

- Зв'язок між хворобою Альцгеймера та захворюваннями травного тракту
- Внутрішньопухлинна мікробіота: значення у виникненні та лікуванні раку
- Роль дієти в профілактиці та лікуванні хвороби Крона й виразкового коліту



ГЕПТРАЛ® —
РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА
ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ
ВЖЕ НА 7й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ*1,2



ПРЕПАРАТ РОКУ
в конкурсі "Панацея"***



відновлює структуру та функції печінки²⁻⁵



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}



усуває гепатогенну втому** і покращує самопочуття^{2,4,6,7}

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № ІІА/6993/01/02 дійсне безстроково; № ІІА/6993/02/02 дійсне безстроково.

[illegible][illegible]

Gastroenterol 1990; 99:211-215. 3. Nouredin M, Mazen S, Sander-Struckmeier, Surtje M, Mosto, J. (2020). Early treatment efficacy of 5-aminosalicylic acid in patients with inflammatory cholestasis: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology* 12, 46-63. 10.4254/wjg.v12.i2.46. 4. "Рольная этиология" и аденомиоз / Н. Б. Губерский, П. В. Савельев, А. В. Савельев // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2019. № 1. С. 10-15. 5. Surrenti C, et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral 5-Aminosalicylic Acid (5ASMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drugs In Use 4 (Suppl 4)*, 30-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BQ0325869>. 6. Swain M, Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Wiley Online Library*. 2018. <https://doi.org/10.1111/hlv.13919>. 7. Инструкция для медицинского назначения лекарственного средства гептрал® (HEPTRAL®).

За дополнительную информацию обращайтесь к ТОВ «АБІС Фарма» 01010, м. Київ, вул. Київська Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел. +380 (0)44 498-69-69, e-mail: info@abispharma.com



ПРОГРАМА



Науковий симпозиум із міжнародною участю

XXVII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України

*«Шляхи підвищення ефективності та новітні технології
профілактики, діагностики та лікування захворювань органів
травлення та супутньої патології. Академія здорового харчування»*

3-5 квітня 2025 р., м. Київ

Premier Hotel Rus

вул. Госпітальна, 4

Формат офлайн/онлайн

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці Європи
та України

Наукові керівники:

член-кор. НАМН України, професор Н.В. Харченко,
професор І.М. Скрипник,
професор В.В. Харченко

Офіційний провайдер БПР № 2324

Сертифікат 10 балів БПР

РЕЄСТРАЦІЯ на сайті:

<https://www.gastroukr.org>

Телефон для довідок: 067-446-68-11, 067-209-69-07

Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

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 05.03.2025 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення.²

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фізиків охорони здоров'я.

МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Склад: 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 (однинці Європейської фармакопії), мінімальну аміполітичну 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 аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. 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 рекомендовано дозу є дозу 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** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 № 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

¹ Eurand Minibabs - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med. 2010;40(2):21-8. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України № 527 від 25.02.2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-02-2024-V1_press. Затв. 23.02.2024.

ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вєр 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» - м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

У номері:

GASTROREVIEW

5 Внутрішньопухлинна мікробіота: значення у виникненні та лікуванні раку

24 Урсодезоксихолева кислота: ключовий препарат у терапії первинного біліарного холангіту

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

12 Втома у хворих на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки: як корегувати?

38 Функціональне здуття та розтягнення живота: акцент на кишковій мікробіоті

ПРАКТИЧНА ДІЕТОЛОГІЯ

20 Роль дієти в профілактиці та лікуванні хвороби Крона й виразкового коліту

ДОСЛІДЖЕННЯ

30 Вплив медичного алгоритму на корекцію екзокринної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті, раку підшлункової залози та резекції підшлункової залози

РЕКОМЕНДАЦІЇ

35 Рекомендації Європейської організації з хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту щодо позакишкових проявів запальних хвороб кишківника. Частина 3

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

43 Зв'язок між хворобою Альцгеймера та захворюваннями травного тракту. Частина 1

ВНУТРІШНЬОПУХЛИННА МІКРОБІОТА: ЗНАЧЕННЯ У ВИНИКНЕННІ ТА ЛІКУВАННІ РАКУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок



Мікробіота людини містить близько 38 трильйонів мікроорганізмів, що приблизно дорівнює кількості людських клітин. Завдяки інноваційним технологіям було встановлено, що тканини й органи, які колись вважалися стерильними (легені, молочна залоза, печінка, підшлункова залоза, простата, нирки),

насправді містять мікробні спільноти. У зв'язку з виявленням мікроорганізмів у 33 основних типах злоякісних пухлин запропоновано концепцію внутрішньопухлинної мікробіоти (ВПМ), що є невід'ємною частиною мікрооточення пухлини. Мікроорганізми всередині пухлини здатні істотно змінювати біологію різних клітин, впливаючи на виникнення, розвиток і метастазування пухлин і протипухлинний імунітет. Основні повідомлення про важливі відкриття, пов'язані з ВПМ, ілюструє рисунок 1. Переклад огляду підсумовує характеристики й нові функції ВПМ у різних пухлинах травного тракту, вплив ВПМ на розвиток раку та протипухлинний імунітет і перспективи застосування ВПМ у прогнозуванні й терапії раку.

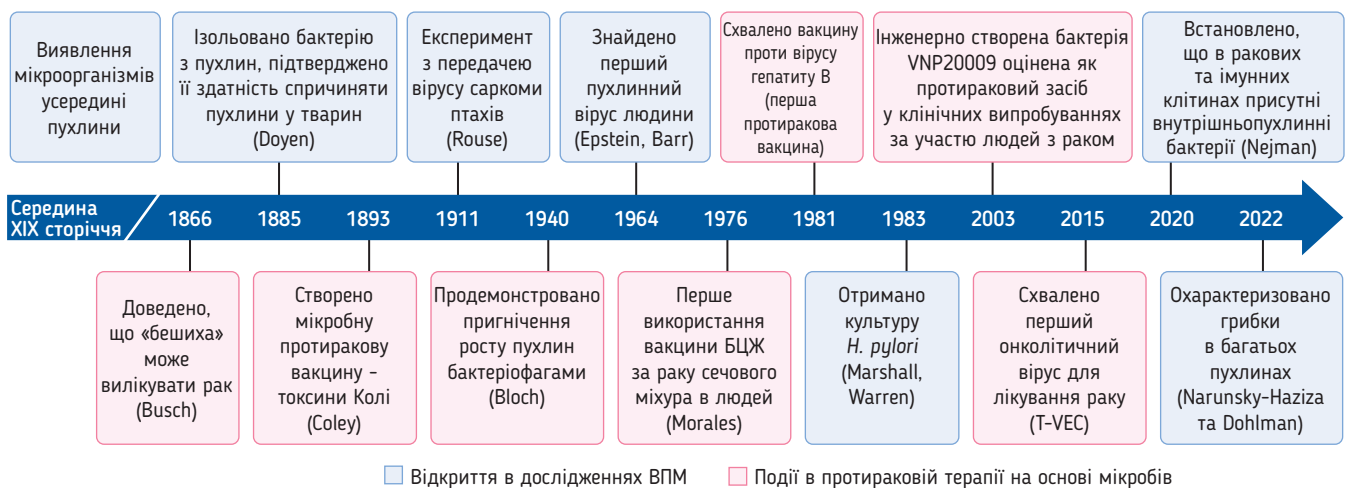


Рис. 1. Ретроспективний огляд висновків щодо ВПМ і досягнень протипухлинної терапії на основі мікробів

ХАРАКТЕРИСТИКА ВПМ

⊙ Колонізація пухлини мікроорганізмами

Основним джерелом є інвазія крізь слизовий бар'єр із проникненням мікробів у пухлину через пошкоджену слизову оболонку. Запропоновано бактерійну модель «водій – пасажир», у якій «водіями» є бактерії роду *Bacteroides* родини *Enterobacteriaceae*,

які колонізують кишківник і стимулюють утворення пухлини. Зі зміною мікросередовища бактерії-«водії» поступово замінюються бактеріями-«пасажирами» – умовно-патогенними коменсалами або пробіотичними мікроорганізмами, які впливають на прогресування пухлини. Багато мікробів колонізують слизові оболонки стравоходу, легень, товстої кишки та шийки матки. Встановлено наявність

ВПМ у неслизових органах, зокрема в підшлунковій залозі, внаслідок транслокації з кишкового тракту через панкреатичну протоку (рис. 2А).

Іншим джерелом ВПМ є інвазія з прилеглих тканин, адже мікробіоми пухлини та прилеглих нормальних тканин подібні. Специфічне хронічне запалення, опосередковане вірусами або бактеріями, зокрема гастрит, зумовлений *Helicobacter pylori*, може з часом перетворитися на пухлину. Походження мікроорганізмів у нормальних тканинах більшості органів не зрозуміле; мікроби можуть також поширюватися з місця пухлини; тому підтвердження цієї гіпотези потребує подальших досліджень (рис. 2Б).

Третім джерелом ВПМ є гематогенна інвазія, коли мікроорганізми з ротової порожнини

або кишківника переносяться до пухлини та колонізують її через пошкоджені кровоносні судини. В експерименті встановлено, що внутрішньовенно введена бактерія *Fusobacterium nucleatum* взаємодіяла з полісахаридом D-галактозою- $\beta(1-3)$ -N-ацетил-D-галактозаміном (Gal-GalNAc) у тканині аденокарциноми товстої кишки лектин-Fap2-залежним способом, що вказує на гематогенний шлях досягнення пухлини (рис. 2В).

Специфічні мікросередовища в пухлинах (імуносупресивні, гіпоксичні та метаболічні, збагачені поживними речовинами) можуть посилювати мікробну колонізацію (рис. 2Г). Проте ці припущення мають бути підтверджені шляхом цілісного метагеномного секвенування та генетичної ідентифікації.

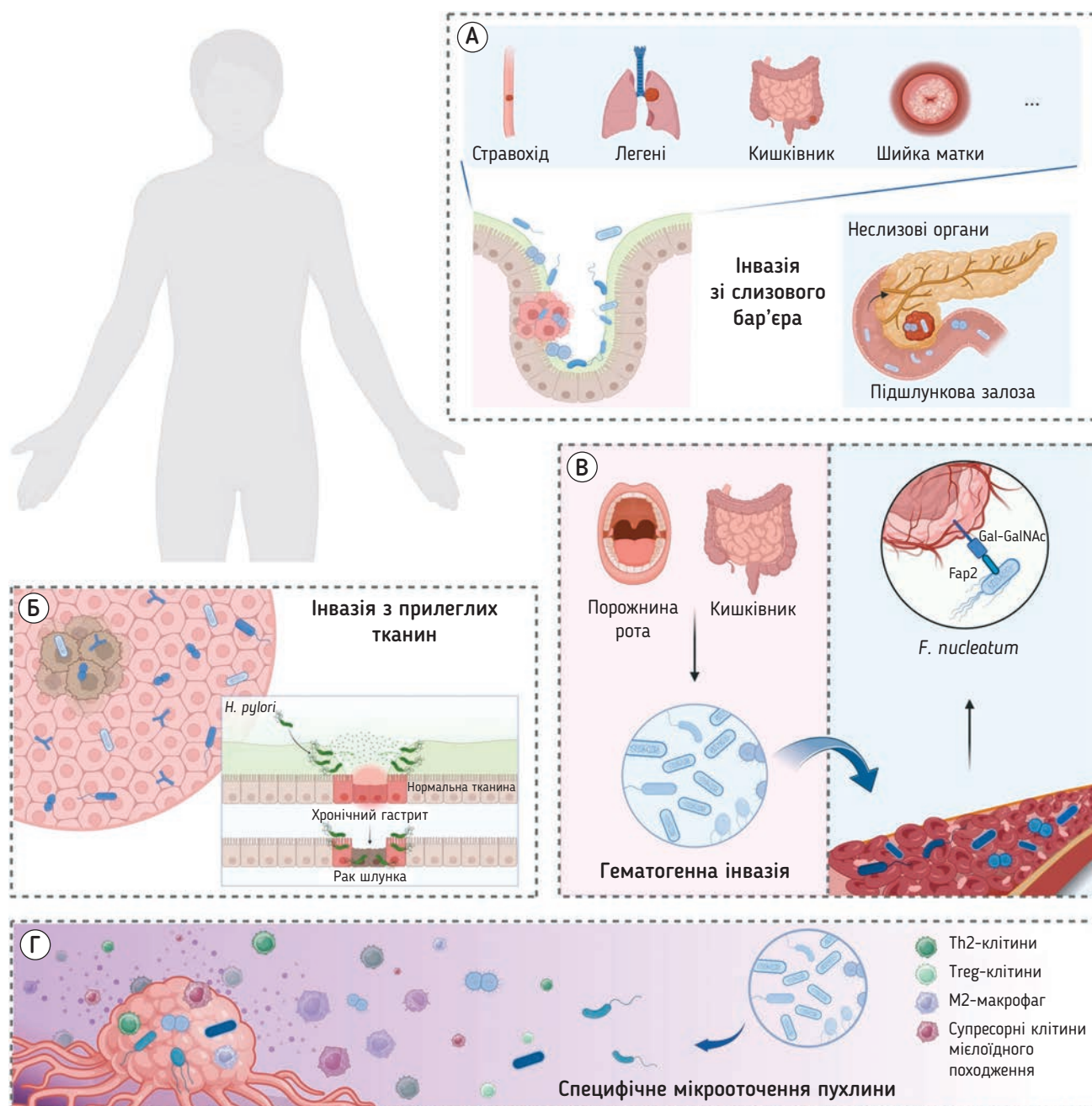


Рис. 2. Потенційне походження ВПМ

◎ Різноманітність ВПМ

Структура та чисельність популяції ВПМ за різних типів, підтипів і стадій раку істотно відрізняються.

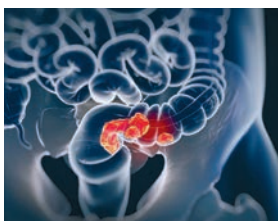
РАК ПЕЧІНКИ



Більшість випадків первинного раку печінки становлять злоякісні гепатоцелюлярні пухлини, зокрема гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), яка зазвичай виникає внаслідок хронічного гепатиту.

Понад 50% випадків раку печінки пов'язані з вірусом гепатиту В, понад 20% – з вірусом гепатиту С. У дослідженнях *in vitro* виявлено потенційний зв'язок між виникненням раку печінки та *H. pylori*; проте безпосередній вплив *H. pylori* на онкогенез дотепер не доведено. Деякі дослідники виявили мікроби в гепатоцитах і значно вищу кількість гамма-протеобактерій у ракових тканинах. Зокрема, при циротичних ГЦК спостерігалася більша кількість *Streptococcaceae* та *Lactococcus*, аніж у разі нециротичних ГЦК. За даними інших досліджень, у групі ГЦК була значно вища кількість *Enterobacteriaceae*; в групі ГЦК та внутрішньопечінкової холангіокарциноми – істотно менше *Caulobacteraceae* та *Rickettsiaceae*; в групі внутрішньопечінкової холангіокарциноми відзначено більший уміст *Paraburkholderia fungorum* у прилеглих тканинах і виявлено обернену кореляцію між *Paraburkholderia fungorum* і рівнями вуглеводного антигена-199 (CA199).

КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК



Установлено, що *Fusobacterium* та ентеротоксигенні штами *Bacteroides fragilis* (ETBF) є канцерогенними факторами прогресування колоректального раку. Крім того, в пухлинах часто виявлялися *Lactococcus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella* та *Streptococcus*; натомість нормальні прилеглі тканини містили значно більше *Pseudomonas* та *Escherichia-Shigella*.

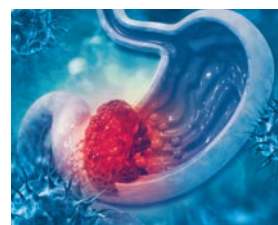
В одному дослідженні виявлено різну кількість *F. nucleatum* на різних стадіях колоректального раку, з максимумом на III-IV стадіях. Однак інше дослідження не виявило *F. nucleatum* у більшості зразків колоректального раку та повідомляло про відсутність істотних відмінностей у мікробіомах пухлин і прилеглих тканин. Це може пояснюватися відмінностями у відборі пацієнтів і методах оцінювання. Виявлено також відмінності між раком лівої та правої половин товстої кишки: *Bifidobacterium* і *Romboutsia* переважали при пухлинах лівих відділів, *Haemophilus* і *Veillonella* – при раку правих відділів.

Що стосується грибів, то між аденомами та прилеглими тканинами переважали гриби родів *Ascomycota*, *Glomeromycota* та *Basidiomycota*; в пацієнтів з колоректальним раком відзначено вищий уміст *Ascomycota*, *Malasseziomycetes*, але меншу кількість *Saccharomycetes* і *Pneumocystidomycetes*.

У дослідженнях ВПМ зазвичай використовувалися зразки фекалій завдяки простій і неінвазивній процедурі збору. Проте для оцінювання фізіопатології більше підходять зразки тканини слизової оболонки кишківника, що потребує подальших досліджень.

РАК ШЛУНКА

У пацієнтів з раком шлунка та низкою передракових станів переважає *H. pylori*. У 9% випадків раку шлунка в злоякісних епітеліальних клітинах виявлено вірус Епштейна – Барр (EBV), який сильно корелює з гіперметилуванням промотора інгібітора циклінозалежної кінази 2A.



Мікробна різноманітність у ракових клітинах значно вища, ніж у клітинах доброякісних уражень: зокрема, більша поширеність родів *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Haemophilus* і *Neisseria*, проте менша поширеність *Helicobacter*. У тканинах раку шлунка відзначено високе навантаження потенційно карциномними бактеріями: *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Lachnospiraceae*, *Nitrospirae*, *Burkholderia fungorum*. В іншому дослідженні виявлено високий уміст *Oceanobacter*, *Methylobacterium*, *Syntrophomonas* у тканинах пухлини; вміст *Methylobacterium* значною мірою корелював з поганим прогнозом. Із прогресуванням раку шлунка може поступово зменшуватися кількість *H. pylori* та змінюватися різноманітність ВПМ. Спостерігалися також відмінності мікробіому в пацієнтів з гастритом, передраковими станами та раком шлунка: з погіршенням хвороби зменшувалася чисельність TM7, *Porphyromonas*, *Neisseria* та *Streptococcus sinensis*, а кількість *Lactobacillus coleohominis* і *Lachnospiraceae* – навпаки, зростала. Лонгітудне проспективне дослідження виявило загалом шість мікробних таксономічних ознак (роди *Moryella*, *Vibrio*, *Paludibacter*, *Agrobacterium*, родина *Comamonadaceae* та порядок *Clostridium*), які можна використовувати для визначення ризику майбутнього раку шлунка.

РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Рак підшлункової залози характеризується несприятливим прогнозом; більша частина випадків є аденокарциномою протоків підшлункової



залози (АППЗ). Останні дослідження показали існування бактерій у підшлунковій залозі, причому ракові тканини містять більше бактерій, аніж звичайні тканини. У разі АППЗ

переважають *Proteobacteria*, які домінують у складі мікробіому дванадцятипалої кишки. Встановлено, що *H. pylori* колонізує ракові клітини й асоціюється з активацією молекулярних шляхів ініціації та розвитку раку підшлункової залози. Проте види *Helicobacter*, виявлені в тканинах підшлункової залози та гастродуоденальної ділянки, відрізнялися; можливо, наявність *Helicobacter* у підшлунковій залозі не обов'язково вказує на міграцію з гастродуоденальної зони. Крім того, мікробна популяція АППЗ істотно відрізнялася від складу мікробів нормальних тканин підшлункової залози: в пухлинах переважали *Pseudomonas* та *Elizabethkingia*. Характерний ВПМ мають базальноподібні пухлини, особливо агресивний підтип АППЗ: значний уміст пов'язаних з канцерогенезом *Acinetobacter*, *Pseudomonas* і *Sphingopyxis*. Грибкова популяція АППЗ значно збагачена *Malassezia*.

РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ



Мікробіом ротової порожнини містить понад 750 видів. У нормі переважають аероби; відсоток анаеробів зростає в разі раку. Плоскоклітинна карцинома порожнини рота

(ПКПР) становить 90% епітеліальних злоякісних новоутворень ротової порожнини. Потенційним чинником виникнення ПКПР визнано вірус папіломи людини (HPV), з яким пов'язано близько 35% пухлин; найбільш значущим є HPV-16. Із ПКПР також асоційовані інші онкогенні віруси: EBV, вірус простого герпесу 1-го типу (HSV-1).

У слизовій оболонці порожнини рота присутня бактерія *F. nucleatum*, пов'язана з канцерогенезом. Іншим незалежним і вагомим чинником ризику раку є *Porphyromonas gingivalis*, які переважали в разі плоскоклітинного раку ясен і в тканинах ПКПР. У пацієнтів з ПКПР встановлено позитивну кореляцію між інфекцією *P. gingivalis* і пізньою стадією, поганою диференціацією пухлини й метастазами в лімфатичні вузли. У тканинах ПКПР виявлено також значну кількість *Prevotella intermedia*. Із ПКПР і плоскоклітинною карциномою ротоглотки тісно корелює *Treponema denticola*. З раком ротової порожнини може асоціюватися *Streptococcus anginosus*, хоча результати досліджень

суперечливі. В осіб з ПКПР виявлено також значну кількість *Fusobacterium*, *Campylobacter* і *Pseudomonas aeruginosa*. Із прогресуванням раку склад ВПМ змінюється: поширеність *Fusobacterium* збільшується, кількість *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* і *Actinomyces* зменшується.

Серед грибків у пацієнтів з ПКПР виявлено *Candida albicans*, *Candida etchellsii* та види, подібні до *Hannaella luteola*.

РОЛЬ ВПМ У РОЗВИТКУ РАКУ

Прогресування раку зумовлене тим, що пухлинні клітини здатні підтримувати проліферацію, уникати пригнічення росту, протистояти апоптозу, забезпечуючи реплікативне безсмертя, індукувати ангиогенез, інвазію й метастазування. Хоча потенційна роль ВПМ в ініціюванні та прогресуванні раку залишається незрозумілою, вона може полягати в модуляції основних канцерогенних функцій між злоякісними та незлоякісними клітинами. Для пояснення ролі ВПМ в ініціюванні та прогресуванні раку запропоновано шість механізмів: 1) нестабільність геному та мутації; 2) епігенетична модифікація; 3) хронічне запалення; 4) уникнення впливу імунної системи; 6) регуляція метаболізму; 7) активація інвазії та метастазування (рис. 3). Розуміння механізмів є вирішальним для прогнозу й лікування раку.

