-11 років: 10-20 мг/добу; ≥12 років: 20-40 мг/добу
Лансопризол	Так (США)	Від 3 місяців (недостатньо доказів)	Немовлята: 1-2 мг/кг/добу; діти: 0,7-3 мг/кг/добу
Пантопризол	Так (США, ЄС)	Від 12 років (ЄС); від 5 років (США)	≥5 років: 20 мг/добу
Антациди			
Магнію альгінат	Так (США, ЄС)	0-12 років	Варіює від препарату та маси тіла
Натрію альгінат	Так (США, ЄС)	Від 12 років	
Сукральфат	Так (США)	Від 14 років	40-80 мг/кг/добу
Прокінетики			
Баклофен	Ні	Ні	<2 роки: 10-20 мг/добу; 2-7 років: 20-30 мг/добу; ≥8 років: 30-40 мг/добу
Цизаприд	Ні	Відкликаний (2000)	0,2-0,3 мг/кг
Метоклопрамід	Так (ЄС)	Від 16 років	0,1-0,2 мг/кг
Домперидон	Так (ЄС)	Від 12 років	0,3 мг/кг

недостатньо, відсутні надійні докази на користь застосування прокінетиків у дітей із GERX [6, 7, 33].

СХЕМИ ПРИЗНАЧЕННЯ АСП

Різні дослідження надають інформацію щодо схем призначення АСП, які застосовуються при GER і GERX у дітей, протягом останніх декількох років.

У ретроспективному дослідженні аналізували вибірку дітей, які перебували в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії в 43 педіатричних лікарнях у США, шляхом отримання інформації з бази даних RHIS за період із січня 2006 р. по березень 2013 р. У сформованій когорті немовлят (n=122 002) 28 989 (23,8%) пацієнтів отримували АН2Р або ІПП. Надзвичайно недоношені та доношені діти з GERX або вродженими вадами серця найчастіше отримували АСП: медіана постнатального віку для першого призначення ліків становила 10 днів, середня тривалість фармакотерапії – 15 дб. Немовлята, які отримували лікування, здебільшого народилися доношеними (≥ 37 тижнів гестації) або глибоко недоношеними (35-36 тижнів гестації). Протягом періоду дослідження спостерігали таку тенденцію до застосування АН2Р/ІПП: призначення АН2Р зменшилося на 23,1% у 2006 р. до 12,9% у 2013 р., тоді як використання ІПП зросло з 2006 по 2010 р. (із піком у 12,2%), а потім знизилося до 7,9% у 2013 р. [34].

В іншому ретроспективному дослідженні проаналізовано призначення ІПП й АН2Р новонародженим і немовлятам у США протягом 2003-2008 рр. на підставі інформації, отриманої з баз даних Premier Perspective Inpatient Hospital Database (в якій зберігаються дані майже з 500 лікарень) і PharMetrics Patient-Centric Database (амбулаторні хворі). Хоча протягом періоду дослідження FDA не схвалило використання жодного ІПП у дітей до 1 року, ІПП часто призначали поза показаннями новонародженим, немовлятам в умовах стаціонару й дещо рідше амбулаторним пацієнтам. Протягом 5-річного періоду кількість стаціонарних хворих, які отримували ІПП, збільшилася, тоді як відсоток пацієнтів, які приймали АН2Р, зменшився. Що стосується амбулаторних пацієнтів, то серед новонароджених і дітей раннього віку зі встановленим діагнозом GERX 8,2% хворих отримували ІПП. Найпоширенішим ІПП, що застосовувався як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, був лансопразол [23].

У Європі підходи до лікування GERX у дітей досліджувалися шляхом аналізу структурованих анкет, які заповнювали 567 європейських педіатрів з 11 країн (Португалія, Іспанія, Бельгія, Нідерланди, Німеччина, Італія, Словенія, Сербія, Македонія,

Греція, Литва). Лише 1,8% педіатрів вели пацієнтів відповідно до чинних рекомендацій, тоді як 45,8% лікарів діагностували GERX на основі клінічних симптомів, без проведення специфічних тестів, незважаючи на вік дитини. Крім того, 67% педіатрів вважали ІПП основним засобом для лікування GERX, 36,2% із них лікували неускладнену рецидивну регургітацію цими препаратами в немовлят віком менш як 1 рік, а 16,6% вважали, що АН2Р перевершують ІПП. Не було виявлено суттєвої різниці в дотриманні рекомендацій серед педіатрів із різних країн, що взяли участь у дослідженні [38].

ДАНІ ЩОДО ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АСП

Небагато відомо щодо ефективності та безпеки АСП у дітей. Педіатричні дослідження, в яких порівнюють ефективність і безпеку різних препаратів для лікування GERX, характеризуються невеликим розміром вибірки, відсутністю контролю та ненадійними кінцевими точками.