◎ **Нестабільність геному та мутації**

Понад 10% злоякісних пухлин людини спричинені онковірусами, які інтегрують власний геном у хромосоми господаря, зумовлюючи генетичні мутації. Інтегрована дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) призводить до продукції вірусного онкопротеїну, який модулює сигнальні шляхи господаря, змінює експресію генів і рибонуклеїнової кислоти (РНК). У тваринних моделях онкопротеїн E7 HPV безпосередньо пригнічував шлях циклічного стимулятора генів інтерферону (STING) і знижував експресію генів, що кодуєть інтерферон 1-го типу (IFN-I) та прозапальні фактори, внаслідок чого пухлинні клітини уникали впливу імунної системи. Онкопротеїни EBV та герпесвірусів, асоційованих із саркомою Капоші, посилюють регуляцію онкогенних клітинних білків і мікроРНК у мишей, знижують регуляцію пухлинних супресорів і запускають сигнальні шляхи, зокрема ядерний фактор каппа – легкий ланцюг-підсилювач шляху активованих В-клітин (NF-κB), стимулюючи проліферацію та трансформацію В-клітин і ендотеліальних клітин. Т-лімфотропний вірус людини 1-го типу, ретровірус – тригер Т-клітинної лейкемії дорослих, пригнічує шлях відновлення ДНК через власний білок Tax, що призводить до нестабільності геному та накопичення канцерогенних мутацій.

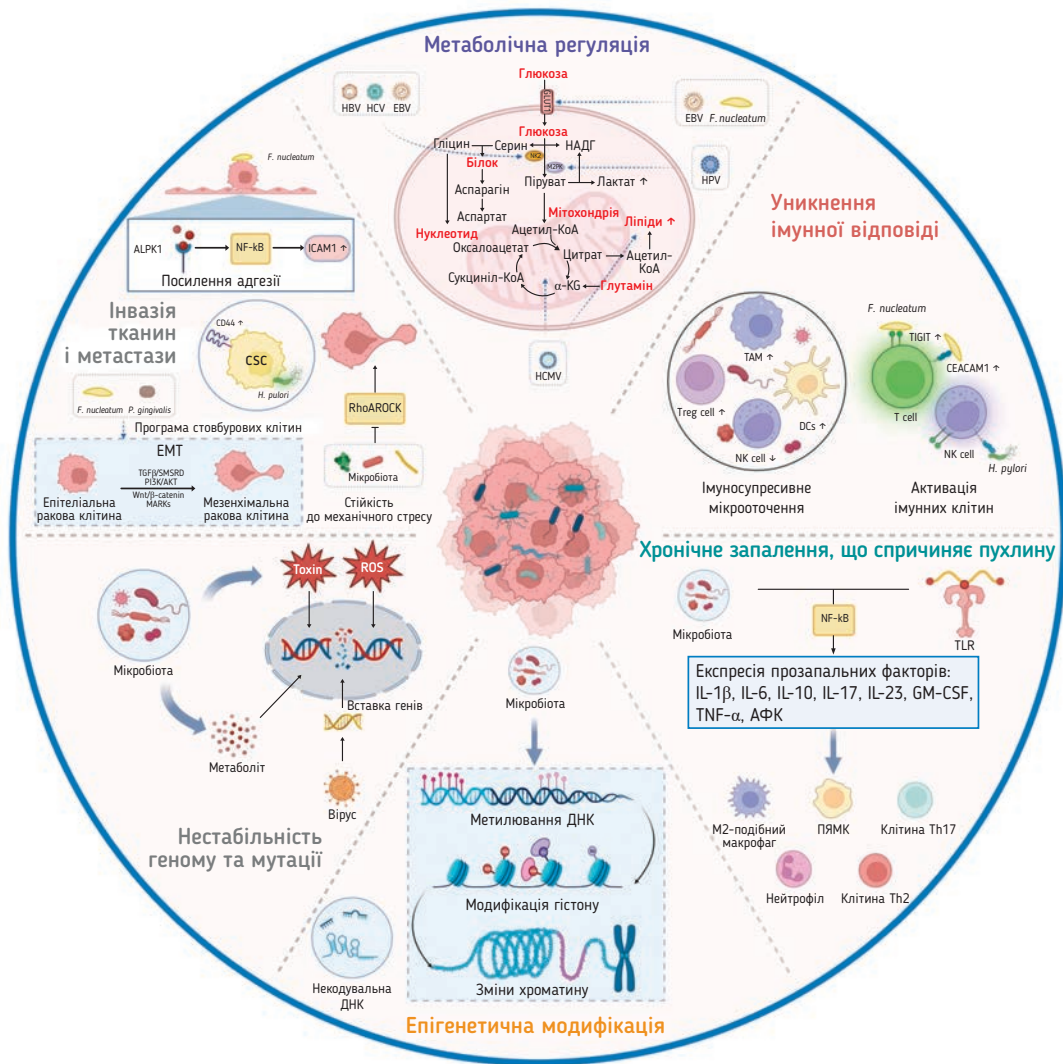


Рис. 3. Роль ВМ в онкогенезі

Певні канцерогенні бактерії, як-от rks+ *Escherichia coli* й ETBF, кодують і виділяють канцерогенні токсини, котрі пошкоджують ДНК, що пришвидшує онкогенез і підвищує смертність. Ключовий адгезин *F. nucleatum* зумовлює активацію Е-кадгерину/β-катеніну, що регулює кінazu CHK2, спричиняючи пошкодження ДНК у клітинах колоректального раку. Інфекція *F. nucleatum* призводить до ПКПР, зумовлюючи залежні від шляху Ku70/p53 дволанцюгові розриви ДНК. Ентеропатогенні *E. coli* та *H. pylori*, що експресують EspF, можуть заважати механізм відновлення невідповідності ДНК, що посилює нестабільність геному та спричиняє онкогенез.

Щоб визначити безпосередню участь факторів вірулентності бактерій в індукуванні раку, потрібні подальші дослідження. Фундаментальна роль факторів вірулентності може полягати в реакції на пошкодження ДНК, що згодом активує імунну систему та зумовлює прозапальні зміни з формуванням сприятливого для раку мікросередовища. Діяльність мікроорганізмів здатна призводити до генерації активних форм кисню (АФК), сірководню

та супероксиддисмутази. Зокрема, токсин ETBF збільшує експресію спермінооксидази в епітеліальних клітинах товстої кишки, запускаючи утворення АФК, що спричиняє пошкодження ДНК.

На онкогенез також впливає багато мікробних метаболітів, які зумовлюють пошкодження ДНК. Зокрема, *S. anginosus* і *P. gingivalis* здатні перетворювати етанол на ацетальдегід, що призводить до утворення адуктів ДНК або пригнічення ферментів відновлення ДНК, спричиняючи пошкодження ДНК й оральний канцерогенез.

⦿ Епігенетична модифікація

Важливу роль в онкогенезі відіграють епігенетичні шляхи через аномальне приглушення генів-супресорів пухлин і активацію онкогенів. Відомо, що бактерії виживають, розмножуються й уникають руйнування імунною системою господаря шляхом регулювання епігеному господаря. Індукція аномального метилювання ДНК є основним шляхом, яким *H. pylori* спричиняє аденокарциному шлунка. Вказаний механізм притаманний іншим шлунковим

мікробам – *Kytococcus sedentarius* і *Actinomyces oris*, які призводять до аденокарциноми шлунка та метастазування. Дослідження, котре порівнювало ВПМ і профілі метилювання ДНК тканини ГЦК та нормальної тканини печінки, виявило 10 груп мікробіомів, які мали тісний зв'язок із 25 диференційно експресованими генами, пов'язаними з метилюванням. У пацієнтів з колоректальним раком значна кількість *F. nucleatum* у пухлині асоціювалася з посиленням інфільтрації макрофагів і гіперметилюванням промоторного острівця циклінозалежної кінази 2A.

Молекулярні механізми епігенетичних змін, спричинених ВПМ, недостатньо вивчені. Ймовірно, мікроорганізми безпосередньо регулюють епігенетичні модифікації господаря. За даними досліджень, інфекція *H. pylori* зумовлює деметилювання субодиниць білка, що зв'язує гуаніннуклеотид β-44, шляхом активації NF-κB. *F. nucleatum* посилює транскрипцію довгих некодувальних РНК енолаза-1-інтронних транскриптів-1 через фактор транскрипції SP1, що змінює структуру декоратора гістонів на генах-мішенях, посилюючи гліколіз і канцерогенез. *Hungatella hathewayi* та *F. nucleatum* можуть бути посередниками гіперметилювання промотора генів-супресорів пухлин шляхом активації ДНК-метилтрансфераз у разі колоректального раку.

З іншого боку, мікроби синтезують і метаболізують велику кількість сполук, які служать епігенетичними субстратами та кофакторами або регулюють епігенетичні ферменти, тобто опосередковано впливають на епігенетичні модифікації господаря. Наприклад, фолієва кислота й вітаміни B₂ та B₁₂ є основними субстратами для метилювання ДНК і гістонів. Отримані з мікроорганізмів коротколанцюгові жирні кислоти зумовлюють геномні епігенетичні зміни, впливаючи на активність гістонацетилази та гістондеацетилази. Інші опосередковані механізми впливу включають продукцію АФК внаслідок хронічної інфекції *F. nucleatum*, що призводить до гіперметилювання ДНК. Описано індуковані бактерійною інфекцією зміни в різних некодувальних РНК та модифікацію структури хроматину.

Між вірусом і господарем також виникає перекресна взаємодія епігенетичної регуляції. Принаймні сім вірусів здатні спричиняти рак через епігенетичні зміни в клітинах-господарях. Описано декілька механізмів індукування раку печінки вірусом гепатиту В через модифікацію тбА РНК: реплікація вірусу, уникнення імунної відповіді та канцерогенез.

Отже, ВПМ прямо або опосередковано зумовлює епігенетичні зміни в клітинах господаря, модифікуючи ДНК, гістони, РНК та некодувальну РНК. Молекулярні механізми вказаних змін потребують подальшого вивчення.

◎ Хронічне запалення

Більшість типів раку супроводжується стійким хронічним запаленням. Активація запальних сигнальних шляхів і каскадів може відбуватися через взаємодію ВПМ з рецепторами розпізнавання образів, зокрема Toll-подібними рецепторами (TLR). Експресія TLR можлива на різних імунних клітинах (макрофагах, дендритних клітинах, В-клітинах, певних типах Т-клітин), а також на епітеліальних клітинах і фібробластах. Мікробіота АППЗ пригнічує поляризацію Т-хелперів 1-го типу (Th1) CD4⁺ Т-клітин і диференціацію M1-подібних макрофагів шляхом активації TLR, створюючи толерантну імунну програму. *Fusobacterium*, що розпізнається TLR4, посилює інтерлейкін-6 (IL-6) / перетворювач фосфосигналу й активатор сигнального шляху транскрипції-3, що призводить до M2-подібної поляризації макрофагів і прогресування колоректального раку в мишей. Дослідження асоційованої з колітом пухлиногенної моделі в мишей виявило, що мікробний ліпополісахарид / TLR4 опосередковує хемокінозалежне залучення моноцитоподібних макрофагів, спричиняючи утворення IL-1β й експансію клітин Th17. Як наслідок, підвищувалася кишкова проникність, спостерігалось надмірне вивільнення мікробних продуктів, що зумовлювало M2-подібну диференціацію макрофагів і створювало позитивну петлю зворотного зв'язку для залучення імуносупресивних клітин і формування толерогенного мікрооточення пухлини. Інша тваринна модель показала, що мікробні продукти активують запальні дендритні клітини в пухлині, індукуючи поляризацію клітин γδT17, які вивільняють IL-17, IL-8, фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α) й інші прозапальні цитокіни. Цитокіни спричиняють накопичення поліморфноядерних мієлоїдних супресорних клітин, перетворюючи запальне мікрооточення на імуносупресорне мікрооточення, що призводить до прогресування колоректального раку. Токсин ETBF запускає STAT3-NF-κB-залежний прозапальний сигнальний каскад з вивільненням IL-17 та IL-23, які приваблюють пропухлинні мієлоїдні клітини та зумовлюють дистальне пухлиноутворення товстої кишки. У дослідженнях на мишах показано, що *F. nucleatum* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* активують TLR2 та TLR4, що призводить до активації NF-κB у макрофагах кісткового мозку з утворенням IL-6. Інфекція макрофагів *Campylobacter conisus* посилює регуляцію рецепторів розпізнавання образів і агрегацію індукованої IFN інфламасоми білка-16, що спричиняє рак стравоходу. Опосередковане *F. nucleatum* пригнічення автофагії в епітеліальних клітинах раку товстої кишки зумовлює накопичення АФК, запускаючи продукцію прозапальних цитокінів (IL-8, IL-1β, TNF-α).

Крім того, мікроби здатні індукувати макропіноцитоз, ендоцитну активність, яку клітини використовують для захоплення й доставлення антигена, щоб активувати запалення. Дослідження на мишах виявило, що шлях Wnt активує проліферацію макрофагів і стимулює поглинання макрофагами бактерій та їхніх продуктів у товсту кишку. Проте транскрипційні мішені для активації макропіноцитозу шляхом Wnt недостатньо вивчені. Перехресні взаємодії між ВПМ і поліморфноядерними нейтрофілами також призводять до розвитку раку. Зокрема, втрата нейтрофілів зумовлює збагачення *Akkermansia* в мишачій моделі колоректального раку. ВПМ здатні підвищувати утворення IL-17 та інфільтрацію пухлини В-клітинами, що спричиняє ріст пухлини та прогресування раку.

Запальна реакція супроводжується імунною відповіддю. Стрес і пошкодження тканин унаслідок мікробної інфекції залучають імунні клітини для сприяння запаленню та подальшої активації різних пропухлинних запальних факторів. Хронічне запальне мікрооточення зрештою перетворюється на імуносупресивне мікрооточення, зумовлюючи прогресування пухлини та пригнічення протипухлинного імунітету. Запальні клітини в ділянках інфікування здатні виробляти АФК, що пошкоджують ДНК та посилюють запальні реакції, поглиблюючи пошкодження ДНК. Між різними патогенними механізмами онкогенезу існують перехрести.

☉ Уникнення імунної відповіді

Взаємодія між мікроорганізмами та господарем відіграє важливу роль у підтримці імунного гомеостазу. ВПМ здатні уникати імунної відповіді та впливати на онкогенез, спричиняючи імуносупресивне мікросередовище й інактивацію імунних клітин. Зокрема, *F. nucleatum* регулює імунне мікрооточення пухлини шляхом вибіркової агрегації мієлоїдних клітин, які інфільтрують пухлину, що посилює пухлиногенез. Віруси гепатитів В та С потенційно зумовлюють прогресування раку печінки внаслідок імуносупресії, опосередкованої Т-регуляторними клітинами (Tregs). Відомо, що Tregs можуть перешкоджати імунній відповіді проти HPV. У дослідженнях *in vivo* й *in vitro* грибова популяція тканини АППЗ стимулювала експресію специфічного для ракових клітин IL-33, що призводило до рекрутування й активації клітин Th2 та вроджених лімфоїдних клітин-2, що посилювало прогресування пухлини.

Уникнення ВПМ імунної відповіді може пояснюватися інактивацією імунних клітин. У мишей ВПМ

раку підшлункової залози спричиняв супресивну диференціацію макрофагів M1 через диференційну активацію селективного TLR для індукування анергії Т-клітин. Білок *F. nucleatum* може зв'язувати й активувати імунорецептор Т-клітин з імуноглобуліном та імунорецепторними доменами інгібіторного мотиву на основі тирозину та рецепторами молекули-1 клітинної адгезії карциномембранального антигена (CEACAM1), які експресують NK-клітини людини й інші лімфоцити, пригнічуючи функцію протипухлинних імунних клітин у разі колоректального раку. Адгезин зовнішньої мембрани *H. pylori* взаємодіє з CEACAM1, що призводить до інактивації імунних клітин і міграції асоційованого з цитотоксином гена А (CagA) в клітини господаря з утворенням IL-8, що зумовлює рак шлунка. Крім того, CagA відповідальний за передракові ураження шлунка; ймовірно, цей процес опосередкований сигнальним шляхом Sonic Hedgehog.

Багато досліджень показали, що ВПМ має опосередкований вплив на імунну активацію та протипухлинний імунітет. Зокрема, HPV асоціювався з масивною інфільтрацією IFN- γ ⁺ CD8⁺ Т-клітин та IL-17⁺ CD8⁺ Т-клітин у разі плоскоклітинного раку голови й шиї, що може пояснювати значно кращу відповідь HPV-позитивних пацієнтів на імунотерапію. У мишей кишкової мікроби *Bifidobacterium* переважно колонізують пухлини та посилюють передачу сигналів STING/IFN-I у дендритних клітинах усередині пухлини, сприяючи Т-клітинозалежним протипухлинним відповідям. Мишача модель колоректального раку показала, що колонізація *Helicobacter hepaticus* корелює з високою інфільтрацією мієлоїдних клітин CD11c⁺, Т- і В-клітин, що сприяє зменшенню пухлини. Індол-3-молочна кислота, отримана з *Lactobacillus plantarum*, збільшувала продукцію IL-12а дендритними клітинами, ініціюючи протипухлинних захист CD8⁺ Т-клітин. Інший експеримент на мишах виявив, що внутрішньопухлинна *Lactobacillus reuteri* вивільняє харчовий каталіт триптофану індол-3-альдегід, що стимулювало IFN- γ -продукувальні CD8⁺ Т-клітини та посилювало терапевтичний ефект інгібіторів імунних контрольних точок. Метаболіт інозин, що продукували *Bifidobacterium pseudolongum* у мишачій моделі колоректального раку, індукував експресію Th1-регулювальних генів у CD4⁺ Т-клітинах, сприяючи протипухлинній імунотерапії.

Загалом мікробіота та її метаболіти є потенційними терапевтичними мішенями імунотерапії; їхні ефекти потребують подальшого вивчення.

Далі буде.

Література

Cao Y., Xia H., Tan X., Shi C., Ma Y., Meng D., Zhou M., Lv Z., Wang S., Jin Y. Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024 Jan 10; 9 (1): 15. doi: 10.1038/s41392-023-01693-0.



*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*

ВТОМА У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНУ СТЕАТОТИЧНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ: ЯК КОРЕГУВАТИ?

Перелік найпоширеніших захворювань у світі періодично оновлюється. Протягом багатьох років на першому місці утримується ішемічна хвороба серця, а ось друге нещодавно зайняли захворювання печінки. Ці дані наведено в дослідженні The EASL-Lancet Liver Commission, проведеному за ініціативою провідних гепатологів Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) і під патронатом вельми авторитетного журналу The Lancet, у якому аналізували реальні можливості захисту наступних поколінь від ускладнень патології печінки та зниження передчасної смертності [19]. Експерти б'ють на сполох, адже нині в Європі захворювання печінки є другою основною причиною втрати років працездатного життя [19], а перші сходинки в рейтингу найрозповсюдженішої гепатологічної патології міцно зайняли стеатотична хвороба печінки (СХП) та її провідна форма – метаболічно-асоційована стетатотична хвороба печінки (МАСХП).

Сьогодні вже ні в кого не виникає сумнівів, що природний перебіг СХП і МАСХП не лише тісно пов'язаний з різноманітними супутніми хворобами та станами (метаболічним синдромом, серцево-судинною патологією, цукровим діабетом, ожирінням, хронічними захворюваннями нирок, колоректальним раком тощо), але й спричиняє їх розвиток і прогресування [11, 15, 46]. Раніше ці повідомлення не сприймали всерйоз; нині подібним чином ставляться до наявності такого взаємозв'язку між втомою, тривогою, депресією та МАСХП, але численна доказова база переконливо підтверджує правомочність цього твердження [24].

ГЕПАТОГЕННА ВТОМА: ЩО МИ ЗНАЄМО ПРО НЕЇ СЬОГОДНІ?

Згідно із сучасними уявленнями втома являє собою комплекс симптомів, який складається

з млявості, виснаження та нездужання [2]. Розрізняють центральну та периферичну втому. Остання виникає, коли м'язи не здатні ефективно функціонувати через накопичені метаболіти, ацидоз і механічне напруження, тоді як центральна втома проявляється нездатністю ініціювати або підтримувати виконання інтелектуальних завдань / фізичної активності внаслідок зміни функціонування мозку [2]. Виявляється, що найчастішою скаргою у хворих на МАСХП, на яку звертають увагу самі пацієнти, є втома [4]. Саме прогресивна втома робить значний внесок в економічний тягар захворювання та спричиняє суттєве зниження якості життя, продуктивності праці [46]. Надзвичайно виражена втома здатна призвести до появи відчуття ізоляції [37] та самотності [38], що, своєю чергою, може негативно вплинути на психічне здоров'я й зумовлювати виникнення тривоги, депресії, а також прогресування кардіометаболічних розладів, асоційованих з МАСХП,

включаючи ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, серцево-судинні хвороби [8, 18].

Гепатогенну втому не виділяють в окремий синдром і розглядають як неспецифічну ознаку, притаманну різним станам і патологіям, у тому числі депресії та СХП, особливо за наявності супутнього внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ). Сучасні опитувальники, зокрема найпоширеніші CLDQ-NAFLD та CLDQ-NASH, за допомогою яких оцінюють емоційний стан хворих на СХП і наявність у них ознак тривоги або депресії, містять різноманітні групи тверджень, у тому числі присвячені оцінюванню наявності та вираженості втоми [17].

Один із цих опитувальників використовували у всесвітньому анкетуванні, проведеному членами Global NASH Council, у якому взяли участь 2895 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП)* із 24 країн [45]. Це дослідження відрізняє незвичайна мета: в ньому вперше вивчали стигматизацію, тобто негативне ставлення суспільства до хворих на НАЖХП, за допомогою двох опитувальників – LDB (n=2117) і CLDQ-NASH (n=778), кожен з яких містив розділ щодо втоми. Стигматизація виявлена у 35% респондентів; 9% з них відчували негативне ставлення через наявність НАЖХП, 26% опитаних – через ожиріння. Найвираженішу втому відчували хворі на НАЖХП, які мешкали в Європі ($5,34 \pm 1,23$ бала), мінімальну – громадяни США ($4,30 \pm 1,41$ бала), тоді як респондентів із країн Близького Сходу, Північної Африки й Азії турбувала помірна втома. Учасники, які повідомили про стигматизацію через надмірну вагу / ожиріння, мали найнижчі показники у сферах активності, емоційного здоров'я та найвираженішу втому й занепокоєння ($p < 0,05$) [45]. На думку дослідників, прогресивна втома разом зі стигматизацією може спричиняти виникнення депресії в пацієнтів з НАЖХП.

Виникнення ВПХ та його швидке наростання супроводжуються значним посиленням втоми; саму наявність ВПХ в осіб з МАСХП розглядають як чинник, що ускладнює перебіг захворювання [10, 12, 23].

ВІД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ДО УМОВ ВИНИКНЕННЯ

Поширеність втоми в популяції хворих на НАЖХП варіює в межах 19,7-85% залежно від причини [10, 14, 23, 31, 47]. Предиктори виникнення втоми в цій когорті пацієнтів уже добре відомі: до появи цього симптому призводять тривожність і розлади сну [10], значні фізичні навантаження, суб'єктивна якість сну, латентність і тривалість сну, денна дисфункція [10]. Хворим на НАЖХП, які страждають від втоми, притаманні вищий рівень тривоги та депресії, а також гірша загальна якість сну порівняно з пацієнтами без НАЖХП ($p < 0,001$) [10].

За даними перехресного дослідження, проведеного в Іспанії (n=513) і Великій Британії (n=224), інтенсивність втоми залежить від тяжкості фіброзних змін у печінці на тлі НАЖХП (рис. 1). Виявляється, іспанські пацієнти з НАЖХП і вираженим фіброзом відчували вираженішу втому та значне занепокоєння, мали нижчу якість життя, ніж учасники без фіброзу або з легким фіброзом ($p < 0,05$ в усіх випадках). Подібну залежність відзначили в осіб з помірним фіброзом: вони потерпали від значної втоми порівняно з пацієнтами без фіброзу / з легким фіброзом ($p < 0,001$) [12].

В іншій масштабній роботі (n=1374) відзначено вірогідне ($p < 0,05$) прогресивне зростання втоми зі збільшенням активності запалення печінки та прогресуванням фіброзу в пацієнтів з патологією печінки молодого й середнього віку (рис. 2) [23].

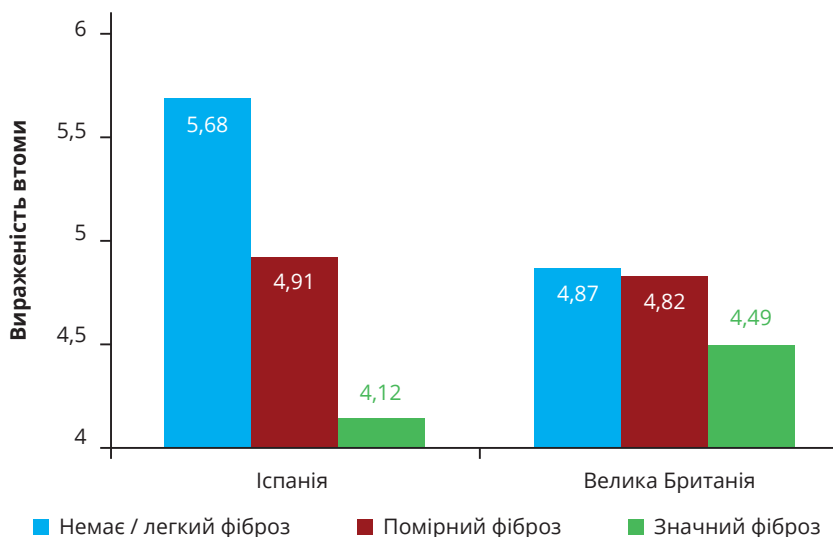


Рис. 1. Вираженість втоми залежно від ступеня фіброзу у хворих на НАЖХП [12]

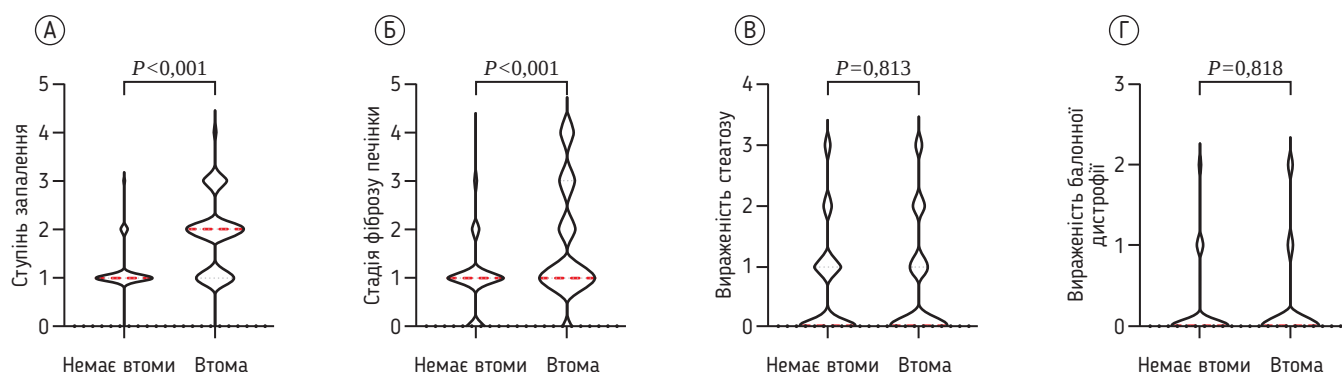


Рис. 2. Залежність гістологічної картини печінки в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки залежно від наявності/відсутності втоми [23]: А – порівняння активності запалення; Б – порівняння вираженості фіброзу; В – порівняння ступеня стеатозу печінки; Г – порівняння вираженості балонної дистрофії

• Патофізіологія втоми

Патофізіологія розвитку втоми у хворих на СХП/МАСХП недостатньо вивчена, проте вважають, що вона подібна до патогенезу розвитку депресії та когнітивних порушень у цієї групи пацієнтів [33]. В основі появи та прогресування як втоми, так і депресії у хворих на СХП – хронічний запальний процес і порушення функціонування декількох гормональних сигнальних шляхів, які пов'язують печінку та головний мозок [47] і формують вісь «кишківник – печінка – головний мозок» [28]. Хронічне запалення з активацією імунних клітин, вивільненням цитокінів спричиняє виникнення автономної дисфункції, пошкодження м'язів, порушення метаболізму, дисрегуляцію окислювально-відновних шляхів і мітохондріального біогенезу, що врешті-решт призводить до змін метаболізму нервових клітин головного мозку [29]. Подібні зміни відбуваються в мозку при посттравматичному стресовому розладі. Наявні докази того, що втома асоціюється з нейрозапаленням і зміною декількох нейрофізіологічних механізмів: уміст цитокератину-18, одного з інформативних маркерів запалення та фіброзу при МАСХП, який за своєю природою є фрагментом проміжних філаментів цитоскелета клітини, що нарізуються ефекторною каспазою-3 при апоптозі гепатоцитів, також значно підвищується за гепатогенної втоми [12]. Згідно з даними останніх досліджень у пацієнтів з СХП/МАСХП та депресією змінюються деякі регіональні МРТ-характеристики головного мозку: як збільшення, так і зменшення товщини сірого шару, збільшення площі кори головного мозку. Ці зміни здатні пояснити підвищений ризик депресії у хворих на СХП/МАСХП [1], а при тривалому існуванні – створити умови для розвитку біполярних розладів, шизофренії (рис. 3) [40].

ВСЬОГО ЛИШЕ ВТОМА: ЯКІ МОЖУТЬ БУТИ НАСЛІДКИ?

Наслідки такого простого симптому, як втома, можуть бути надзвичайно серйозними. Вважають, що втома спричиняє розвиток саркопенії, тобто зниження м'язової сили та маси тіла, яка, своєю чергою, асоційована зі зростанням ризику розвитку неалкогольного стеатогепатиту та прогресивного фіброзу печінки. Саркопенія в осіб з НАЖХП пов'язана з виникненням депресії (відносний ризик (ВР) 1,25; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-1,53; $p=0,035$), клінічно значущою втомою (ВР 1,14; 95% ДІ 1,04-1,26; $p=0,008$) і здатна негативно впливати на якість життя [39]. Низьку якість життя хворих на НАЖХП також пояснюють вираженою втомою та депресією [16].

Аналіз даних пацієнтів, які взяли участь у дослідженні National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) протягом 2005-2010 та 2017-2018 рр., виявив неочікувані результати [47]. У когорті NHANES 2005-2010 рр. ($n=5429$) 37,6% мали НАЖХП, причому втомлюваність була поширенішою серед хворих на НАЖХП порівняно з особами без НАЖХП (8,35 проти 6,0% відповідно; $p=0,002$). У когорті NHANES 2017-2018 рр. ($n=3830$) НАЖХП діагностували в 36,9% учасників; втомлюваність знову частіше турбувала хворих на НАЖХП на відміну від осіб контрольної групи без цієї патології (8,7 проти 6,2% відповідно). Автори підтвердили раніше описаний факт щодо зв'язку втоми з розвитком депресії (ВР 11,52; 95% ДІ 4,45-29,80; $p<0,0001$), але також констатували неочікуваний і дуже важливий факт: рівень смертності дорослих з НАЖХП зі втомою був у 2,3 раза вище, ніж у хворих на НАЖХП без втоми (відношення шансів 2,31; 95% ДІ 1,37-3,89; $p=0,002$) [47].

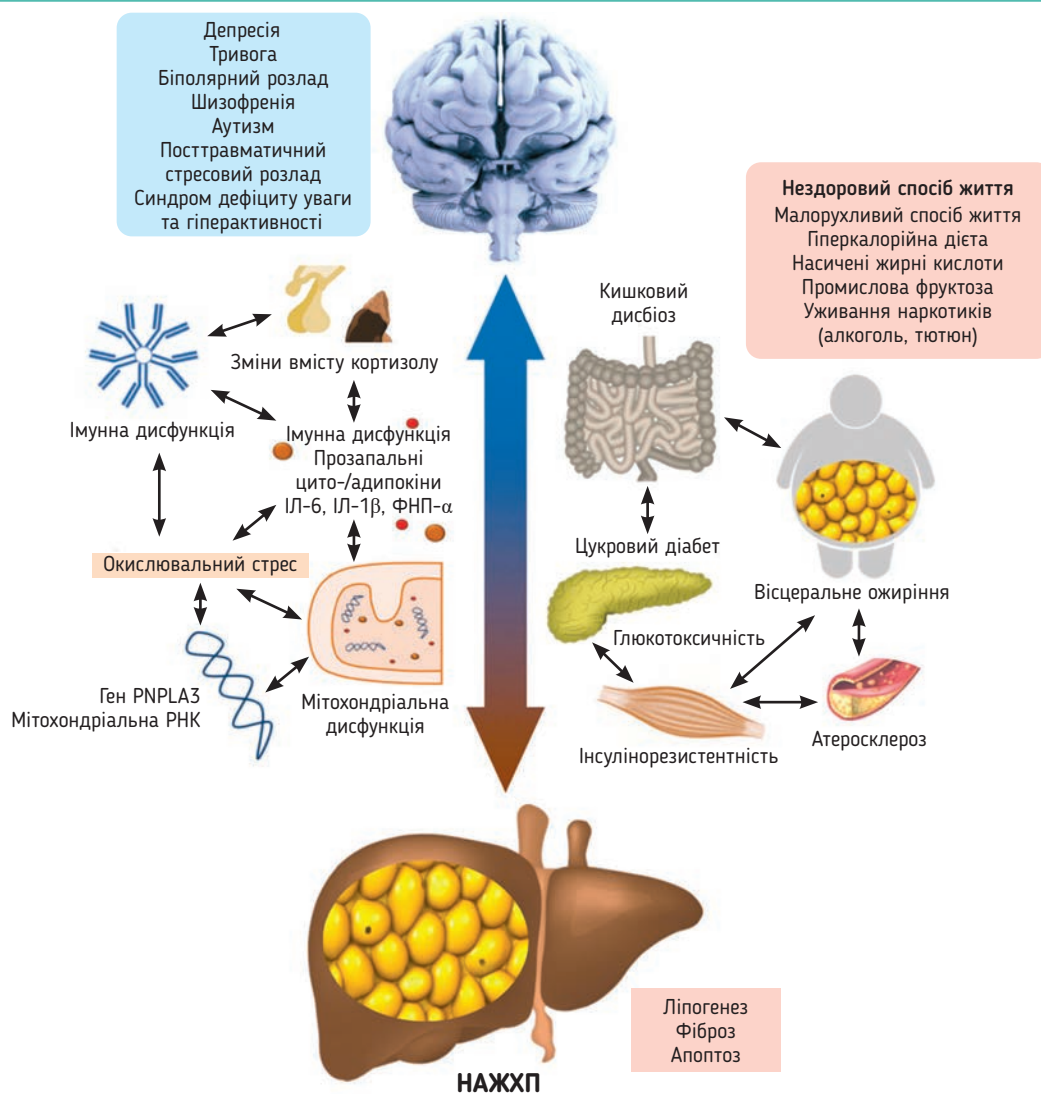


Рис. 3. Двоспрямований патофізіологічний зв'язок між НАЖХП і втомою/депресією [40]

Примітки: ІЛ – інтерлейкін; ФНП – фактор некрозу пухлини.

ГЕПАТОГЕННА ВТОМА ТА ДЕПРЕСІЯ: РУКА В РУКУ

Як стверджує метааналіз 31 дослідження, в яких узяли участь дорослі хворі на НАЖХП ($n=2\,126\,593$), у цій когорті пацієнтів надзвичайно поширені депресія (26,3%; 95% ДІ 19,2-34), тривога (37,2%; 95% ДІ 21,6-54,3) та стрес (51,4%; 95% ДІ 5,5-95,8) [38]. Ризик розвитку депресії в осіб з неалкогольним стеатогепатитом вище, ніж у хворих на НАЖХП (ВР 2,83; 95% ДІ 2,41-3,32; $p<0,001$) [43]. Виявляється, що спричиняє розвиток депресії в осіб з МАСХП зростання рівня печінкових ферментів, у тому числі у-глутамілтрансферази (0,19%; 95% ДІ 0,15-0,22%; $p<0,000000002$), АЛТ (10%; 95% ДІ 7-13%; $p<0,0002$), АСТ (4,14%; 95% ДІ 2,34-5,94%; $p<0,05$) [22].

Крім того, формування депресії в осіб з НАЖХП з функціональними порушеннями печінки супроводжується зростанням рівня смертності від усіх причин на 62% порівняно з хворими

на НАЖХП без змін функціональних показників печінки (ВР 1,62; 95% ДІ 1,10-2,39). Депресія при НАЖХП асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної смертності майже на 50%, причому серцево-судинна смертність була вдвічі вищою в пацієнтів з порушенням функціонального стану печінки порівняно з пацієнтами без них (ВР 2,07; 95% ДІ 1,30-3,30) [20].

ЛІКУВАННЯ МАСХП І КОРЕКЦІЯ ГЕПАТОГЕННОЇ ВТОМИ: ОСОБЛИВОСТІ

Провідними підходами до лікування СХП/МАСХП згідно з чинними міжнародними рекомендаціями залишаються модифікація способу життя й оптимізація звичайного раціону харчування, нормалізація маси тіла та збільшення фізичної активності [11]. На ранніх стадіях СХП для досягнення терапевтичного ефекту може бути достатньо зниження ваги

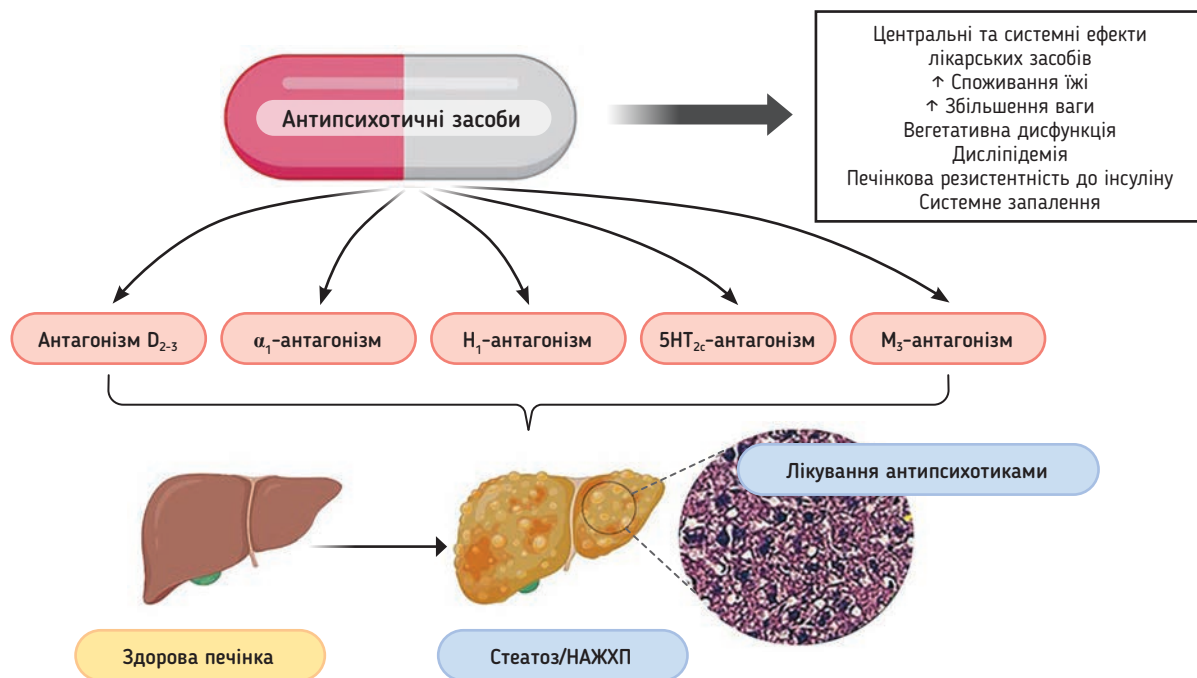


Рис. 4. Особливості впливу антипсихотичних засобів на стан печінки у хворих на НАЖХП [13]

Примітки: D – дофаміновий рецептор; α – α-адренергічний рецептор; H – гістаміновий рецептор; 5HT – серотоніновий рецептор; M – мускариновий рецептор.

на 5-10%; за прогресивного перебігу захворювання застосовуються фармакологічне лікування, а за його неефективності – бariatрична хірургія [11].

Фізичні вправи, здорове харчування та зниження ваги суттєво покращують стан пацієнтів з СХП/МАСХП, сприяють покращенню їхніх когнітивних здібностей, зменшують втому [29], депресію та тривогу [40]. Проте деякі клініцисти зауважують, що зниження маси тіла може супроводжуватися явищами саркопенії, яка здатна перешкоджати підвищенню фізичної активності та веденню активнішого способу життя: «Розвиток саркопенії може зумовити посилення втоми та навіть відбити бажання займатися фізичними вправами» [10]. Тому першочерговими напрямками стабілізації стану пацієнтів із саркопенією та втомою на тлі СХП/МАСХП вважають нівелювання втоми й відновлення м'язової сили.

Слід мати на увазі, що велика кількість хворих зі втомою отримують антидепресанти першої лінії терапії, зазвичай селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) або селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (CІЗЗСН), тому що цю провідну ознаку часто трактують як прояв синдрому хронічної втоми. Антидепресанти й інші антипсихотики обов'язково призначають пацієнтам з депресією. Деякі науковці стверджують, що майже у $\frac{2}{3}$ випадків приймання CІЗЗС/CІЗЗСН не сприяє досягненню ремісії у хворих на депресію [41]. Крім того, CІЗЗС/CІЗЗСН мають побічні ефекти (зниження

сексуальної функції, головний біль, безсоння, запаморочення, пітливість, тремор, тривожність) і здатні спричинити погіршення функціонального стану печінки. Незважаючи на те, що наявність СХП/МАСХП необов'язково асоціюється з погіршенням печінкових проб і появою синдрому цитолізу/холестази, прийом антидепресантів/антипсихотиків здатний призвести до підвищення рівня печінкових ферментів через їхній печінковий шлях метаболізму (рис. 4) [13]. Отже, перед призначенням і під час приймання антидепресантів хворими на СХП/МАСХП доцільно враховувати їхні можливі побічні дії та контролювати вміст печінкових проб у цієї когорти хворих [40].

Недостатня ефективність CІЗЗС/CІЗЗСН у хворих на СХП/МАСХП може бути частково пояснена складним механізмом виникнення саме гепатогенної втоми та депресії [41]; тому ефективна терапія цього стану потребує багатокомпонентного підходу, який сприятиме як нівелюванню втоми, так і підтримці функціонального стану печінки.

ОПТИМАЛЬНЕ РІШЕННЯ: S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІН

Одним з оптимальних підходів до корекції гепатогенної втоми на тлі СХП/МАСХП вважають призначення засобу комплементарної терапії з доведеною ефективністю – S-аденозилметіоніну (SАМе). SАМе являє собою амінокислоту, яка міститься в організмі та діє як ко-субстрат для перенесення

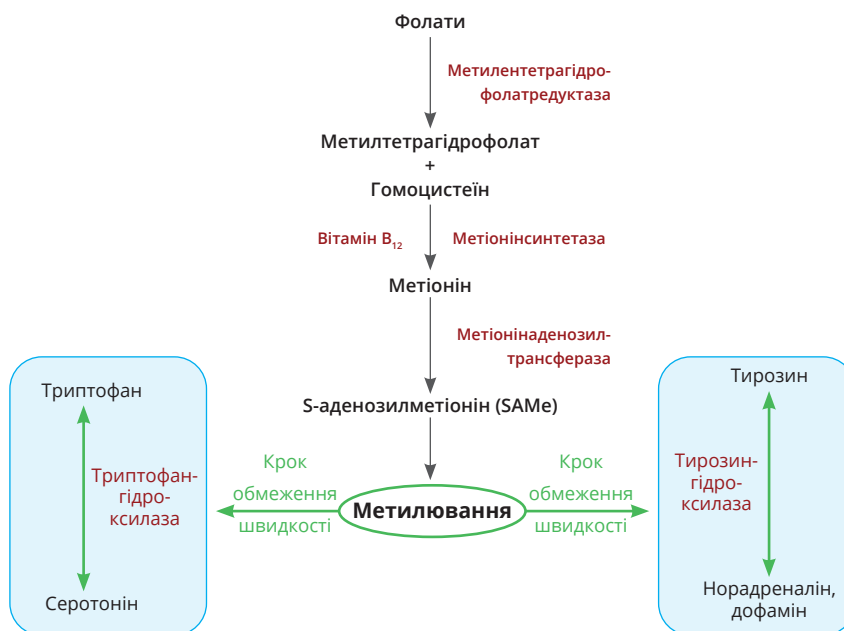


Рис. 5. Синтез SAMe та його роль у синтезі нейромедіаторів [42]

метилу [41]. Утворюється SAMe з L-метіоніну за умов адекватного рівня фолатів і вітаміну B₁₂ [21]. SAMe, віддаючи свою метильну групу, сприяє метилуванню – важливому біологічному процесу, необхідному для синтезу генетичного матеріалу, росту та репарації клітин, утворення різних нейромедіаторів, у тому числі дофаміну та серотоніну – гормонів задоволення/насолюди й емоційної рівноваги відповідно (рис. 5) [21, 42]. Доведено, що незалежно від способу введення (перорально, парентерально) SAMe сприяє відновленню рівня цієї амінокислоти як у плазмі крові, так і в спинномозковій рідині [6].