Стосовно ефективності: дослідження, проведені в неонатальній популяції, не продемонстрували покращення клінічних симптомів GERX після призначення АСП [42-44], оскільки ці симптоми мали тенденцію до самостійного зникнення з часом [45]. Тому в настановах застерігають від використання АСП у новонароджених [6, 46], а Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics, AAP) визначає ці препарати як необов'язкові засоби для лікування неонатальної популяції [47].

Систематичний огляд, заснований на даних 23 рандомізованих контрольованих досліджень (1598 пацієнтів, розподілених на 3 групи: діти від 1 року, немовлята до 1 року, діти всіх вікових груп), оцінював найважливіші класи препаратів, що використовуються для лікування GERX у дітей. Результати дослідження показали, що ІПП ефективні в нівелюванні типових проявів GERX, а АН2Р (переважно ранітидин) можуть бути підхожою альтернативою; не отримано доказів здатності ІПП й АН2Р зменшувати в немовлят такі неспецифічні симптоми, як плач, блювання, дратівливість, зригування за відсутності доведеного рефлюкс-езофагіту або ускладнень [48]. Ці слабкі докази ефективності АСП у дітей віком до 1 року підкреслюють й інші автори [8, 49, 50].

Стосовно безпеки АСП: не завжди зрозуміло, яка несприятлива подія дійсно пов'язана з прийомом медикаментів, а яка – із самим захворюванням. У пацієнтів із GERX важко визначити, чи пов'язаний епізод блювання / абдомінальний біль із прийомом ліків або GERX [27].

Деякі дослідження припускають, що застосування АСП для лікування ГЕРХ може погіршити безпеку [51] та збільшити ризик респіраторних і гастроінтестинальних інфекцій [3, 28]. Зокрема, в дітей з ослабленою імунною системою супресія соляної кислоти пов'язана з підвищенням частоти нозокоміальної кандидемії [52].

В амбулаторних картках 16 077 дітей із Великої Британії, отриманих із бази даних THIN, які потім були розподілені на три когорти залежно від фармакотерапії (езомепразол, інші ІПП або АН2Р), не виявлено жодних наслідків із погляду безпеки в групі езомепразолу. Частота виникнення небажаних ефектів була вищою в групі АН2Р порівняно з ІПП (193 проти 92 подій). У всіх дітей найпоширенішими побічними діями були гастроентерит (34,4%), судоми/напади (27%) та пневмонія (18,6%) [41].

У ретроспективному обсерваційному післяреєстраційному дослідженні порівнювали безпеку ІПП у дітей, які приймали езомепразол, інші ІПП або АН2Р. У когорті з 23 470 дітей 2820 маленьких пацієнтів отримували езомепразол, 13 818 – інші ІПП, 6832 дитини – АН2Р. Загалом 504 пацієнти (2%) госпіталізовані у зв'язку з виникненням небажаних явищ (n=762), включаючи гастроентерит, судоми/напади, пневмонію, гострий інтерстиційний нефрит, затримку росту, ангіоневротичний набряк і тромбоцитопенію. Вірогідні відмінності між когортами зафіксовано лише стосовно затримки розвитку [53].

ВИСНОВКИ

Лікування ГЕР у немовлят має спочатку включати нефармакологічний підхід, заснований на комбінації зміни вигодовування та позиційної терапії. Зміна вигодовування не пов'язана з ризиком або витратами, тому її слід розглядати до того, як буде прийнято рішення про застосування більш дорогих або ризикованих утручань.

Якщо наявні ознаки та симптоми ГЕРХ у дітей старшого віку або підлітків, педіатр може розпочати діагностичне застосування ІПП протягом 4-8 тижнів і спостерігати за відповіддю пацієнта. Немає

доказів на користь емпіричної терапії ІПП у немовлят із метою діагностики ГЕРХ. На думку експертів, ІПП або АН2Р не слід застосовувати в дітей із позастравохідними симптомами (зазвичай респіраторними) за винятком випадків типових симптомів ГЕРХ та/або за наявності результатів діагностичних тестів, що підтверджують ГЕРХ [7].

АН2Р діють швидше, ніж ІПП, тому вони можуть бути кращим варіантом у разі раптової епізодичної печії або кислотного рефлюксу. Однак існують докази низької якості на підтримку ефективності та безпеки АН2Р у дітей, тому ці препарати варто призначати обережно та виключно за підтвердженої кислотозалежної ГЕРХ [64]. Нарешті, призупинення ЕМА реєстрації ранітидину через підозру в канцерогенності ще більше ускладнило терапію ГЕРХ у немовлят.