• Гепатопротекторна властивість SAMe

У колі гастроентерологів SAMe добре відомий як препарат зі значними антиоксидантними та протизапальними властивостями [7], застосування якого дає змогу зменшити активність запального процесу в печінці, нівелювати ознаки ВПХ та швидко поліпшити самопочуття хворих [30]. Доведено, що введення SAMe супроводжується зменшенням активності цитолітичного синдрому, зниженням умісту в печінці загального холестерину, тригліцеридів, зменшенням експресії цитохрому p450-2E1e, гідроксипроліну, трансформувального фактора росту-β₁ і покращенням антиоксидантного балансу [5]. У низці робіт демонструються нормалізуювальний вплив SAMe на метаболізм ліпопротеїнів дуже низької щільності, його здатність стимулювати FXR, покращувати метаболізм глюкози, тобто впливати на основні патологічні процеси, які займають провідне місце в патогенезі МАСХП [25-27]. Сучасні систематичні огляди підтверджують нівелювання ВПХ на тлі призначення SAMe, що проявляється

нормалізацією рівнів лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази, АСТ й АЛТ [30].

• SAMe для нівелювання гепатогенної втоми при ВПХ

Ефективність SAMe у нівелюванні гепатогенної втоми при ВПХ доведено в доклінічних (механічних) випробуваннях і рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), а також систематичних оглядах. Систематичний огляд 3 РКД та 6 неРКД констатував зниження вираженості гепатогенної втоми у хворих з ВПХ на тлі прийому SAMe; для нівелювання втоми знадобилося від 2 до 6-8 тижнів залежно від застосованого дозування препарату [30].

Ще в одному метааналізі (n=3238) досліджували вплив SAMe на вираженість втоми в пацієнтів з різною гепатологічною патологією з ВПХ (алкогольна хвороба печінки, СХП, первинний біліарний холангіт, первинний склерозивний холангіт, цироз печінки різного генезу, вірусний гепатит, медикаментозне ураження печінки) [34]. У 16 дослідженнях використовували різні дози, шляхи введення та тривалість прийому SAMe. Автори метааналізу констатували, що незалежно від шляху введення SAMe ефективно нівелював гепатогенну втому при ВПХ як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі [34]. Вони відзначили дозозалежну дію препарату та можливість збереження постфекту після закінчення курсу лікування [34]. Слід додати, що SAMe визнаний у світі альтернативним варіантом лікування підліткової депресії [45], а також доцільним ефективним утручанням за неможливості призначення / непереносимості CІ33C/ CІ33CH [21].

ВИСНОВКИ

Хвороби печінки є одними з надзвичайно поширених у світі, захворюваність на СХП/МАСХП продовжує зростати. Наявність втоми, провідної скарги хворих на гепатологічну патологію, зокрема МАСХП, не тільки асоційована зі зниженням якості життя, високою активністю запального процесу та фіброгенезу в печінці, але й спричиняє стигматизацію, соціальну відстороненість, розвиток депресії та саркопенії, зростання тривожності й рівня смертності дорослих з НАЖХП*. Основні шляхи корекції гепатогенної втоми полягають у покращенні перебігу основного захворювання,

збільшенні, якщо змога, фізичної активності та призначенні препаратів з тонізуючою дією для покращення загального самопочуття. Оптимальним способом нівелювання гепатогенної втоми у хворих на СХП/МАСХП, що супроводжується ВПХ, є призначення SAME – препарату з двоспрямованою дією: позитивним впливом на печінку (протизапальні, гіполіпідемічні, антихолестатичні, антиоксидантні властивості) та головний мозок (поліпшення синтезу нейромедіаторів). Завдяки таким властивостям SAME не тільки сприяє нормалізації рівня печінкових ферментів, розрішенню холестазу, а також знижує прояви гепатогенної втоми як одного із симптомів ВПХ, СХП та поліпшує настрій.

* Після публікації настанови EASL (2024) та запровадження нової термінології (СХП, МАСХП) автори деяких сучасних публікацій продовжують використовувати термін «НАЖХП», якщо на момент планування/проведення дослідження застосовували чинні на той час діагностичні критерії НАЖХП. У цій статті ми зберегли авторську термінологію й використовували, відповідно, дефініції «СХП», «МАСХП» та «НАЖХП».

Література

1. Arold D., Bornstein S.R., Perakakis N., et al. Regional gray matter changes in steatotic liver disease provide a neurobiological link to depression: a cross-sectional UK Biobank cohort study. *Metabolism*. 2024; 159: 155983. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155983.
2. Austin P.W., Gerber L., Karrar A.K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int.* 2015; 35: 1489-1491.
3. Baden K.E.R., McClain H., Craig E., et al. S-adenosylmethionine (SAME) for central nervous system health: a systematic review. *Nutrients*. 2024; 16 (18): 3148. doi: 10.3390/nu16183148.
4. Barberá A., White T.M., Arora A.K., et al. Patient-reported outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2024. doi: 10.1055/a-2435-2091.
5. Bingül İ., Küçükgergin C., Fatih Aydın A., et al. Protective role of S-adenosylmethionine on high fat/high cholesterol diet-induced hepatic and aortic lesions and oxidative stress in guinea pigs. *Gen. Physiol. Biophys.* 2024; 43 (5): 411-421. doi: 10.4149/gpb_2024021.
6. Bottiglieri T., Godfrey P., Flynn T., et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1990; 53 (12): 1096-1098. doi: 10.1136/jnnp.53.12.1096.
7. Capelo-Diz A., Lachiondo-Ortega S., Fernández-Ramos D. Hepatic levels of S-adenosylmethionine regulate the adaptive response to fasting. *Cell Metab.* 2023; 35 (8): 1373-1389.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.002.
8. Cené C.W., Beckie T.M., Sims M., et al. Effects of objective and perceived social isolation on cardiovascular and brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11 (16): e026493. doi: 10.1161/JAHA.122.026493.
9. Cuomo A., Beccarini Crescenzi B., Bolognesi S., et al. S-adenosylmethionine (SAME) in major depressive disorder (MDD): a clinician-oriented systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2020; 19: 50. doi: 10.1186/s12991-020-00298-z.
10. Du X., Hu J., Xue J., et al. Rate and associated factors of fatigue in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional survey. *Int. J. Gen. Med.* 2024; 17: 2945-2953. doi: 10.2147/IJGM.S466980.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Obes. Facts*. 2024; 17 (4): 374-444. doi: 10.1159/000539371.
12. Funuyet-Salas J., Martín-Rodríguez A., Pérez-San-Gregorio M., et al. Health-related quality of life in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-cultural study between Spain and the United Kingdom. *PLoS One*. 2024; 19 (5): e0300362. doi: 10.1371/journal.pone.0300362.
13. Gangopadhyay A., Ibrahim R., Theberge K., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and mental illness: mechanisms linking mood, metabolism and medicines. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 1042442. doi: 10.3389/fnins.2022.1042442.
14. Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R., et al. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (28): 3669-3683. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3669.
15. Godoy-Matos A., Silva Júnior W., Valerio C. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12: 60. doi: 10.1186/s13098-020-00570-y.
16. Golubeva J., Sheptulina A., Yafarova A., et al. Reduced quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease may be associated with depression and fatigue. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (9): 1699. doi: 10.3390/healthcare10091699.
17. Hashida R., Kawaguchi T., Nakano D., et al. Fast score is associated with patient-reported outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2024. doi: 10.1097/MEG.0000000000002895.
18. Jung F.U., Luck-Sikorski C. Overweight and lonely? A representative study on loneliness in obese people and its determinants. *Obes. Facts*. 2019; 12 (4): 440-447. doi: 10.1159/000500095.

19. Karlsen T.H., Sheron N., Zelber-Sagi S., et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet*. 2022; 399 (10319): 61-116. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01701-3.
20. Kim D., Manikar R., Shaikh A., et al. Depression in nonalcoholic fatty liver disease and all-cause/cause-specific mortality. *Eur. J. Clin. Invest.* 2024; 54 (1): e14087. doi: 10.1111/eci.14087.
21. Lande R.G. Nutraceutical augmentation strategies for depression: a narrative review. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2020; 120 (2): 100-106. doi: 10.7556/jaoa.2020.019.
22. Liang W., Zhong K., Lai T., et al. Causal relationship between depression and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a bidirectional Mendelian randomized study. *Front. Psychiatry*. 2024; 15: 1384003. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1384003.
23. Liu J., Gong X., Lv H., et al. Is fatigue related to the severity of liver inflammation in patients with chronic liver disease? A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023; 13 (4): e069028. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069028.
24. Mahashabde M.L., Bhavsar H.M., Kumar L., et al. A study of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism: a cross-sectional study in a tertiary care hospital. *Cureus*. 2024; 16 (9): e68956. doi: 10.7759/cureus.68956.
25. Mao H. Hepatoprotective effect of S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomol. Res. Ther.* 2019; 8: 176. doi: 10.35248/2167-7956.19.8.176.
26. Marigorta U.M., Millet O., Lu S., et al. Dysfunctional VLDL metabolism in MASLD. *NPJ Metab. Health Dis.* 2024; 2 (1): 16. doi: 10.1038/s44324-024-00018-1.
27. Matsui Y., Yamagami I., Iwata N. S-adenosyl-L-methionine improves the changes of calcium content and glucose metabolism after transient ischemia in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 1989; 49 (1): 119-124. doi: 10.1254/jjp.49.119.
28. Nguyen H.H., Swain M.G. Avenues within the gut-liver-brain axis linking chronic liver disease and symptoms. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1171253. doi: 10.3389/fnins.2023.1171253.
29. Niezen S., Noll A., Bamporiki J., Rogal S.S. Management of fatigue and sleep disorders in patients with chronic liver disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2024; 23 (1): e0122. doi: 10.1097/CLD.0000000000000122.
30. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2020; 12 (2): 46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46.
31. Peng J.K., Hepgul N., Higginson I. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Palliat. Med.* 2019; 33: 24-36.
32. Peng T.R., Cheng H., Wu T. S-adenosylmethionine (SAMe) as an adjuvant therapy for patients with depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2024; 86: 118-126. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2024.01.001.
33. Phaw N.A., Leighton J., Dyson J., et al. Managing cognitive symptoms and fatigue in cholestatic liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 15 (3): 235-241. doi: 10.1080/17474124.2021.1844565.
34. Raikhelson K.L., Kondrashina E. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Ter. Arkh.* 2019; 91 (2): 134-142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
35. Sarris J., Papakostas G.I., Vitolo O., et al. S-adenosyl methionine (SAMe) versus escitalopram and placebo in major depression RCT: efficacy and effects of histamine and carnitine as moderators of response. *J. Affect. Disord.* 2014; 164: 76-81. doi: 10.1016/j.jad.2014.03.041.
36. Sarris J., Ravindran A., Yatham L., et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) taskforce. *World J. Biol. Psychiatry*. 2022; 23 (6): 424-455. doi: 10.1080/15622975.2021.2013041.
37. Shea S., Lionis C., Atkinson L., et al. Support needs and coping strategies in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multidisciplinary approach to potential unmet challenges beyond pharmacological treatment. *Livers*. 2023; 3 (1): 1-20. doi: 10.3390/livers3010001.
38. Shea S., Lionis C., Kite C., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and coexisting depression, anxiety and/or stress in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1357664. doi: 10.3389/fendo.2024.1357664.
39. Sheptulina A.F., Yafarova A.A., Golubeva J., et al. Clinically meaningful fatigue and depression are associated with sarcopenia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (6): 932. doi: 10.3390/jpm13060932.
40. Soto-Angona Ó., Anmella G., Valdés-Flórido M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 261. doi: 10.1186/s12916-020-01713-8.
41. Tobin D., Vuckovic A., Sarris J. Targeting divergent pathways in the nutritional management of depression. *Nutrients*. 2024; 16 (16): 2806. doi: 10.3390/nu16162806.
42. Ullah H., Khan A., Rengasamy K., et al. The efficacy of S-adenosyl methionine and probiotic supplementation on depression: a synergistic approach. *Nutrients*. 2022; 14 (13): 2751. doi: 10.3390/nu14132751.
43. Xiao J., Lim L., Ng C., et al. Is fatty liver associated with depression? A meta-analysis and systematic review on the prevalence, risk factors, and outcomes of depression and non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 691696. doi: 10.3389/fmed.2021.691696.
44. Xu J., Wang X., Xu W., et al. The protective effect of S-adenosylmethionine on chronic adolescent stress-induced depression-like behaviors by regulating gut microbiota. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 982: 176939. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176939.
45. Younossi Z.M., AlQahtani S.A., Funuyet-Salas J., et al. The impact of stigma on quality of life and liver disease burden among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2024; 6 (7): 101066. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101066.
46. Younossi Z.M., Kalligeros M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2024. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
47. Younossi Z.M., Paik J.M., Golabi P., et al. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: data from National Health and nutrition examination survey 2005-2010 and 2017-2018. *Liver Int.* 2022; 42 (12): 2646-2661. doi: 10.1111/liv.15437.

РОЛЬ ДІЄТИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ КРОНА Й ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

За останнє десятиліття з'явилися дані, які вказують на роль дієти в розвитку та перебігу запальних захворювань кишківника (ЗЗК) – хвороби Крона (ХК) і виразкового коліту (ВК). Однак наявна література містить чимало несподіваних або суперечливих висновків. Тому доцільним є обговорення даних щодо профілактичного впливу дієти, а також її ролі в лікуванні пацієнтів з ХК та ВК і запобіганні рецидивам.

ДІЄТА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗЗК

У великих проспективних когортних дослідженнях встановлено, що розвиток ХК може бути пов'язаний зі споживанням білка, яке вдвічі перевищує сучасні дієтичні рекомендації, а також із напоями з цукром. Натомість захисні дієтичні чинники включають докозагексаєнову кислоту (ω_3 -поліненасичена жирна кислота), молочні продукти, клітковину, зокрема з фруктів і зернових, поліфеноли (вино, виноград, деякі трави), а також харчовий калій і цинк.

Для невиразкового коліту (НВК) споживання м'яса, особливо червоного, ω_6 -поліненасичених жирних кислот і трансненасичених жирів стійко асоціювалося з розвитком захворювання, тоді як олеїнова кислота та вітамін D демонстрували захисний ефект [1].

☉ *Середземноморська дієта та моделі здорового способу життя*

Середземноморська дієта (СМД) характеризується підвищеним споживанням цільнозернових продуктів, фруктів, овочів, бобових, горіхів, оливкової олії, помірним умістом риби/морепродуктів, молочних продуктів, вина й обмеженим споживанням м'яса (особливо червоного) (рис.) [2].

У дослідженні, що охоплювало дві шведські когорти, показано зниження ризику виникнення ХК в осіб, які дотримувалися СМД, тоді як два інші дослідження не виявили жодного зв'язку. Одне з пояснень цієї невідповідності може полягати в різних підходах до розрахунку показників СМД. Зокрема, молочні продукти були враховані в оцінці СМД у шведському дослідженні, й навпаки, не враховані в дослідженнях, результати яких не виявили зв'язку.

Водночас у дослідженнях не було виявлено зв'язку між дотриманням СМД та ризиком розвитку ВК.

Своєю чергою, оцінка дотримання здорового способу життя, що враховувала порівняльні харчові чинники, високий уміст фруктів, овочів, горіхів і риби на тлі низького вмісту червоного м'яса, а також чинники способу життя, масу тіла, куріння та фізичні навантаження, продемонструвала зниження ризику розвитку як ХК, так і ВК у декількох незалежних дослідженнях [1].

За даними Біобанку США, дотримання здорового способу життя на додаток до здорової дієти на 50% зменшує ризик розвитку ЗЗК в осіб групи високого спадкового ризику. І навпаки, дієти, які вважаються нездоровими (з високим споживанням м'яса й низьким умістом фруктів і овочів), були асоційовані з розвитком ХК та ВК [3].

☉ *Емпірична дієтична запальна модель*

Розрахунок індексу так званої емпіричної дієтичної запальної моделі (ЕДЗМ) ґрунтується на 18 запальних і протизапальних харчових продуктах, пов'язаних із С-реактивним білком і циркулювальними цитокінами в здоровій популяції. Відповідно до розрахунків «запальними» продуктами були червоне м'ясо та м'ясні субпродукти, а також деяка риба й овочі. При цьому пиво та піца виявилися на подив «протизапальними». Подальше оцінювання ЕДЗМ у семи країнах не виявило зв'язку з профілактикою ХК та ВК [1].

☉ *Ультраоброблена їжа*

Метааналіз п'яти когортних досліджень показав підвищення ризику до 40% для розвитку ХК від уживання ультраобробленої їжі (УОІ), але не для ВК [1]. Однак існують певні труднощі

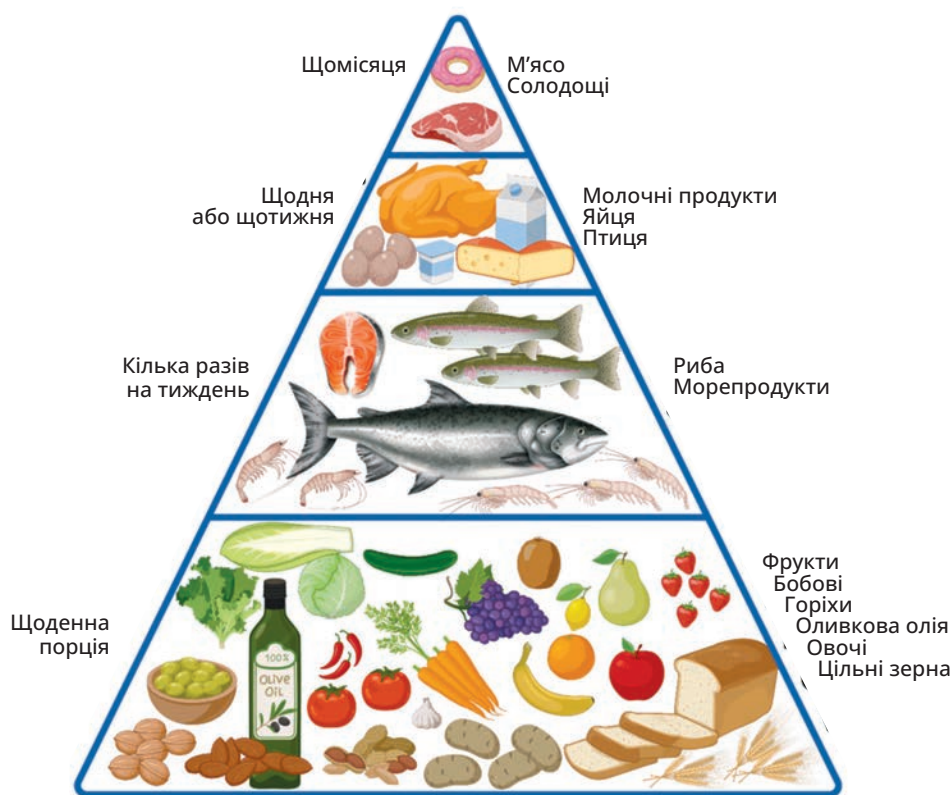


Рис. «Піраміда» середземноморської дієти [2]

в інтерпретації даних, оскільки наявні різні класифікації УОЇ, а харчова цінність і склад дуже різняться. Наприклад, ароматизований консервований тунець і морозиво вважаються УОЇ. Дієти з високим умістом УОЇ часто також містять більше жиру, цукру та менше клітковини, але не виключено, що й сама ультраобробка, а не склад раціону, може бути пов'язана з наслідками для здоров'я. Зокрема, сучасні настанови рекомендують обмежити УОЇ також і для нащадків пацієнтів із ЗЗК.

● **Інтерпретація для клінічної практики**

СМД з великою кількістю рослинної основи, помірним умістом риби та молочних продуктів, а також низьким умістом м'яса й УОЇ відповідає принципам здорового харчування та може зменшити ризик розвитку ХК. Хоча зв'язок дієти з розвитком НВК менш очевидний (за винятком збільшення ризику при споживанні червоного м'яса), її доцільно рекомендувати також і для представників групи високого ризику розвитку ВК [1].

ДІЄТА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЗК

За останнє десятиліття з'явилося багато нових дієт, які стали кандидатами на індукційну терапію. Першим дієтичним утручанням для індукції ремісії було ексклюзивне ентеральне харчування (ЕЕХ) для ХК, але його важко підтримувати понад 6-8 тижнів [1].

● **Ексклюзивне ентеральне харчування**

Дані про ефективність ЕЕХ, що замінює їжу рідкими харчовими добавками протягом 6-8 тижнів, є найвагомішими для педіатричних пацієнтів з ХК (83% ремісії). Саме тому консенсусні рекомендації визнають ЕЕХ як терапію першої лінії для індукції ремісії в дітей з активною люмінальною ХК.

Використання ЕЕХ у дорослих стає дедалі популярнішим, хоча докази ефективності не настільки переконливі порівняно з кортикостероїдами. Показники ремісії коливаються між 45 та 81%, тому консенсусні рекомендації нещодавно визнали доцільність використання ЕЕХ у лікуванні дорослих пацієнтів із ЗЗК [4].

Механізм дії ЕЕХ невідомий, але, ймовірно, є результатом складної взаємодії між імунною відповіддю слизової оболонки та середовищем просвіту.

● **Часткове ентеральне харчування**

При частковому ентеральному харчуванні (ЧЕХ) лише частина їжі замінюється ентеральним харчуванням, а решта дієти залишається необмеженою. Сьогодні існує менше доказів щодо ЧЕХ, аніж для ЕЕХ, як індукційної терапії ХК, однак відсоток потреби в калоріях, що забезпечується ентеральним харчуванням, ймовірно, має значення для рівня ремісії. Враховуючи природу ЧЕХ-терапії, вважають, що її харчовий склад подібний до складу ЕЕХ, особливо

тому, що пропорція їжі в дієті не змінюється, за винятком так званої дієти при ХК [1].

☉ **Дієта при ХК**

Дієта при ХК у поєднанні з ЧЕХ залишається єдиною дієтичною терапією з відтворюваними доказами ефективності для лікування активної ХК. Обґрунтування дієти полягає в тому, що вона виключає дієтичні компоненти, залучені до розвитку ХК, як-от тваринні жири, червоне м'ясо, глютен, молочні продукти, мальтодекстрин та УОІ. При цьому обов'язковим є щоденне споживання курки, яєць, картоплі, яблук і бананів, тоді як уміст клітковини, зокрема цільнозернових продуктів, бобових, горіхів і більшості фруктів та овочів, – обмежується [1].

☉ **Дієти, спрямовані на лікування ВК**

Нині розглядаються дві терапевтичні дієти для пацієнтів з ВК. Перша (UCED) передбачає обмеження цільнозернових і бобових, щоденне обмеження тваринного білка, молочних продуктів, пшениці, УОІ, а також збільшення кількості фруктів і овочів, включаючи картоплю.

Основними стратегіями другої дієти (4-SURE) є обмеження загального білка до 75-90 г/день, обмеження вмісту сірковмісних амінокислот до 1,5-2,0 г/день, уникнення сульфатів/сульфатів, нітритів/нітратів і карагенанових харчових добавок на тлі включення 10-15 г/день стійкого крохмалю та повільно зброджуваного некрохмального полісахариду.

Обидві дієти додатково акцентують на включенні стійкого крохмалю й інших компонентів, які модулюють мікрооточення дистального просвіту.

Зазначається, що для обґрунтування гіпотетичних терапевтичних компонентів дієти вкрай необхідне потужне дослідження з контрольованим порівнянням. Утім, концепції дієт UCED і 4-SURE щодо уникнення червоного м'яса узгоджуються з доказами запобігання розвитку ВК [1].

☉ **Інтерпретація для клінічної практики**

ЕЕХ та дієта при ХК з ЧЕХ є єдиними дієтичними методами лікування, які підтримуються високоякісними дослідженнями для терапії активної ХК.

Водночас ці висновки суперечать тим, які спостерігаються щодо дієти, котра запобігає розвитку ХК.

Попри меншу надійність доказів, дієти для лікування ВК загалом узгоджуються з рекомендаціями щодо здорового харчування, котрі обмежують червоне м'ясо та збільшують кількість клітковини [1].

ДІЄТА, ЩО ЗАПОБІГАЄ РЕЦИДИВУ ЗЗК

Сукупні дані демонструють можливість маніпулювання дієтою для підтримання ремісії. На це вказує спостереження, що відновлення приймання їжі після ремісії, спричиненої ЕЕХ, реактивує кишкове запалення в пацієнтів з ХК.

При цьому остаточно не зрозуміло, чи має дієта як підтримувальний засіб відповідати засадам лікування хвороби чи принципам запобігання їй (особливо коли є розбіжність між дієтами, як у разі ХК). Кілька досліджень, що оцінюють вплив певної дієти на частоту рецидивів у пацієнтів з неактивним ЗЗК, надають деякі ключі до вирішення цього питання [1].

☉ **Підтримання ремісії при ХК**

Роль дієти в підтриманні ремісії в пацієнтів з ХК протягом щонайменше 6 місяців було оцінено в кількох дослідженнях. Три дослідження, в яких оцінювали ЧЕХ у дорослих порівняно зі звичайною дієтою або тіопуринами, виявили зниження частоти рецидивів протягом 6-24 місяців. Ретроспективні педіатричні дослідження також указали на користь ЧЕХ через 12 місяців.

Своєю чергою, обмеження споживання червоного й обробленого м'яса в понад 200 пацієнтів із хронічною ХК не виявило зв'язку із симптоматичним рецидивом протягом 49 тижнів. Навпаки, напіввегетаріанська дієта (зі зменшеним споживанням тваринного білка та жиру) знижувала ризик рецидиву в обсерваційному дослідженні 16 пацієнтів. Можливо, високий уміст клітковини в дієті був захисним, що узгоджується з дослідженням, у якому споживання понад 23 г харчових волокон щодня на 40% знижувало ризик рецидиву протягом 6 місяців. Це є черговою невідповідністю в лікуванні ХК, оскільки ЧЕХ передбачає низьке споживання клітковини [1].

☉ **Підтримання ремісії при ВК**

Два неконтрольовані обсерваційні дослідження показали суперечливі результати протягом 12 місяців: перше продемонструвало п'ятиразовий ризик рецидиву ВК при вживанні червоного й обробленого м'яса, тоді як друге не виявило такого зв'язку.

Вищезгадана напіввегетаріанська дієта, а також дієта з високим умістом клітковини сприяли зниженню частоти рецидивів протягом 5 років у пацієнтів з ВК, якщо їх розпочинали під час індукційної терапії [5].

Нарешті, в пацієнтів з ВК після тотальної проктоколектомії з анастомозом клубової кишки й анального каналу дотримання СМД було пов'язане

з нижчими маркерами запалення та меншою частотою ілеїту [1].

● Інтерпретація для клінічної практики

Дослідження, що оцінюють дієту для підтримання ремісії при ХК, продемонстрували суперечливі результати. Рекомендації щодо здорового харчування слід підтримувати за відсутності чітких дієтичних шляхів. І навпаки, концепція здорового харчування є більш багатонадійною стратегією для збереження ремісії при НБК [1].

ВИСНОВКИ

Дієта добре зарекомендувала себе як модифікатор у профілактиці та лікуванні ХК і ВК. Численні епідеміологічні дослідження підтримують ідею

про те, що здорова дієта, змодельована за СМД, ймовірно, є корисною для профілактики ЗЗК, принаймні для ХК.

Потрібні дослідження тривалого дієтичного лікування з метою підтримання ремісії, перш ніж можна буде змінити рекомендації щодо здорового харчування при ХК.

Схожі принципи здорового харчування мають бути застосовані типово для ВК, з наголосом на меншій кількості червоного м'яса. Зазначена порада має залишатися актуальною для активного та неактивного НБК за відсутності високоякісних досліджень, які свідчили би про інше [1].



Література

1. Halmos E.P., et al. Role of diet in prevention versus treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Frontline Gastroenterol.* 2024; 15 (3): 247-257. doi: 10.1136/flgastro-2023-102417.
2. Bisaglia M. Mediterranean diet and Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24 (1): 42. doi: 10.3390/ijms24010042.
3. Sun Y., et al. The contribution of genetic risk and lifestyle factors in the development of adult-onset inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2023; 118: 511-522. doi: 10.14309/ajg.0000000000002180.
4. Melton S.L., et al. Lessons from an audit of exclusive enteral nutrition in adult inpatients and outpatients with active Crohn's disease: a single-centre experience. *Frontline Gastroenterol.* 2023; 14: 6-12. doi: 10.1136/flgastro-2022-102173.
5. Chiba M., et al. Relapse prevention by plant-based diet incorporated into induction therapy for ulcerative colitis: a single-group trial. *Perm. J.* 2019; 23: 18-220. doi: 10.7812/TPP/18-220.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА: КЛЮЧОВИЙ ПРЕПАРАТ У ТЕРАПІЇ ПЕРВИННОГО БІЛІАРНОГО ХОЛАНГІТУ



Первинний біліарний холангіт (ПБХ) – це рідкісне автоімунне холестатичне захворювання печінки, яке характеризується ураженням дрібних внутрішньопечінкових жовчних проток, що призводить до холестазу, фіброзу й потенційно до цирозу печінки. Без ефективного лікування ПБХ здатний швидко прогресувати та спричиняти тяжкі печінкові ускладнення, як-от портальна гіпертензія й печінкова недостатність, а також підвищену смертність серед пацієнтів.

Тривалий час етіологічні та патогенетичні чинники розвитку ПБХ були невідомі, тому впровадження ефективного медикаментозного лікування для уповільнення прогресування фіброзу печінки було неможливим і єдиною надією на виживання для пацієнтів з пізніми стадіями хвороби була трансплантація печінки.

Зважаючи на автоімунну природу ураження печінки при ПБХ, проводилися численні дослідження щодо використання в його терапії різних препаратів з імуносупресивною та протизапальною діями (в тому числі кортикостероїдів, колхіцину, циклоспорину, метотрексату, D-пеніциламіну, азатиоприну), проте клінічні ефекти такого лікування були мінімальними, а побічні реакції – значними. Справжнім проривом у терапії ПБХ стало впровадження урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) як препарату першої лінії. Своєчасна діагностика ПБХ і призначення УДХК дають змогу покращити клінічний перебіг хвороби, уповільнити розвиток фіброзу та цирозу печінки, поліпшити показники виживаності пацієнтів без трансплантації печінки.

Етіологія ПБХ є багатофакторною й охоплює різноманітні генетичні, епігенетичні, імунологічні чинники, а також несприятливі чинники довкілля. Як і багато інших автоімунних захворювань, ПБХ значно частіше трапляється в жінок; вважається, що співвідношення пацієнтів жіночої та чоловічої статі близьке до 9-10:1. Імовірність виникнення ПБХ зростає з віком, і переважна більшість пацієнтів отримують діагноз у віці 35-55 років. ПБХ може виступати коморбідним станом з іншими автоімунними хворобами, як-от автоімунний гепатит, системний червоний вовчак, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит тощо. ПБХ вважається рідкісним захворюванням: за різними даними, його поширеність коливається від 1,91 до 40,2 випадку на 100 000 населення. Першими симптомами зазвичай виступають утомлюваність, сухість слизових оболонок очей і рота та виражений свербіж, який переважно локалізований у ділянках долонь і стоп і підсилюється вночі; рідше можуть траплятися біль і дискомфорт

у правому верхньому квадранті живота. Із прогресуванням хвороби виступають на передній план симптоми, пов'язані з порушенням метаболізму ліпідів (гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, дефіцити жиророзчинних вітамінів, остеопенія й остеопороз, виникнення ксантом і ксантелазм), а в тяжких випадках – прояви цирозу печінки та портальної гіпертензії. Ще одним загрозливим ускладненням ПБХ, особливо для пацієнтів з фіброзом і цирозом печінки, є розвиток гепатоцелюлярної карциноми.

Хоча діагностика ПБХ значно покращилася останніми роками, велика кількість пацієнтів залишаються недіагностованими. Діагноз ПБХ має розглядатися при виявленні ознак холестазу (підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) і у-глутамілтрансферази (ГГТ) у сироватці крові, жовтяниця, свербіж) чи цирозу печінки, що не можуть бути пояснені іншими причинами. Діагноз ПБХ може бути встановлений за наявності двох із трьох об'єктивних критеріїв: титр сироваткових антимітохондріальних

антитіл (АМА) $\geq 1:40$, підвищення рівнів ЛФ $\geq 1,5$ від верхньої межі норми (ВМН) протягом ≥ 24 тижнів і відповідна гістологічна картина біоптатів печінки (зокрема, негнійний холангіт й ураження міжчасточкових жовчних протоків). Біопсія печінки не є обов'язковою для встановлення діагнозу ПБХ в АМА-позитивних пацієнтів і переважно використовується для визначення стадії хвороби та в клінічних випробуваннях. Окрім того, в пацієнтів з ПБХ часто спостерігаються підвищення активності амінотрансфераз та рівня імуноглобулінів, переважно IgM, а також зростання титрів ANA anti-sp100 й anti-gp210.

Метою лікування ПБХ є покращення лабораторних показників, стабілізація або покращення гістологічних результатів, запобігання цирозу печінки та його декомпенсації, профілактика розвитку гепатоцелюлярної карциноми, а також покращення якості життя. Немедикаментозне лікування ПБХ полягає в дотриманні здорового способу життя (фізична активність, дієта, виключення алкоголю та паління). Медикаментозне лікування ПБХ розпочинається з монотерапії УДХК, за потреби додатково призначаються препарати другої лінії (обетихолева кислота, фібрати, будесонід).

УДХК ЯК ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ В ЛІКУВАННІ ПБХ

УДХК – це 7- β -епімер хенодезоксихолевої кислоти, що за своїми характеристиками є гідрофільною, нецитотоксичною жовчною кислотою, яка природно міститься у складі жовчі. УДХК має гепатопротекторну та жовчогінну дії, зменшує апікальне захоплення токсичних гідрофобних ендогенних жовчних кислот холангіоцитами, захищає мембрану

гепатоцитів від впливу токсичних солей жовчних кислот і пригнічує вироблення прозапального інтерлейкіну-2 [9]. Приймання УДХК дає змогу зменшити концентрацію в жовчі потенційно гепатотоксичних гідрофобних жовчних кислот (холевої, хенодезоксихолевої, дезоксихолевої та літохолевої); описано кореляцію між збільшенням частки УДХК у жовчі й покращенням біохімічних показників функції печінки [7]. Терапія УДХК затримує прогресування фіброзу в пацієнтів з ПБХ шляхом зменшення запалення та зниження продукції колагену зірчастими клітинами печінки [11]. Механізм дії та позитивні ефекти УДХК при ПБХ показані на рисунку 1 [10].

Монотерапія УДХК у дозі 13-15 мг/кг маси тіла на добу є золотим стандартом першої лінії лікування ПБХ [1, 2, 21]. УДХК зазвичай добре переноситься пацієнтами; побічні ефекти, як-от свербіж, діарея чи біль у правому верхньому квадранті живота, є рідкісними [13]. Приймання УДХК є безпечним під час вагітності та після пологів, тому переривати лікування ПБХ у вагітних пацієнток не потрібно [116]. Довготривале профілактичне застосування УДХК після трансплантації печінки більш ніж удвічі знижує ризик рецидиву ПБХ, приблизно втричі – ризик відторгнення трансплантата й більш ніж удвічі – ризик смерті через печінкові ускладнення; також приймання УДХК дає змогу знизити показники загальної смертності [120].

Більшість пацієнтів з ПБХ демонструє добру терапевтичну відповідь на монотерапію УДХК, проте деякі пацієнти не мають значного покращення лабораторних показників після призначення УДХК або демонструють неповну відповідь [4]. У таких пацієнтів приймання УДХК варто продовжувати та доповнювати препаратами терапії другої лінії, до яких належать обетихолева кислота, фібрати й будесонід.

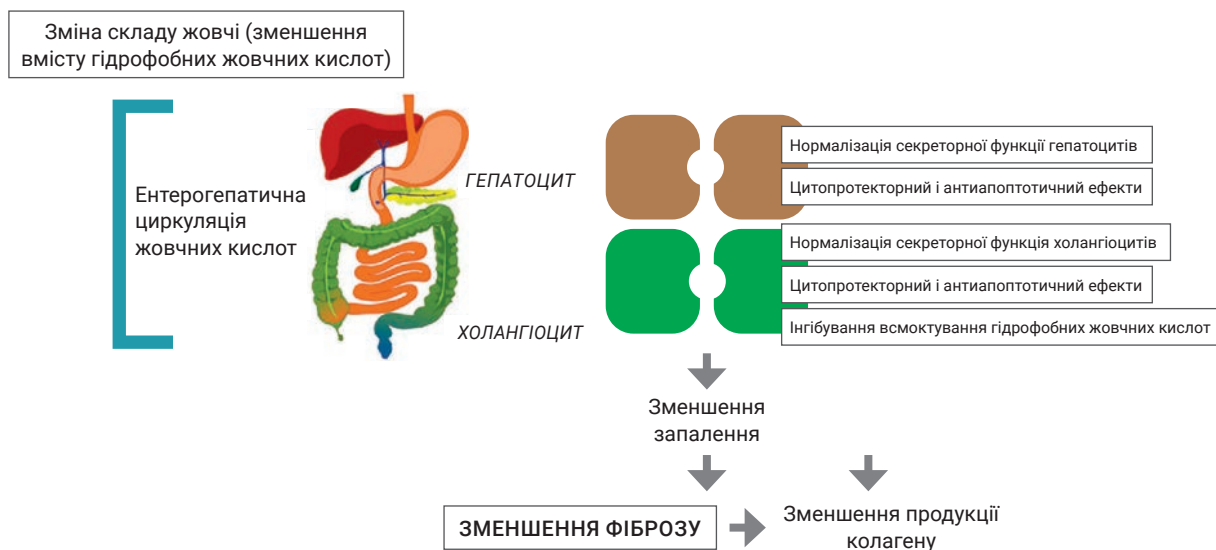


Рис. 1. Механізм дії УДХК при ПБХ

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДХК ПРИ ПБХ: ВПЛИВ НА ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ

Ефективність терапії УДХК для пацієнтів з ПБХ було доведено за результатами численних наукових публікацій. У першому ж клінічному дослідженні застосування стандартних доз УДХК (13-15 мг/кг) було продемонстровано значне покращення лабораторних показників у пацієнтів з ПБХ: протягом 2 років лікування активність ГГТ, ЛФ, аланінамінотрансферази та рівень білірубину знизилися на 78, 65, 68 і 36% відповідно [8]. За результатами нещодавнього метааналізу було показано, що призначення УДХК нормалізує рівні загального холестерину й ліпопротеїнів низької щільності, не впливаючи на рівні ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів [12].

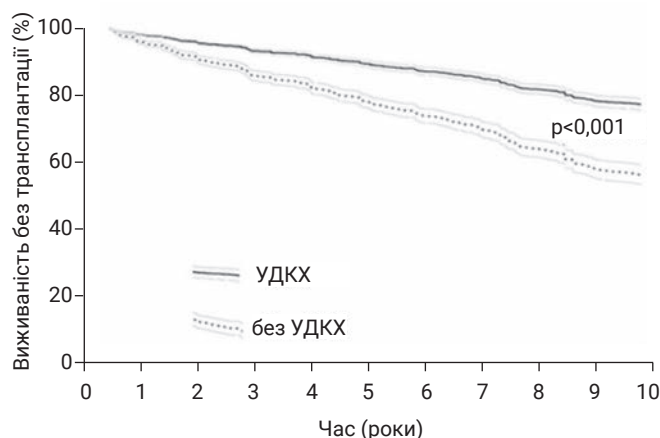


Рис. 2. Порівняння виживаності без трансплантації печінки в пацієнтів з ПБХ, які отримували УДХК, і нелікованих пацієнтів. Графік побудовано згідно з моделлю пропорційних ризиків Кокса з поправкою на обернену ймовірність зваженості лікування; 95% ДІ візуалізовано сірими лініями

Найвагомішими доказами щодо позитивного впливу УДХК на виживаність пацієнтів з ПБХ стали результати міжнародного когортного дослідження з використанням бази даних Глобальної дослідної групи ПБХ. Загалом до аналізу були включені 3902 пацієнти з ПБХ, з яких 90,4% пацієнтів отримували УДХК; середня тривалість спостереження становила 7,8 року (від 4,1 до 12,1 року). Терапія УДХК достовірно покращила виживаність без трансплантації печінки порівняно з нелікованими пацієнтами (співвідношення ризиків (СР) 0,46; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,40-0,52; $p<0,001$). Крім того, пацієнти з неповною відповіддю на УДХК після 1 року лікування мали значно кращу виживаність без трансплантації печінки, ніж неліковані

пацієнти (СР 0,56; 95% ДІ 0,45-0,69; $p<0,001$). Відмінності у виживаності без трансплантації печінки між пацієнтами, які отримували УДХК, і нелікованими пацієнтами відображено на рисунку 2 [16]. У ході багатофакторного аналізу бази даних Глобальної дослідної групи ПБХ також було виявлено, що пацієнти, які не отримували УДХК, мали вищі ризики прогресування хвороби та розвитку серйозних печінкових ускладнень порівняно з пацієнтами, які отримували УДХК [17].

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДХК ПРИ ПБХ: ВПЛИВ НА ГІСТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ

За результатами досліджень біоптатів печінки пацієнтів з ПБХ було продемонстровано, що лікування УДХК дає змогу в деяких випадках покращити гістологічні показники, а в інших – уповільнити прогресування стадій фіброзу.

Зокрема, в публікації Angulo та співавт. описано проведення парних біопсій у 16 пацієнтів з ПБХ, які отримували УДХК, і порівняння їхніх результатів з біоптатами від 51 пацієнта, які отримували неефективне лікування (d-пеніциламін) або плацебо. Первинні біопсії проводилися до початку лікування, а повторні – щонайменше через 5 років після початку приймання УДХК.

У групі УДХК прогресування хвороби згідно з гістологічними показниками відбулося в 50% учасників, тоді як у контрольній групі прогресування було виявлено в 71% пацієнтів. Приймання УДХК дало змогу відтермінувати дебют цирозу печінки в пацієнтів, які отримували лікування, порівняно з контрольною групою (13 проти 49%; $p=0,009$) [18].

В іншому дослідженні повторні біопсії було проведено приблизно через 4 роки від початку лікування. Кількість гранулематозних деструктивних уражень міжчасточкових жовчних проток значно зменшилася; запальні й некротичні зміни часточок зменшилися; вираженість лімфоцитарного фрагментарного некрозу та проліферації проток не змінилася. Фіброз прогресував у 14 пацієнтів, регресував – у 10 пацієнтів; у решти ($n=30$) стадія фіброзу не змінилася [19].

Kumagi та співавт. досліджували парні біоптати пацієнтів з ПБХ після 10-річного періоду спостереження. При повторній біопсії стадія фіброзу зменшилася у 8 пацієнтів (11,6%), зросла у 33 пацієнтів (47,8%) і залишилася незмінною у 28 пацієнтів (40,6%); слід зазначити, що зменшення стадії фіброзу було зафіксовано лише у хворих, які мали терапевтичну відповідь на УДХК [20].

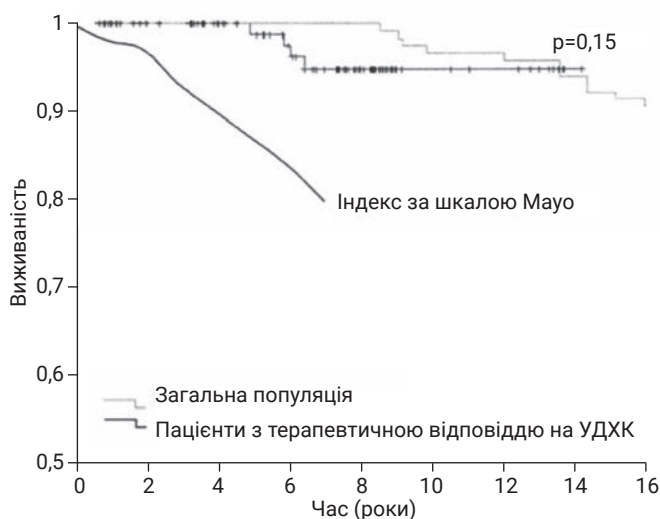


Рис. 3. Порівняння виживаності пацієнтів з ПБХ, які відповідають на лікування УДХК, із загальною популяцією

ОЦІНЮВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ВІДПОВІДІ НА УДХК: ПРОГНОСТИЧНІ ШКАЛИ

Для оцінювання ефективності терапії УДХК використовуються різні критерії, об'єднані в прогностичні шкали [20, 22-27, 29-33]. Якісні бінарні шкали оцінюють динаміку лабораторних показників після лікування УДХК для визначення наявності чи відсутності терапевтичної відповіді; системи тривалого оцінювання поєднують аналіз лабораторних показників і віку до початку лікування з лабораторними показниками після призначення УДХК. Пацієнти, що демонструють терапевтичну відповідь на лікування УДХК, за даними досліджень, мають кращий прогноз щодо перебігу хвороби, нижчі ризики розвитку тяжких печінкових ускладнень

ТАБЛИЦЯ. Прогностичні шкали для оцінювання терапевтичної відповіді на терапію УДХК у хворих на ПБХ

Шкала оцінювання	Тривалість лікування УДХК (місяці)	Критерії визначення терапевтичної відповіді	Прогноз для пацієнтів, які відповідають на лікування УДХК	Прогноз для пацієнтів, які не відповідають на лікування УДХК
Якісні бінарні системи оцінювання (терапевтична відповідь наявна/відсутня)				
Rochester	6	ЛФ <2 ВМН, <4,5 за шкалою ризику Mayo для ПБХ	Збереження терапевтичної відповіді після 2 років терапії УДХК	93% пацієнтів, у яких розвинулося варикозне розширення вен стравоходу/шлунка, мали оцінку ризику за шкалою Mayo ≥ 4
Barcelona	12	Зниження ЛФ >40% від початкового або ЛФ ≤ 1 ВМН	Вживаність пацієнтів наближена до такої в загальній популяції (див. рис. 2)	Вживаність пацієнтів гірша, ніж у загальній популяції (див. рис. 2)
Paris-I	12	ЛФ <3 ВМН, АСТ <2 ВМН, загальний білірубін ≤ 1 мг/дл (17,1 ммоль/л)	10-річна виживаність без трансплантації печінки – 90%	10-річна виживаність без трансплантації печінки – 51%
Paris-II	12	ЛФ $\leq 1,5$ ВМН, АСТ $\leq 1,5$ ВМН, загальний білірубін ≤ 1 ВМН	5-, 10- та 15-річна безрецидивна виживаність становила 100%	5-, 10- та 15-річна виживаність пацієнтів становила 93, 87 і 74% відповідно
Rotterdam	12	Загальний білірубін ≤ 1 ВМН, альбумін ≥ 1 ВМН	Пацієнти, які реагують на УДХК, мають кращу виживаність після 1 року лікування, ніж ті, хто не реагує	
ENHME	6	Зниження ГГТ >70% від початкового або ГГТ ≤ 1 ВМН	Менша ймовірність розвитку таких клінічних проявів, як свербіж, асцит, варикозне розширення вен стравоходу, жовтяниця й енцефалопатія	Частіше спостерігалися свербіж, асцит, варикозне розширення вен стравоходу, жовтяниця й енцефалопатія
Toronto	24	ЛФ $\leq 1,67$ ВМН	Пацієнти з терапевтичною відповіддю на УДХК мали кращі гістологічні показники біоптатів печінки, ніж ті, хто не відповів на лікування УДХК	
Xi'an	1	ЛФ $\leq 2,5 \times$ ВМН, АСТ $\leq 2 \times$ ВМН, загальний білірубін $\leq 1 \times$ ВМН	5-річна виживаність без серйозних печінкових ускладнень становила 97%	5-річна виживаність без серйозних печінкових ускладнень становила 64%

УРСОЛІЗИН

Урсодезоксихолева кислота 300 мг №100

Обґрунтований вибір у лікуванні захворювань гепатобіліарної системи¹⁻⁴



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ⁴

Склад: діюча речовина: 1 капсула містить кислоти урсодезоксихолевої 300 мг.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчівідвідних шляхів. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТХ A05A A02

Показання. Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому жовчних(их) каменів(ів). Лікування біліарного рефлюкс-гастриту. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до жовчних кислот або до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу; гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток; непрохідність жовчних проток (закрутка загальної жовчної протоки або протоки міхура); часті епізоди жовчних колик; рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура; порушення швидкості жовчного міхура.