ІПП виявилися найефективнішими препаратами в дітей від 1 року, тоді як їхня ефективність у лікуванні ГЕРХ у новонароджених/немовлят чітко не доведена. Ці АСП не зумовлюють феномену тахіфілаксії, забезпечують стійкіше пригнічення синтезу соляної кислоти, мають простіший режим дозування, можуть бути застосовані протягом тривалого часу, але демонструють вищу частоту побічних ефектів порівняно з ранітидином. У більшості випадків побічні ефекти пов'язані зі змінами шлункового рН, що призводить до респіраторних і шлунково-кишкових інфекцій, особливо в дітей з ослабленою імунною системою. Нарешті, залишаються сумніви щодо довгострокових ефектів ІПП, а також профілю безпеки цих препаратів за тривалого застосування.

Ґрунтуючись на наведених літературних даних, можна зробити висновок, що існує переконлива причина для обмеження емпіричного застосування кислотосупресивної терапії в дітей [65]. Належна диференційна діагностика між ГЕР і ГЕРХ дуже важлива з цього погляду.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на розроблення нових АСП із доведеною ефективністю та добрим профілем безпеки для лікування ГЕРХ у дітей, особливо новонароджених і немовлят.



Література

Cuzzolin L., et al. Clinical use of gastric antisecretory drugs in pediatric patients with gastroesophageal reflux disease: a narrative review. *Transl. Pediatr.* 2023; 12 (2): 260-270. doi: 10.21037/tp-22-401.

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

СТВОРЮЄМО
ЕКСКЛЮЗИВНІ
ПРОЄКТИ

НАМ КОМФОРТНО
ПРАЦЮВАТИ З ЛІДЕРАМИ

ДОПОМАГАЄМО У ПРОСУВАННІ
ФАРМПРОДУКЦІЇ ТА ПРОМОМАТЕРІАЛІВ



ПРАЦЮЄМО
НАД ІДЕЯМИ ЗІ СМАКОМ

МИ ЗАВЖДИ
ЗА ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД

ПАМ'ЯТАЄМО ПРО КРЕАТИВНІСТЬ
ТА ТВОРЧІ Й ЦІКАВІ ІДЕЇ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

**МИ РОБИМО
СКЛАДНЕ ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!**

Дуспаталін® – контроль над спазмом і болем протягом 24 годин^{*,1,2}



- ✓ Діє на спазм та біль та зберігає нормальний тонус гладко-м'язових клітин^{1,**}
- ✓ Оригінальний препарат мебеверину
- ✓ Селективна дія проти спазму та болю^{1,***}

* Згідно з інструкцією до медичного застосування, при прийомі Дуспаталін® капсули пролонгованої дії 200 мг по 1 капсулі 2 рази на день

** Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника

*** Міотропний спазмолітик з прямою дією на гладку мускулатуру шлунково-кишкового тракту

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін®

2. Toporkov A.C. Effectivnost' selectivnyh miotropnyh spazmolitikov dlya kupirovaniia abdominalnoy boli. RMZh. 2011; 28:1752

Коротка інформація про лікарський засіб ДУСПАТАЛІН®, капсули пролонгованої дії, тверді, по 200 мг

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: №UA / 8813/02/01, дійсне безстроково.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії, тверді.

Склад. 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду 200 мг.

Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни.

Код АТС: A03A A04.

Показання. Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування абдомінального болю і спазмів, розладів кишечника і відчуття дискомфорту в області кишечника при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Капсули запивати достатньою кількістю води (не менше 100 мл). Не рекомендується розжовувати в зв'язку з тим, що покриття капсули призначене для забезпечення механізму пролонгованого вивільнення. Дорослим і дітям від 10 років приймати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці і ввечері). Тривалість застосування не обмежена.

Побічні реакції. Повідомлялося про наступні побічні реакції, які виникали спонтанно протягом постмаркетингового застосування. Частоту за наявними даними точно визначити неможливо. Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висип. Гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Передозування. При передозуванні теоретично може спостерігатися збудження центральної нервової системи. У випадках передозування мебеверину симптоми були відсутні або вони були легкими і швидко зникали. Симптоми передозування, що спостерігалися, були неврологічного або кардіоваскулярного походження. Специфічний антидот не відомий. Рекомендовано симптоматичне лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Дуспаталін® не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Проводилися дослідження взаємодії з алкоголем. Дослідження in vitro та in vivo на тваринах продемонстрували відсутність будь-якої взаємодії препарату Дуспаталін® і етанолу.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуспаталін® від 05.06.2018 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ ПОШИРЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.