Спосіб застосування та дози. Для розчинення холестеринових жовчних каменів рекомендована доза препарату становить 10 мг УДХК/кг маси тіла. Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи водою, 1 раз на добу увечері перед сном. Капсули потрібно приймати регулярно. Необхідний для розчинення жовчних каменів час зазвичай становить 6-24 місяців. Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту зазвичай слід призначати прийом 1 капсули на добу увечері перед сном протягом 10-14 днів. Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) добова доза препарату залежить від маси тіла та становить 14 ± 2 мг УДХК/кг маси тіла. У перші 3 місяці лікування капсули потрібно приймати, розподіливши добову дозу на 3 прийоми протягом дня. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на день увечері. Застосування препарату при первинному біліарному цирозі може бути необхідним у часі. Принципових обмежень для застосування препаратів УДХК дітям немає, але капсули не слід застосовувати дітям з масою тіла менше 47 кг.

Побічні реакції. З боку шлунково-кишкового тракту: випадки пастоподібного випорожнення або діареї. При лікуванні ПБЦ спостерігались випадки сильного абдомінального болю з локалізацією у правому підребер'ї. З боку печінки та жовчного міхура: можуть спостерігатись випадки кальцифікації жовчних каменів. На пізніх стадіях ПБЦ спостерігались випадки декомпенсації цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Відпускається за рецептом. Виробник: ABC Farmaceutici S.p.A. / ABC Farmaceutici S.p.A.

Місцезнаходження виробника. Via Cantone Moretti 29, Ispres, 10015, Italia / Via Cantone Moretti 29, Ivrea, 10015, Italy

Регістраційне посвідчення: UA/8078/01/02, н/код №388 від 25.02.2023.

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul; 67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.

2. Simental-Mondita M, Sánchez-García A, Simental-Mondita LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2020 Aug; 86(8):1476-1488. doi: 10.1111/bcp.14311.

3. Lu L. Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). J Clin Transl Hepatol. 2022 Aug; 28(10):757-769. doi: 10.14218/JCTH.2022.00147. Epub 2022 Apr 29. PMID: 36062287; PMCID: PMC9396310.

4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Урсолізин. Інформація подана в скороченому вигляді.

Офіційний дистриб'ютор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com



www.sona-pharmexim.com.ua



СОНА
ФАРМЕКСІМ

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь ласка, надішліть повідомлення у Державний Експертний Центр України за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua>. Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити ТОВ «Сона-фармексім» телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою office@sona-pharmexim.com

Шкала Глобальної дослідної групи ПБХ	12	Загальний білірубін $\leq 0,6$ ВМН, ЛФ ≤ 1 ВМН	10-річна виживаність пацієнтів з рівнем білірубіну $\leq 0,6$ ВМН становила 91,3%. 10-річна виживаність пацієнтів з рівнем ЛФ ≤ 1 ВМН становила 93,2%	10-річна виживаність пацієнтів з рівнем білірубіну $\geq 0,6$ ВМН становила 79,2%. 10-річна виживаність пацієнтів з рівнем ЛФ ≥ 1 ВМН становила 86,1%
--------------------------------------	----	---	--	--

Системи тривалого оцінювання терапевтичної відповіді

Шкала ризику UK-PBC	12	Змінні величини: альбумін, тромбоцити до початку лікування; білірубін, рівні амінотрансфераз і ЛФ через 12 місяців після початку лікування	Площа під ROC-кривою становила 0,96; 0,95 і 0,94 для 5-, 10- та 15-річної виживаності без серйозних печінкових ускладнень	Пацієнти без клінічної відповіді на монотерапію УДХК є кандидатами для призначення препаратів другої лінії додатково до УДХК
Шкала GLOBE	12	Змінні величини: вік до початку лікування; білірубін, ЛФ, альбумін, тромбоцити через 12 місяців після початку лікування УДХК	Пацієнти з індексом GLOBE $\leq 0,3$ мають виживаність на рівні загальної популяції	Пацієнти з індексом GLOBE $> 0,3$ мають гіршу виживаність порівняно із загальною популяцією. Пацієнти без клінічної відповіді на монотерапію УДХК є кандидатами для призначення препаратів другої лінії додатково до УДХК

Оцінювання ймовірності настання терапевтичної відповіді до початку лікування

Шкала відповіді на УДХК		Параметри до лікування, пов'язані з меншою ймовірністю відповіді на УДХК: вищі рівні ЛФ і білірубіну, нижчі рівні амінотрансфераз, молодший вік, довший інтервал між установленням діагнозу та початком лікування УДХК, а також підвищення рівня ЛФ в інтервалі між установленням діагнозу та початком лікування. Відповідь на лікування визначалася як ЛФ $< 1,67 \times$ ВМН через 1 рік лікування УДХК	Площа під ROC-кривою становила 0,83 (95% ДІ 0,79-0,87)	
-------------------------	--	---	--	--

Примітка: ВМН – верхня межа норми.

і показники виживаності, наближені до загальнопопуляційних (рис. 3) [23]. Перелік і характеристики основних систем прогностичного оцінювання перебігу ПБХ залежно від терапевтичної відповіді подані в таблиці.

ВИСНОВОК

ПБХ – це хронічне автоімунне холестатичне захворювання, що характеризується ураженням дрібних внутрішньопечінкових жовчних проток з подальшим розвитком фіброзу печінки та можливим прогресуванням до цирозу печінки.

Золотим стандартом у лікуванні цієї хвороби є УДХК у дозуванні 13-15 мг/кг, яка показана всім пацієнтам з ПБХ одразу після встановлення діагнозу, оскільки покращує не тільки біохімічні та гістологічні показники, але й виживаність пацієнтів. Важливим етапом терапії є оцінювання біохімічної відповіді на УДХК з використанням прогностичних шкал. Пацієнти, які відповідають на лікування УДХК, мають нижчу частоту печінкових ускладнень і кращий прогноз. У разі неповної відповіді приймання УДХК продовжується, до лікування додаються препарати другої лінії (обетихолева кислота, фібрати, будесонід).

Література

Drazilova S., Koky T., Macej M., Janicko M., Simkova D., Jarcuska P. The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2024; 17. doi: 10.1177/17562848241265782.
Повний список літератури – в редакції.

ВПЛИВ МЕДИЧНОГО АЛГОРИТМУ НА КОРЕКЦІЮ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ, РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА РЕЗЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Замісна ферментна терапія (ЗФТ) використовується для лікування пацієнтів з екзокринною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ).

Окрім муковісцидозу, ЕНПЗ є поширеним ускладненням хронічного панкреатиту (ХП), протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ) та резекції підшлункової залози (ПЗ). Протягом 10-15 років від початку захворювання в 35-50% хворих на ХП розвивається ЕНПЗ [1]. Лише третина хворих на ХП приймають ЗФТ та лише третина з них отримує мінімальну ефективну терапевтичну дозу ферментного препарату – 40 000 ОД ліпази з кожним прийомом їжі. Недостатню корекцію ЕНПЗ спостерігають у хворих на ПАПЗ та осіб, які перенесли резекцію ПЗ. Від 34% [2] до 80% [3] пацієнтів після резекції ПЗ мають післяопераційну ЕНПЗ, але більшість з них не отримує достатнього лікування [3]. Приблизно 70% пацієнтів з метастатичним раком ПЗ мають симптоми мальабсорбції, що вказують на ЕНПЗ, але лише 21% з них призначають ЗФТ [4, 5].

ЕНПЗ є незалежним чинником ризику серцево-судинних подій і смертності при ХП [8], а відсутність ЗФТ визнано незалежним чинником ризику, асоційованим зі зростанням смертності [6]. ЗФТ супроводжується появою переваг щодо смертності пацієнтів з нерезектабельним раком ПЗ [9], що особливо важливо, оскільки понад 80% хворих мають нерезектабельне захворювання [10, 11]. Ступінь втрати маси тіла корелює зі зниженням виживаності при раку ПЗ [12]. ЗФТ оптимізує харчування, покращуючи переносимість і відновлення після хіміотерапії [4]. Метою цього дослідження є оцінювання недоліків лікування ЕНПЗ у великому високоспеціалізованому лікувальному закладі. Розроблено спеціальні пам'ятки з найкращих практичних рекомендацій (НПР) і смарт-набори, які інтегровані в електронні медичні картки з метою покращення діагностики та лікування ЕНПЗ, а також ЕНПЗ-асоційованих ускладнень високого ризику.

МЕТА ТА ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження стало розроблення та впровадження пам'яток з НПР із корекції ЕНПЗ з метою покращення лікування останньої. Проведено ретроспективний аналіз даних усіх пацієнтів, які мали відповідні коди за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) щодо ЕНПЗ, ХП, ПАПЗ або код СРТ щодо резекції ПЗ із лютого 2018 р. по лютий 2021 р.

Під належною ЗФТ розуміли застосування ферментного препарату в дозі $\geq 40\,000$ ОД ліпази з кожним прийомом їжі. Пам'ятка з НПР і смарт-набори були інтегровані в електронні медичні картки в лютому 2020 р. Пам'ятка з НПР активувалася, якщо пацієнт уже отримував ЗФТ або йому призначили ЗФТ; активована пам'ятка скеровувала лікаря до смарт-набору, який містив перелік препаратів для ЗФТ з попередньо заповненими графами щодо

Креон®

Панкреатин



ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ⁶



Містить панкреатин у
найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Проявляє максимум ліпазної
активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**
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}

ДПК – дванадцятипала кишка

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

1. Belmer S.V., Rozumovsky A.Yu., Khavkin A.I., Kornienko E.O., Privorotsky V.F. Diseases of the subcutaneous duct in children. – M.: VD "Medpraktika-M", 2019. – 528 p.

2. Захаренко С.М., Мехтієв С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діарейних інфекцій // Дитячі інфекції. 2010. №3.

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. Маєтьс на увазі максимальна площа контакту ферментів з хімісом. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

6. Based on internal analysis by Abbott Products Operations AG using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the period Q1 2024 reflecting estimates of real-world activity. Includes the 74 countries in the "Countries Applied" list.

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 в 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 Більротом II); синдром Шахмана-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 жирного 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 існуючим захворюванням. 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. Abbott Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 06.06.2024 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.

UKR2328098

дозування з указанням мінімальної терапевтичної дози 40 000 ОД ліпази.

РЕЗУЛЬТАТИ

В інтегрованій базі даних ідентифіковано 3377 унікальних карток пацієнтів з кодами МКХ-10 для ХП, ПАПЗ, ЕНПЗ або кодом за СРТ-10 для резекції ПЗ за період з лютого 2018 по лютий 2021 р. З них 1234 пацієнти були вилучені з дослідження через муківісцидоз або відсутність ознак ХП, ПАПЗ, ЕНПЗ або даних щодо резекції ПЗ в історії хвороби. Загалом 2143 пацієнти відповідали критеріям залучення в дослідження. За допомогою базового аналізу, проведеного перед початком застосування пам'яток з НПР і смарт-набору з лютого 2018 р. по лютий 2020 р., відібрано 1464 пацієнти. Загалом 837 (57,2%) хворим призначено ЗФТ. Серед осіб, яким призначили ферменти, 518 (61,9%) пацієнтів отримували мінімальну терапевтичну дозу 40 000 ОД ліпази. Загалом рівень панкреатичної еластази був визначений у 299 (20,4%) пацієнтів, уміст вітаміну D – у 453 (30,9%) осіб, двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) призначена 156 (10%) хворим, концентрація глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) перевірена у 801 (54,7%) особи.

Вторинний аналіз, проведений після початку застосування пам'яток з НПР і смарт-набору з лютого 2020 р. по лютий 2021 р., виявив 679 пацієнтів, які мали код МКХ-10 для ХП, ЕНПЗ, ПАПЗ або код СРТ-10 з резекції ПЗ (табл. 1).

Відзначено статистично вірогідне збільшення частки пацієнтів, які отримували ЗФТ в мінімальній терапевтичній дозі з 61,9 до 72,9% (відношення шансів (ВШ) 1,64; $p < 0,001$). Після початку застосування пам'яток з НПР і смарт-набору частота досліджень умісту панкреатичної еластази збільшилася з 20,4 до 29,9% (ВШ 1,67; $p < 0,001$), HbA1c – з 54,7 до 62,1% (ВШ 1,36; $p = 0,001$), вітаміну D – з 30,9 до 48,1% (ВШ 2,06; $p < 0,001$), проведення DEXA – з 10 до 18% (ВШ 1,96; $p < 0,001$). Спостерігали зростання призначень додаткового приймання вітаміну D з 25,5 до 33,4% (ВШ 1,45; $p < 0,001$) і збільшення частки пацієнтів з обстеженим метаболічним станом кісток із 13,2 до 23,3% (ВШ 1,99; $p < 0,001$).

У групі ХП констатували статистично вірогідне зниження відсотка пацієнтів, які отримували ЗФТ в будь-якій дозі з 67,9 до 60,2% (ВШ 0,72; $p = 0,019$); однак також відзначили достовірне збільшення частки хворих, які отримували мінімальну терапевтичну дозу 40 000 ОД ліпази з 57 до 71,5% (ВШ 1,93; $p < 0,001$) (табл. 2).

Спостерігали статистично невірогідну тенденцію до збільшення кількості пацієнтів, які отримували мінімальну терапевтичну дозу ЗФТ у разі раку ПЗ (66,3 проти 73,1%; ВШ 1,38; $p = 0,141$) та резекції ПЗ (73,5 проти 81,8%; ВШ 1,46; $p = 0,176$).

Відзначили статистично вірогідне збільшення призначень DEXA при ХП (14,6 проти 20,4%; ВШ 1,50; $p = 0,024$), ПАПЗ (5,0 проти 10,7%; ВШ 2,29; $p < 0,001$) та резекції ПЗ (8,4 проти 14,7%; ВШ 1,89; $p = 0,044$). Зафіксовано достовірне збільшення

ТАБЛИЦЯ 1. Клініко-демографічні характеристики всіх пацієнтів залежно від етіології хвороби

Характеристика	Загальна популяція (n=679)	ХП (n=344)	Рак ПЗ (n=280)	Резекція ПЗ (n=156)
Вік (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	62,6 $\pm$ 14,2 року	57,2 $\pm$ 14,3 року	69,0 $\pm$ 10,7 року	65,1 $\pm$ 14,3 року
Стать (% чоловіків)	365 (53,8)	194 (56,4)	147 (52,5)	77 (49,4)
Панкреатична еластаза визначена (%)	203 (29,9)	147 (42,7)	30 (10,7)	30 (19,2)
Панкреатична еластаза <200 (%)	n=203; 146 (71,9)	n=147; 99 (67,3)	n=30; 22 (73,3)	n=30; 19 (63,3)
Призначено ЗФТ (%)	387 (57,0)	207 (60,2)	144 (51,4)	120 (76,9)
Креон (%)	312 (80,6)	159 (76,8)	121 (84,0)	101 (84,2)

ТАБЛИЦЯ 2. Показники до та після імплементації пам'яток з НПР і смарт-набору у хворих на ХП

Характеристика	Загальні значення до запровадження алгоритму (n=548)	Загальні значення після запровадження алгоритму (n=344)	ВШ (довірчий інтервал)	Хі-квадрат Пірсона
Призначені ферменти ПЗ (%)	372 (67,9)	207 (60,2)	0,72 (0,54-0,95)	0,019 ^a
Мінімальна терапевтична доза (%)	212/372 (57,0)	148/207 (71,5)	1,93 (1,34-2,78)	<0,001 ^a
Перевірено рівень вітаміну D (%)	246 (44,9)	204 (59,3)	1,79 (1,36-2,35)	<0,001 ^a
Призначено приймання вітаміну D (%)	157 (28,6)	105 (30,5)	1,09 (0,82-1,47)	0,550
Перевірено HbA1c (%)	376 (68,6)	235 (68,5)	0,99 (0,74-1,32)	0,975
Призначено DEXA (%)	80 (14,6)	70 (20,4)	1,50 (1,05-2,14)	0,024 ^a
Відомий метаболічний статус кісток (%)	106 (19,3)	84 (24,4)	1,35 (0,97-1,86)	0,072
Визначено панкреатичну еластазу (%)	174 (31,8)	147 (42,7)	1,60 (1,21-2,12)	<0,001 ^a
Спостереження в гастроентеролога (%)	296 (54,0)	167 (48,5)	0,80 (0,61-1,05)	0,112

Примітка. ^a Статистично вірогідний результат, $p = 0,05$.

кількості призначень вітаміну D при ХП (44,9 проти 59,3%; ВШ 1,79; $p < 0,001$), ПАПЗ (17,5 проти 31,4%; ВШ 2,17; $p < 0,001$) та резекції ПЗ (27,1 проти 41,7%; ВШ 1,92; $p = 0,002$). У групах ПАПЗ і резекції ПЗ вірогідно зросла кількість пацієнтів, які приймали вітамін D та пройшли обстеження щодо метаболічного статусу кісткової тканини; в групі ХП (31,8 проти 42,7%; ВШ 1,6; $p < 0,001$) і ПАПЗ (5,1 проти 10,7%; ВШ 2,22; $p < 0,001$) достовірно частіше призначали дослідження фекальної панкреатичної еластази (табл. 3 та 4).

Аналіз даних пацієнтів, які не мали ЕНПЗ (їх визначали як пацієнтів, яким не було призначено ЗФТ), продемонстрував статистично достовірне збільшення частоти дослідження фекальної еластази (10,5 проти 18,5%; ВШ 1,929; $p < 0,001$), визначення рівня вітаміну D (22,5 проти 38,9%; ВШ 2,195; $p < 0,001$), призначення вітаміну D (18,7 проти 25,7%; ВШ 1,507; $p = 0,015$), сканування DEXA (7,7 проти 13,3%; ВШ 1,852; $p = 0,006$), а також збільшення частоти обстеження метаболічного статусу кісток (8,0 проти 13,0%; ВШ 1,720; $p = 0,016$) після впровадження пам'яток з НПР і смарт-набору. Не було жодної різниці в призначенні HbA1c до та після імплементації пам'яток з НПР і смарт-набору.

Це дослідження виявило кілька недоліків, навіть у роботі високоспеціалізованого лікувального закладу та панкреатичного центру, в діагностиці й лікуванні ЕНПЗ. ЕНПЗ іноді важко діагностувати, зважаючи на неспецифічні симптоми та діагностичні тести, які в кращому разі мають помірну чутливість і специфічність з високою частотою хибнонегативних і хибнопозитивних результатів. Установлено, що визначення фекальної еластази має загальну чутливість 0,77 (95% довірчий інтервал 0,58-0,89), специфічність – 0,88 (95% довірчий інтервал 0,78-0,93) [13]. У пацієнтів з низькою дотестовою ймовірністю ЕНПЗ частота отримання хибнонегативних результатів визначення фекальної еластази становила 1,1%, частота отримання хибнопозитивних результатів – 11%, що свідчить про високу результативність фекальної еластази у виключенні ЕНПЗ, але не в її підтвердженні. На противагу цьому для пацієнтів з високою дотестовою ймовірністю ЕНПЗ частота хибнонегативних результатів збільшилася до 10% [13]. Це означає, що негативний результат тесту на фекальну еластазу в пацієнта з високою підозрою на ЕНПЗ є недостатнім для виключення діагнозу та потребує подальшого обстеження.

ТАБЛИЦЯ 3. Показники до та після імплементації пам'яток з НПР і смарт-набору у хворих на рак ПЗ

Характеристика	Загальні значення до запровадження алгоритму (n=722)	Загальні значення після запровадження алгоритму (n=280)	ВШ (довірчий інтервал)	Хі-квадрат Пірсона
Призначені ферменти ПЗ (%)	320 (44,3)	144 (51,4)	1,33 (1,01-1,75)	0,043 ^a
Мінімальна терапевтична доза (%)	212/320 (66,3)	106/144 (73,6)	1,38 (0,897-2,14)	0,141
Перевірено рівень вітаміну D (%)	126 (17,5)	88 (31,4)	2,17 (1,58-2,98)	<0,001 ^a
Призначено приймання вітаміну D (%)	152 (21,1)	97 (34,6)	1,99 (1,47-2,69)	<0,001 ^a
Перевірено HbA1c (%)	306 (42,4)	145 (51,8)	1,46 (1,12-1,93)	0,007 ^a
Призначено DEXA (%)	36 (5,0)	30 (10,7)	2,29 (1,38-3,79)	0,001 ^a
Відомий метаболічний статус кісток (%)	52 (7,2)	53 (18,9)	3,01 (1,99-4,54)	<0,001 ^a
Визначено панкреатичну еластазу (%)	37 (5,1)	30 (10,7)	2,22 (1,34-3,67)	0,001 ^a
Спостереження в гастроентеролога (%)	94 (13,0)	35 (12,6)	0,96 (0,64-1,46)	0,856

Примітка. ^a Статистично вірогідний результат, $p = 0,05$.

ТАБЛИЦЯ 4. Показники до та після імплементації пам'яток з НПР і смарт-набору у хворих, які перенесли резекцію ПЗ

Характеристика	Загальні значення до запровадження алгоритму (n=251)	Загальні значення після запровадження алгоритму (n=156)	ВШ (довірчий інтервал)	Хі-квадрат Пірсона
Призначені ферменти ПЗ (%)	204 (81,3)	120 (76,9)	0,77 (0,47-1,25)	0,289
Мінімальна терапевтична доза (%)	150/204 (73,5)	97/120 (80,2)	1,46 (0,84-2,51)	0,176
Перевірено рівень вітаміну D (%)	68 (27,1)	65 (41,7)	1,92 (1,26-2,93)	0,002 ^a
Призначено приймання вітаміну D (%)	66 (26,3)	61 (39,4)	1,82 (1,19-2,79)	0,006 ^a
Перевірено HbA1c (%)	148 (59,0)	100 (64,1)	1,24 (0,82-1,88)	0,302
Призначено DEXA (%)	21 (8,4)	23 (14,7)	1,89 (1,01-3,55)	0,044 ^a
Відомий метаболічний статус кісток (%)	31 (12,4)	40 (25,6)	2,45 (1,46-4,12)	<0,001 ^a
Визначено панкреатичну еластазу (%)	40 (15,9)	30 (19,2)	1,26 (0,74-2,12)	0,392
Спостереження в гастроентеролога (%)	62 (24,7)	38 (24,3)	0,96 (0,60-1,54)	0,878

Примітка. ^a Статистично вірогідний результат, $p = 0,05$.

Частка пацієнтів, які отримували ЗФТ у мінімальній терапевтичній дозі, збільшилася з 61,9 до 72,9% (ВШ 1,64; $p < 0,001$). Хоча відзначалося статистично значуще збільшення, 17,1% хворих продовжували приймати субтерапевтичні дози ферментних препаратів навіть після запровадження пам'яток з НПР і смарт-набору. Цей тривалий дефіцит призначень, імовірно, пояснюється обмеженням 12-місячним періодом, протягом якого пам'ятки з НПР і смарт-набір були активними до початку другого етапу збирання даних. Окрім того, залишаються значні труднощі з доступністю ЗФТ для пацієнтів з низьким соціально-економічним статусом, оскільки вартість терапії становить приблизно \$1,44-13,89 за одиницю (залежно від діапазону вмісту ліпази в одному препараті: 3000-40 000 USP), а очікувані приватні витрати на придбання 30-денного запасу ферментного препарату в оптимальному дозуванні для ЗФТ в середньому становлять \$999 (діапазон – \$853-1536) [14]. Це робить ЗФТ недоступною для багатьох пацієнтів і обмежує можливості лікаря призначати ЗФТ або збільшувати дозування до мінімальної терапевтичної (40 000 ОД ліпази). Ця проблема ускладнюється ще й тим, що деякі пацієнти потребують більшої дози, ніж 40 000 ОД, для отримання клінічного ефекту.

Спостерігали статистично незначне зменшення частки хворих на ХП, які отримували ЗФТ. Це зменшення не є настільки значним, як здається на перший погляд, оскільки попередні дослідження показали, що загалом у 35-50% [1] хворих на ХП розвивається ЕНПЗ. Отже, призначення ЗФТ 60-70% пацієнтам з ХП може свідчити про те, що в нашому закладі більшість хворих на ХП, у яких розвивається ЕНПЗ, отримують ЗФТ. Хоча призначення ЗФТ для лікування ЕНПЗ при ПАПЗ було дещо вище в нашому закладі порівняно з іншими установами (Landers і співавт. повідомляють, що 21% пацієнтів з метастатичним раком ПЗ отримували ЗФТ [4, 5]), це, ймовірно, все ще може свідчити про недостатнє лікування та діагностику, оскільки згідно з літературними даними в 66-92% пацієнтів з неоперабельною ПАПЗ розвивається ЕНПЗ [15]. Незначна частка хворих на ПАПЗ, у яких хвороба діагностується на ранній стадії без розвитку метастатичного ураження, часто потрапляють на операцію. Частка пацієнтів, яким виконано резекцію ПЗ на тлі супутньої ЗФТ, вірогідно не збільшилася після початку застосування пам'яток з НПР і смарт-набору. Однак, як і в разі з хворими на ХП, зважаючи на те що у 80% панкреатичних хворих виникає ЕНПЗ [3], ця популяція, ймовірно, отримувала адекватне лікування в нашому центрі. Утім, можна припустити, що літературні дані щодо поширеності ЕНПЗ

занижені, враховуючи складність установлення діагнозу легкої ЕНЗП [2]. На підставі отриманих нами даних можна констатувати, що пацієнти з ПАПЗ частіше не отримують достатньої корекції ЕНПЗ порівняно з хворими на ХП та резекцію ПЗ.

Зростання частоти визначення вмісту HbA1c, вітаміну D, приймання вітаміну D та проведення DEXA-сканування може мати значний позитивний вплив на захворюваність і смертність пацієнтів. Ефективний і регулярний скринінг на цукровий діабет може сприяти більш ранній діагностиці, початку лікування та сповільненню прогресування таких ускладнень, як діабетична ретинопатія, нефропатія й нейропатія. Скринінг і раннє виявлення метаболічної патології кісток за допомогою DEXA-сканування також має значні переваги. Показник 1-річної смертності при переломі стегна становить 20-33% [16, 17], і лише близько третини пацієнтів відновлюють рівень фізичного функціонування, котрий мали до перелому [18]. Переломи хребців також є руйнівними: 1-річна виживаність становить 72%, а 5-річна виживаність – лише 28% [17]. Остеопенія асоційована зі збільшенням смертності нетравматичного генезу; причому кожне зниження мінеральної щільності кісткової тканини проксимального відділу променевої кістки лише на одне стандартне відхилення асоціюється зі збільшенням смертності в 1,19 раза [19]. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини тісно пов'язане зі смертністю від інсультів (відносний ризик 1,74), і фактично більшість смертей у жінок з остеопенією не пов'язана з переломами [19]. Дефіцит вітаміну D є чинником ризику переломів у людей похилого віку [20]. Лікування остеопорозу після перелому стегна золедроновією кислотою асоційовано зі зниженням ризику виникнення будь-якого нового перелому на 35%, зменшенням ризику смерті від будь-якої причини на 28% [21].

ВИСНОВКИ

Пам'ятки з НПР і смарт-набір являють собою довговічний недорогий механізм для покращення діагностики та лікування ЕНПЗ при ХП, ПАПЗ і після резекції ПЗ. ЕНПЗ недостатньо діагностується та недостатньо лікується в пацієнтів з ХП, ПАПЗ і після резекції ПЗ. Існує ще багато можливостей для покращення лікування ЕНПЗ, особливо в галузі діагностики ранніх стадій хвороби. Подальші дослідження слід зосередити на оптимізації діагностичних інструментів і впровадженні регулярних протоколів скринінгу ЕНПЗ в популяціях високого ризику, як-от пацієнти з ХП, ПАПЗ і після резекції ПЗ.

Література

Ladna M., et al. Impact of order set on exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis, pancreatic cancer, and pancreatic resection. *Gastro Hep. Adv.* 2024; 4 (1): 100541. doi: 10.1016/j.gastha.2024.08.019.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ З ХВОРОБИ КРОНА ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ЩОДО ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ КИШКІВНИКА

Частина 3

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ДЕРМАТОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ

Консенсусне твердження 20. Дерматологічні хвороби, асоційовані із ЗХК, належать до найпоширеніших позакишкових проявів (ПКП), і їхній зв'язок з фоновою кишковою патологією може бути специфічним (метастатична хвороба Крона – ХК), реактивним (гангренозна піодермія, синдром Світа, вузлувата еритема, оральні виразки), асоційованим (нагнійний гідраденіт, псоріаз), пов'язаним з лікуванням (ураження шкіри, індуковані антагоністами фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), прояви гіперчутливості до інших препаратів, рак шкіри). За потреби слід одразу залучити до лікування дерматолога.

Коментар. Шкірні ПКП виникають приблизно в 15-20% пацієнтів із ЗХК. Реактивний тип шкірних ПКП має аналогічні ЗХК імунопатогенні механізми, але відмінні гістопатологічні ознаки; специфічний – аналогічні гістопатологічні ознаки, але розміщення поза межами травного тракту. Асоційований тип включає запальні й автоімунні процеси, які частіше трапляються при ЗХК, але не мають спільних гістологічних ознак або патогенетичних ланок. Ще один тип становлять ускладнення лікування.

Консенсусне твердження 21. Вузлувата еритема дуже часто асоціюється з фоновою активною ЗХК, хоча слід виключити та/або пролікувати й інші причини. Оскільки вузлувата еритема пов'язана з активністю ЗХК, первинною метою є контроль фонового захворювання; зазвичай досягнення контролю ЗХК забезпечує зникнення уражень шкіри.

Коментар. Вузлувата еритема, яка є найпоширенішим дерматологічним захворюванням у разі ЗХК, характеризується появою болючих еритематозно-фіолетових підшкірних бляшок або вузликів 1-5 см у діаметрі. Висип зазвичай локалізується симетрично на екстензорних поверхнях нижніх кінцівок, а також на стегнах і передпліччях. Діагноз

ґрунтується на типовій клінічній картині. Більшість випадків вузлуватої еритеми є самообмежувальними й не потребують лікування, однак підтримувальна терапія може включати відпочинок з піднятими нижніми кінцівками, калію йодид, компресійні панчохи чи пов'язки. При сильних больових відчуттях може призначатися короткий курс оральних кортикостероїдів (КС); другу лінію лікування становить гідроксихлорохін.

Консенсусне твердження 22. Для лікування гангренозної піодермії рекомендовано застосовувати антагоністи ФНП-α, зокрема інфліксимаб. Доцільним є раннє їх призначення, передусім за тяжких проявів піодермії. Іншими методами лікування можуть бути системні КС, циклоспорин, устекіnumаб, дапсон, метронідазол і тетрацикліни, а в нетяжких випадках – топічні КС і топічні інгібітори кальциневрину. Рекомендовано якомога раніше залучити до лікування дерматолога.

Коментар. Гангренозна піодермія є другим за частотою й найбільш інвалідизувальним ПКП ЗХК. За цієї патології на шкірі виникають пустули або еритематозні папули та бляшки, часто в ділянці травматизації. Швидке виразкування з некрозом дерми призводить до утворення болючих глибоких виразок з нечіткими фіолетовими або гіперпігментованими краями та гнійною, але стерильною основою. Виразки виникають переважно на нижніх кінцівках (70-80%). Оскільки піодермії притаманні непередбачуваний клінічний перебіг, біль, вторинне інфікування й утворення шрамів, цей стан значно погіршує якість життя. Лікування має включати контроль болю та місцевий догляд за виразками. Протягом тривалого часу гангренозна піодермія вважалася складною в лікуванні, однак упровадження в клінічну практику антагоністів ФНП-α змінило це. У разі перистомальної піодермії доцільно застосовувати хірургічні методи (закриття стоми, хірургічна обробка рани).

Консенсусне твердження 23. Як першу лінію лікування синдрому Світа рекомендовано застосовувати системні КС. У стероїдозалежних або рефрактерних випадках можуть застосовуватися антагоністи ФНП-α.

Коментар. Синдром Світа належить до нейтрофільних дерматозів; діагноз цієї хвороби встановлюється на підставі раптової появи еритематозно-фіолетових болючих папул і бляшок; гістологічно виявляється нейтрофільна інфільтрація дерми без васкуліту. Асоційований із ЗХК синдром Світа найчастіше виникає в жінок середнього віку.

Наріжним каменем лікування є терапія ЗХК, іноді існує потреба в системних КС або біологічній терапії (інфліксимаб). У разі синдрому Світа, індукованого азатіоприном, може бути потрібне повне припинення застосування причинного препарату.

Консенсусне твердження 24. Нагнійний гідраденіт частіше супроводжує ХК, ніж НВК. За легкої та помірно тяжкої форми процесу може застосовуватися топічне лікування або системне (антибіотики, дапсон). У тяжких випадках першу лінію становить адаліумаб, іншими варіантами є інфліксимаб, устекинумаб, хірургічне втручання.

Коментар. Нагнійний гідраденіт характеризується утворенням рецидивних болючих фурункулів у місцях згинів кінцівок (пахви, пах). Між нагніним гідраденітом і ЗХК існує двоспрямований зв'язок, імовірними поясненнями якого є генетична схильність, імунна дисрегуляція та зміни мікробного балансу.

При нетяжкому гідраденіті застосовують антибіотики (тетрациклін або комбінацію кліндаміцину з рифампіцином); помірно тяжка та тяжка форма потребують ранньої консультації хірурга та/або застосування антагоністів ФНП-α (адаліумаб).

Окрім нагніного гідраденіту, ЗХК асоціюються зі збільшенням поширеності псоріазу, розацеа, atopічного дерматиту, тяжких форм акне, системного червоного вовчака, вітиліго, хронічної кропив'янки, лейкоцитокластичного васкуліту, вогнищевої alopecії. Застосування антагоністів ФНП-α також пов'язане з низкою несприятливих явищ з боку шкіри, зокрема ксерозу, парадоксальних псоріазиформних реакцій, псоріазиформної екземи тощо. Лікування таких ускладнень терапії ЗХК потребує тісної співпраці з дерматологом і, якщо змога, уникнення скасування антагоністів ФНП-α. Дерматологічне лікування зазвичай включає топічні КС, топічні антибіотики, пом'якшувальні засоби, аналоги вітаміну D, топічний такролімус, терапію ультрафіолетом. Утім, 5-35% пацієнтів потребують скасування антагоністів ФНП-α.

Схильність до інфекційних процесів (уражень папілома- й герпесвірусом, синдрому Світа) та раку

шкіри підвищують також тіопурини, а для сульфасалазину зафіксовано зв'язок з ексfolіативним дерматитом, синдромом Стивенса – Джонсона, DRESS-синдромом. Дерматологічні реакції на метотрексат включають alopecію та виразки слизової оболонки порожнини рота, на ведоліумаб – пов'язану з інфузіями гіперчутливість, свербіж, екзему й акне.

Рак шкіри переважно асоціюється не із самими ЗХК, а з їх лікуванням. На тлі ХК спостерігається в 1,5-2,8 раза вищий ризик розвитку меланоми.

Консенсусне твердження 25. Метастатична ХК являє собою рідкісну позакишкову патологію, яка уражає шкіру й ділянку геніталій. Для лікування застосовуються системні та введені в уражену ділянку КС, азатіоприн, метронідазол і антагоністи ФНП-α.

Коментар. Метастатична ХК має аналогічні звичайній ХК гістологічні ознаки, однак виникає в позакишкових ділянках у формі папул, бляшок, вузликів і виразок. Варіабельність клінічних проявів значно ускладнює діагностику. Зазвичай метастатична ХК проявляється як хронічний набряк пеніса, калитки, вульви або періанальної ділянки. Остаточний діагноз встановлюється лише за допомогою біопсії шкіри.

Для лікування легких форм застосовуються ін'єкції КС в уражену ділянку та тривале системне застосування метронідазолу (10-20 мг/кг/добу). Другою лінією виступають антагоністи ФНП-α й азатіоприн. За невдачі фармакотерапії проводяться хірургічні втручання.

ОРОФАЦІАЛЬНІ ПРОЯВИ

Консенсусне твердження 26. Орофаціальні прояви ЗХК є поширеними та включають афтозні виразки ротової порожнини, пародонтит, піостоматит і орофаціальний гранулематоз. У разі таких проявів рекомендовано лікування фонові ЗХК та допоміжне місцеве лікування, включаючи топічні КС.

Коментар. Поширеність оральних проявів ЗХК варіює від 0,7 до 37% пацієнтів. Найчастіше спостерігається афтозний стоматит. Більшість оральних проявів частіше супроводжують ХК, ніж НВК, за винятком піостоматиту, що виникає лише при НВК. Специфічні для ХК зміни слизової оболонки порожнини рота включають вигляд бруківки (глибокі виразки, які чергуються з нормальною слизовою), гранулематозний хейліт і папіломи.

ПРОЯВИ З БОКУ ВУХ І НОСА

Консенсусне твердження 27. Прояви ЗХК з боку рота та носа є дуже рідкісними; доказів для того, щоб рекомендувати будь-яке специфічне лікування, недостатньо.

Коментар. Із ЗХК асоціюється рідкісне автоімунне захворювання внутрішнього вуха й очей під назвою «синдром Когана». У цьому випадку раннє призначення КС може запобігти аудіовестибулярним розладам. Окрім того, в 50% пацієнтів із ЗХК виникають хронічні синоназальні захворювання.

ПРОЯВИ З БОКУ ОКА

Консенсусне твердження 28. Асоційовані із ЗХК прояви з боку ока є відносно поширеними. Найчастіше трапляється передній увеїт, рідше – епісклерит, кон'юнктивіт, склерит, неврит й ішемічна нейропатія зорового нерва, інші увеїти, оклюзія центральної вени сітківки, запалення орбіти, міозит.

Консенсусне твердження 29. Вибір оптимального лікування асоційованого із ЗХК увеїту залежить від типу увеїту й активності фонові ЗХК. Першою лінією лікування переднього увеїту виступають топічні КС. У разі проміжного, заднього та панувейту можуть бути потрібні інтравітреальні або системні КС у поєднанні зі стероїдозберігальними препаратами другої лінії або без них. Третьою лінією, яка застосовується в разі запалення, котре загрожує зору, є адаліумаб або інфліксимаб. Доказова база щодо біологічних засобів, які не є антагоністами ФНП- α , та малих молекул наразі відсутня. Увеїт має лікуватися ургентно спільно гастроентерологом і спеціалізованим на цій хворобі офтальмологом.

Коментар. Дані щодо поширеності увеїту при ЗХК є гетерогенними. Наприклад, у дослідженні Swiss IBD Cohort Study поширеність увеїту/ірити при ХК становила 11,11%, а при НВК – 5,6%. Велике американське дослідження виявило, що захворюваність на увеїт у осіб із ЗХК у 10 разів перевищує показники здорової групи контролю. Асоційований з ХК увеїт зазвичай є двобічним і виникає поступово, хоча можливий і раптовий початок. Для підтвердження діагнозу застосовується огляд за допомогою щілинної лампи. Диференційна діагностика має включати інфекційні й інші неінфекційні увеїти.

Консенсусне твердження 30. Для лікування склериту рекомендоване раннє застосування

пероральних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), можна також розглянути системні КС. У рефрактерних випадках або при неповній відповіді на лікування можуть застосовуватися стероїдозберігальні засоби, включаючи антагоністи ФНП- α . Для лікування епісклериту рекомендовано топічні лубриканти та прохолодні компреси. Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на контроль ЗХК, слід розглянути топічні НПЗП та КС. Пацієнтів із симптомами склериту, зокрема болем у очах, який не дає заснути, слід негайно скеровувати до офтальмолога, оскільки правильна класифікація та лікування процесу впливають на його тяжкість і прогноз.

Коментар. Склерит виникає в <1% осіб із ЗХК. У британському популяційному дослідженні в пацієнтів з ХК ризик склериту був більш ніж утричі вищим, а в пацієнтів з НВК – більш ніж удвічі вищим порівняно із загальною популяцією. Склерит класифікують залежно від локалізації (передній, задній) і клінічного фенотипу (дифузний, вузловий, некротичний). Лікування проводить офтальмолог. У легких випадках застосовується курс пероральних селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Існують також певні докази ефективності топічних НПЗП. Топічні КС можуть усувати біль, але їх тривале застосування призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та катаракти. Системні КС (1-1,5 мг/кг/добу з поступовим зниженням дози) зазвичай потрібні при задньому й некротичному склериті та за відсутності відповіді на НПЗП. Як стероїдозберігальні засоби можна розглянути імуносупресанти (метотрексат, азатиоприн, мікофенолату мофетил, інгібітори кальциневрину). У разі неповної відповіді на КС та/або рефрактерності до імуномодуляторів застосовують біологічні препарати (інфліксимаб у дозі 5 мг/кг).

Епісклерит трапляється в 3,95 випадку на 1000 пацієнтів з ХК та в 4,73 випадку на 1000 пацієнтів з НВК. Ця хвороба зазвичай минає самотійно при досягненні контролю над ЗХК, тому лікування є симптоматичним (топічні лубриканти, прохолодні компреси). У разі неефективності додають топічні НПЗП або КС.

Література

Gordon H., Burisch J., Ellul P., et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024; 18 (1): 1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108.

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

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗДУТТЯ ТА РОЗСТЯГНЕННЯ ЖИВОТА: АКЦЕНТ НА КИШКОВІЙ МІКРОБІОТІ



Функціональне здуття та розтягнення живота (ФЗЖ/ФРЖ) є поширеними порушеннями взаємодії осі «кишківник – мозок», що можуть проявлятися ізольовано чи разом із симптомами інших шлунково-кишкових розладів. Прояви здуття та/або розтягнення живота періодично виникають у 30% дорослого населення [6], а поширеність діагнозів ФЗЖ/ФРЖ становить приблизно 3,5 та 1,2% відповідно [7].

Пацієнти з цими хворобами повідомляють про значне погіршення якості життя: 75% з них скаржаться на помірно тяжкі або тяжкі симптоми, а 50% стикаються з обмеженнями

в повсякденній діяльності. Етіологія та патогенез ФЗЖ/ФРЖ є складними й не до кінця вивченими, проте дедалі більше наукових даних указують на центральну роль дисбалансу мікробіоти кишківника в розвитку цих станів. Лікування ФЗЖ/ФРЖ залишається клінічним викликом як для пацієнтів, так і для лікарів. У цьому матеріалі подано стислий огляд сучасних доказових даних щодо розвитку, перебігу та стратегій ведення ФЗЖ/ФРЖ з акцентом на відновленні збалансованого мікробіому як найперспективнішому напрямі терапії цих станів.

ЗДУТТЯ ТА РОЗСТЯГНЕННЯ ЖИВОТА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Здуття та розтягнення живота є поширеними симптомами, пов'язаними з порушеннями взаємодії осі «кишківник – мозок». Відповідно до Римських критеріїв IV ФЗЖ і ФРЖ можуть виникати одночасно або незалежно одне від одного й часто супроводжують такі стани, як функціональна диспепсія, синдром подразненого кишківника (СПК) і функціональні закрепи [2, 3]. ФЗЖ/ФРЖ розглядають як єдине поняття, що має в собі два окремі симптоми: періодичне суб'єктивне відчуття скупчення газів, переповнення й тиску в животі (ФЗЖ) та/або об'єктивне, кількісно вимірюване збільшення об'єму живота (ФРЖ), що виникають принаймні 1 раз на тиждень протягом щонайменше 8 тижнів [1, 4]. Одночасно з цими симптомами можуть проявлятися помірний біль у животі та/або незначні порушення дефекації. Для встановлення діагнозу ФЗЖ/ФРЖ вищевказані симптоми мають тривати щонайменше 6 місяців [1, 5].

Причини хронічного здуття та розтягнення живота до кінця не вивчені й часто залежать від багатьох чинників. Нові наукові дані свідчать

про провідну роль кишкової мікробіоти в перебігу ФЗЖ/ФРЖ (рис. 1).

Наразі основними чинниками розвитку здуття та розтягнення живота вважаються аномальне збільшення об'єму кишкового вмісту, порушення випорожнення кишківника, надмірне утворення й порушене виведення кишкових газів, вісцеральна гіперчутливість [8-11]. Додатковими чинниками виникнення цих симптомів можуть виступати абдомінально-френічна диссинергія (порушення взаємодії між м'язами черевної стінки й діафрагми в процесі травлення) та дисфункція тазового дна [1, 12-21]. Певні компоненти дієти, особливо такі, що мають високу осмолярність і погано всмоктуються (в тому числі FODMAP), спричиняють загострення симптомів [25]. Велике значення в розвитку здуття й розтягнення живота відіграють психоемоційні чинники, а саме стрес, тривожні розлади та депресія [14, 22-25].

Терапія ФЗЖ/ФРЖ є клінічним викликом для лікарів через відсутність ефективної стандартизованої схеми лікування. Первинне обстеження пацієнта з підозрою на ФЗЖ/ФРЖ починається зі збору повного анамнезу, фізикального обстеження та проведення відповідних діагностичних тестів для виключення органічних причин шлунково-кишкових розладів, як-от целиакія,

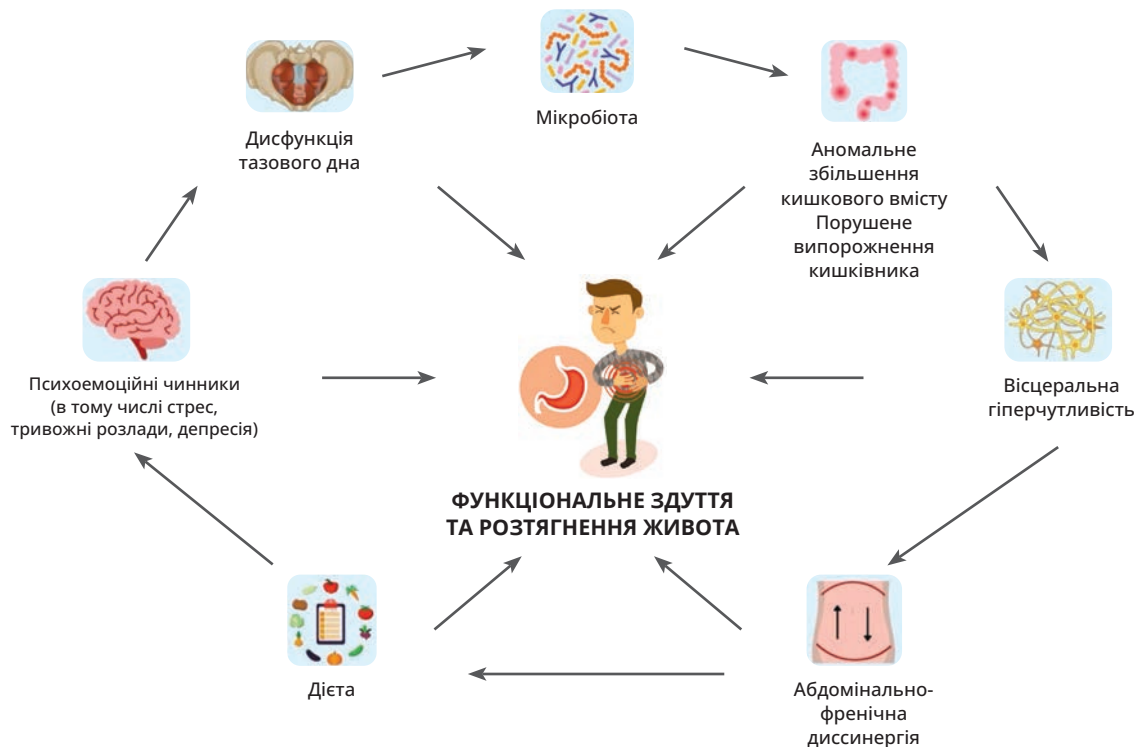


Рис. 1. Функціональне здуття та розтягнення живота: багатофакторна патофізіологія

мальабсорбція, порушення моторики або хронічна псевдообструкція кишківника [26-28]. На початкових етапах лікування можуть застосовуватися нефармакологічні підходи, зокрема модифікація дієти (в тому числі впровадження дієти з низьким умістом ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів і поліолів – FODMAP) [25]. Пробіотики й антибіотики можуть використовуватися в лікуванні ФЗЖ/ФРЖ з метою модифікації складу кишкового мікробіому: пробіотики потенційно здатні позитивно впливати на мікробіоту й таким чином полегшувати здуття живота, тоді як антибіотики, в тому числі рифаксимін, допомагають зменшити бактеріальне газоутворення [29-33]. Інші фармакологічні засоби, зокрема спазмолітики, секретолітики, прокінетики та нейромодулятори, можуть застосовуватися в клінічній практиці, хоча і з різною ефективністю [1, 34]. Психотерапевтичні методи, як-от когнітивно-поведінкова терапія й гіпнотерапія, показали свою ефективність у боротьбі зі стресом, депресивними та тривожними розладами, які можуть бути додатковими етіологічними чинниками розвитку здуття та розтягнення живота [64, 78]. При виявленій абдомінально-френічній диссинергії може застосовуватися абдомінальна терапія, що ґрунтується на біологічному зворотному зв'язку, – комплекс вправ, які допомагають виробити правильну техніку дихання та налагодити зв'язок між скороченням і розслабленням м'язів діафрагми й черевної стінки [4].

Алгоритм діагностичних і терапевтичних підходів до ведення здуття та розтягнення живота подано на рисунку 2.

КИШКОВА МІКРОБІОТА ЯК КЛЮЧОВИЙ ЧИННИК У ВИНИКНЕННІ ЗДУТТЯ ТА РОЗТЯГНЕННЯ ЖИВОТА

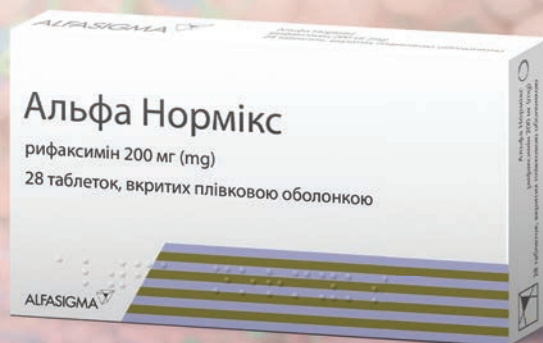
Сучасні дані свідчать про центральну роль мікробіому в підтриманні здоров'я шлунково-кишкового тракту, а також наявність складної взаємодії між кишковими (бар'єрна функція й моторика кишківника, склад і різноманітність мікробіоти) та неврологічними чинниками (оброблення інформації в центральній нервовій системі, вісцеральна гіперчутливість). Зокрема, в численних дослідженнях мікробіому пацієнтів зі здуттям і розтягненням живота було виявлено значні зміни у складі й α -різноманітності кишкових мікроорганізмів [33, 50, 51]. Окрім зниження мікробного різноманіття, нерідко спостерігається дисбаланс у поширеності певних бактеріальних таксонів: характерним є надмірний ріст мікроорганізмів родів *Bacteroides* і *Clostridia*, тоді як бактерії родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* виявляються в меншій кількості [35, 37, 38, 41, 80, 81]. Такі зміни мікробіому можуть призвести до порушення нервово-м'язової функції кишківника та цілісності клітинних з'єднань слизової оболонки, що, своєю чергою, негативно впливає на імунну відповідь й ініціює запалення. Ці чинники можуть зумовлювати загострення симптомів здуття та розтягнення живота. Отже, стан кишкової мікробіоти є вирішальним чинником у патогенезі ФЗЖ/ФРЖ, а модуляція складу та різноманіття мікробіому є одним із ключових аспектів лікування цих станів.



АЛЬФА НОРМІКС
Рифаксимін-α 200мг

**ОДИН ІНСТРУМЕНТ¹ —
БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ**

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ БАЛАНСУ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ²



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

Показання³

- синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці
- синдром подразненого кишечника⁴
- печінкова енцефалопатія
- дивертикулярна хвороба кишечника
- запальні захворювання кишечника
- гострі шлунково-кишкові інфекції та діарея мандрівників
- профілактика інфекційних ускладнень при колоректальних хірургічних втручаннях

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 200 мг рифаксиміну.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях, антибіотики (рифаксимін). Код АТХ: A07A A11.

Протипоказання. Гіперчутливість до рифаксиміну, інших похідних рифаміцину або до будь-яких допоміжних речовин препарату; реакції гіперчутливості включають ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілаксію; непрохідність кишечника; тяжкі виразкові ураження кишечника.

Спосіб застосування та дози. Дорослі і діти віком від 12 років: від 1 таблетки 3 рази на добу до 2 таблеток 2 - 3 рази на добу (відповідає добовій дозі 600 - 1200 мг рифаксиміну). Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів і залежить від клінічної відповіді на лікування. Повторний курс лікування можна проводити з перервою тривалістю 20 - 40 днів. Застосовувані дози і частота прийому можуть бути змінені за рекомендацією лікаря.

Побічні реакції. Найбільш розповсюджені побічні ефекти ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): з боку ШКТ: біль у животі, закріп, раптові позиви до дефекації, діарея, метеоризм, відчуття здуття, нудота, блювання, ректальні тенезми; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль; загальні розлади: підвищення температури. Більшість зазначених побічних реакцій (зокрема розлади з боку шлунково-кишкового тракту) також можуть бути симптомами основного захворювання, у клінічних дослідженнях вони спостерігалися з тією ж частотою, що і у пацієнтів, які приймали плацебо.

Відпускається за рецептом. Виробник: Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A.

Місцезнаходження виробника: Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Регістраційне посвідчення: UA/9360/01/01 від 22.02.2019.

1. Wang PL, Flemming JA, Bears, beets, rifaximin. Can Liver J. 2021 Nov 11;4(4):438-442. doi: 10.3138/canlivj-2021-0026.

2. Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4491-4499.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфа Нормікс. Інформація подана в скороченому вигляді.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксифаксан. Інформація подана в скороченому вигляді.

Офіційний дистриб'ютор в Україні **ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»**

м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1

+38(044) 359-01-09

office@sona-pharmexim.com

www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь ласка, надішліть повідомлення у Державний Експертний Центр України за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua> Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити ТОВ «Сона-Фармексім» телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою office@sona-pharmexim.com

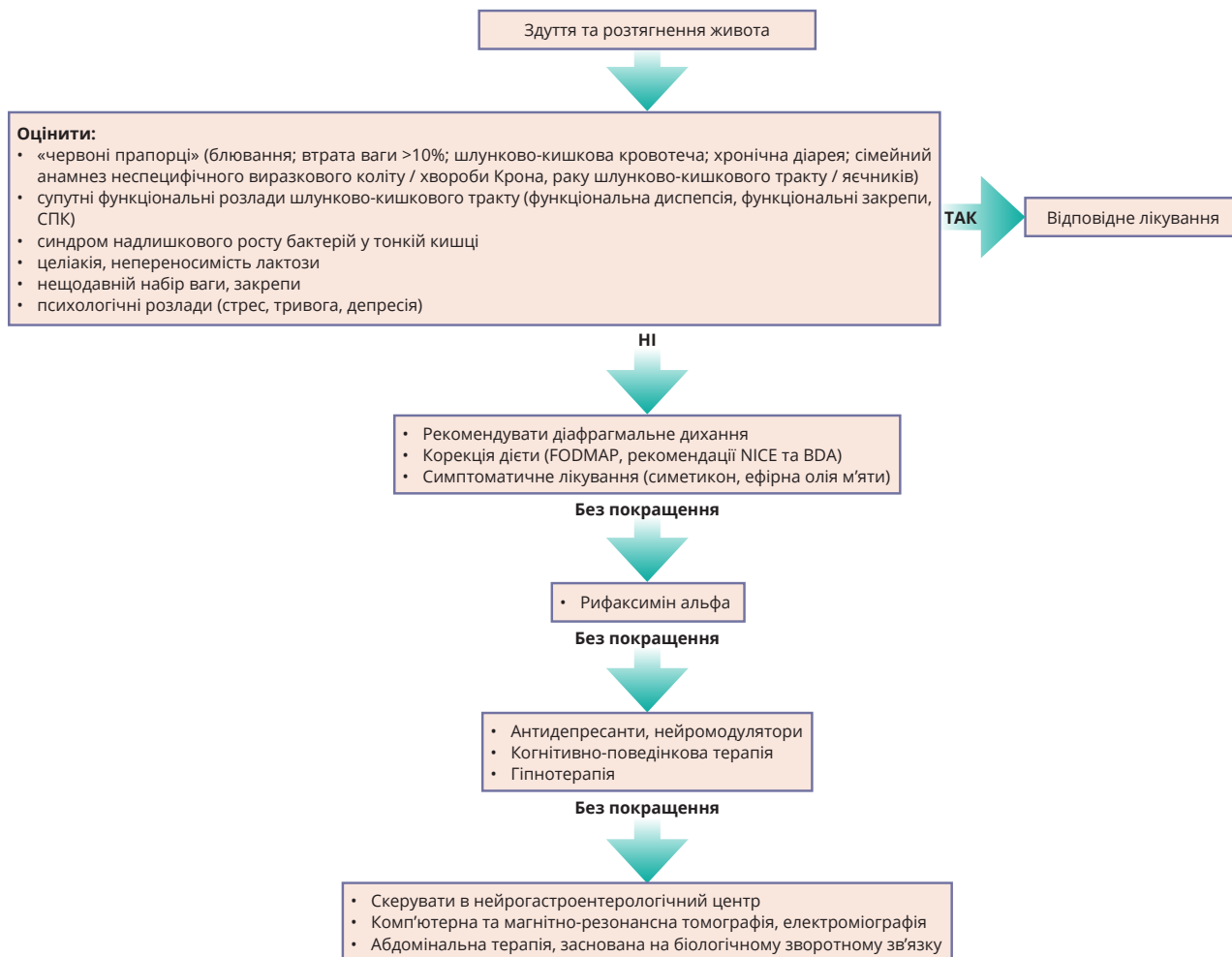


Рис. 2. Алгоритм діагностики та лікування здуття й розтягнення живота

ТЕРАПІЯ ЗДУТТЯ Й РОЗТЯГНЕННЯ ЖИВОТА: ДІЄТА ТА ПРОБІОТИКИ

Роль дієти у виникненні підвищеного газоутворення та здуття живота широко вивчалася насамперед серед пацієнтів з СПК [49]. Дієта з низьким умістом FODMAP вважається найефективнішою дієтичною стратегією для полегшення симптомів СПК, у тому числі болю в животі та здуття живота. У систематичному огляді й метааналізі Bhattarai та співавт. було продемонстровано перевагу дієти з низьким умістом FODMAP порівняно з іншими втручаннями в полегшенні симптомів здуття та розтягнення живота в пацієнтів з СПК [50].

Традиційні дієтичні рекомендації (ТДР), розроблені британським Національним інститутом здоров'я й удосконалення медичної допомоги (NICE) та Британською дієтологічною асоціацією (BDA), вважаються ще одним варіантом дієтотерапії першої лінії при СПК. Принципи ТДР передбачають регулярне харчування, збільшення споживання клітковини та рідини, а також зниження в раціоні кількості жирів, алкоголю й кофеїну [51]. У 2015 році Böhn і співавт. провели рандомізоване контрольоване дослідження за участю 75 пацієнтів, які відповідали

Римським критеріям III для СПК. За результатами цього дослідження було виявлено, що дотримання ТДР протягом 4 тижнів зменшує вираженість симптомів СПК так само, як і дієта з низьким умістом FODMAP ($p < 0,0001$ в обох групах до та після 4-тижневої дієти) [52].

Зважаючи на те що дієта з низьким умістом FODMAP є обмежувальною та складною в дотриманні, може спричиняти дефіцити поживних речовин [53, 54], а також несприятливо впливати на кишкову мікробіоту шляхом зменшення кількості біфідобактерій [55, 56], у багатьох рекомендаціях пропонується використовувати ТДР як основний підхід до лікування СПК, а дієту з низьким умістом FODMAP – як дієтичну терапію другої лінії [48].

Ще одним методом модуляції мікробіоти кишківника є збільшення популяції корисних бактерій за допомогою пребіотиків і пробіотиків [59]. Загальний вплив пробіотиків на мікробіоту полягає в створенні сприятливішого середовища в кишківнику шляхом конкурентного пригнічення потенційних патогенних мікроорганізмів, регуляції кишкового транзиту, нормалізації порушеного складу мікробіоти та вироблення корисних метаболітів (наприклад, кислот і коротколанцюгових жирних кислот)

або ферментів [60]. Метааналіз 17 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував значний позитивний ефект застосування пробіотиків у пацієнтів зі здуттям живота [41].

ТЕРАПІЯ ЗДУТТЯ Й РОЗТЯГНЕННЯ ЖИВОТА: АНТИБІОТИКИ

Використання антибіотиків для регуляції складу мікробіоти кишківника широко вивчалось в пацієнтів з СПК та синдромом надлишкового росту бактерій у тонкій кишці [65, 66]. Застосування антибіотиків сприяє зменшенню загальної кількості кишкових бактерій і, відповідно, зниженню продукції газу в просвіті кишківника.

Найвивченішим препаратом, що використовується для боротьби з надлишковим ростом кишкових бактерій, є рифаксимін альфа – пероральний антибіотик, який не всмоктується в кишківнику й тому має специфічну гастроінтестинальну дію без системних ефектів. Рифаксимін альфа має широкий спектр протимікробної дії щодо грампозитивних і грамнегативних аеробних й анаеробних бактерій, які спричиняють кишкові інфекції, а також сприятливий профіль безпеки [67]. Крім того, рифаксимін альфа демонструє пряму протизапальну дію шляхом впливу на прегнан-Х-рецептори (PXR) [68]. Застосування рифаксиміну альфа в пацієнтів з СПК дає змогу досягти значного полегшення симптомів, у тому числі здуття живота [69]. Вважається, що його ефективність у цьому контексті зумовлена модифікацією мікробіоти; це сприяє зменшенню запалення слизової оболонки та посиленню бар'єрної функції тонкої кишки [70]. Нещодавній систематичний огляд Aroga та співавт. продемонстрував, що терапія рифаксиміном альфа у дозах від 400 до 1650 мг на добу протягом 1-2 тижнів асоціювалася з полегшенням симптомів здуття та розтягнення живота; найкращий ефект спостерігався в пацієнтів, які приймали добові дози препарату понад 1200 мг [71].

Два ідентично сплановані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження III фази (TARGET 1 і TARGET 2), в яких загалом узяли участь 1260 пацієнтів з СПК без закрепів, показали значне зменшення здуття живота (39,5 проти 28,7%, $p=0,005$, у TARGET 1; 41,0 проти 31,9%, $p=0,02$, у TARGET 2; 40,2 проти 30,3%, $p<0,001$, в обох дослідженнях, разом узятих) у пацієнтів, які приймали рифаксимін альфа у дозі 550 мг тричі на день протягом 2 тижнів. Також у пацієнтів із групи рифаксиміну альфа спостерігалось зниження вираженості симптомів СПК, як-от біль у животі та рідкі/водянисті випорожнення [72].

Показаннями для призначення рифаксиміну альфа, крім ФЗЖ/ФРЖ, є також інші хвороби, асоційовані з надмірним ростом патогенних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Рифаксимін альфа застосовується в терапії таких станів, як гострі шлунково-кишкові інфекції та діарея мандрівників, СПК з діареєю, синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці, печінкова енцефалопатія, дивертикулярна хвороба кишківника (дивертикуліт) у стадії загострення та хронічне запалення кишківника, а також з метою профілактики інфекційних ускладнень за колоректальних хірургічних утручань.

В Україні лікарські засоби на основі рифаксиміну альфа представлені препаратами Альфа Нормікс і Ксифаксан. Альфа Нормікс доступний у таблетках у дозуванні 200 мг і застосовується в дорослих і дітей віком від 12 років у добових дозах 600-1200 мг залежно від патології. Ксифаксан випускається в дозуванні 550 мг і використовується в довготривалій терапії явної печінкової енцефалопатії (по 550 мг двічі на добу), а також для лікування СПК з діареєю в пацієнтів від 18 років (по 550 мг тричі на добу протягом 14 днів).

ВИСНОВОК

Результати численних досліджень свідчать про те, що відновлення збалансованого мікробіому є найперспективнішим рішенням для лікування ФЗЖ/ФРЖ. Цільові підходи до модуляції мікробіому (модифікація дієти, використання пробіотиків, пребіотиків, а також антибіотиків, наприклад рифаксиміну альфа) можуть стати ключем до полегшення симптомів. Дієтичні рекомендації для пацієнтів з ФЗЖ/ФРЖ можуть включати збільшення вживання рідини та клітковини, зниження споживання жирної їжі, алкоголю й кофеїну, а також виключення з дієти продуктів, багатих на FODMAP. Використання пробіотиків і пребіотиків може мати позитивний вплив на склад і різноманіття кишкового мікробіому. Антибіотикотерапія рифаксиміном альфа спрямована на боротьбу з надлишковим ростом мікроорганізмів у кишківнику, що допомагає зменшити газоутворення та полегшити симптоми здуття й розтягнення живота. Унікальні фармакологічні властивості рифаксиміну альфа полягають у практичній відсутності його абсорбції при пероральному прийманні. Отже, рифаксимін альфа демонструє високу антибактеріальну активність широкого спектра дії виключно в просвіті кишківника, без системних ефектів. В Україні лікарські засоби на основі рифаксиміну альфа представлені препаратами Альфа Нормікс і Ксифаксан.

Література

Crucillà S., Caldart F., Michelon M., Marasco G., Costantino A. Functional abdominal bloating and gut microbiota: an update. *Microorganisms*. 2024 Aug 14; 12 (8): 1669. doi: 10.3390/microorganisms12081669.
Повний список літератури – в редакції.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Нейродегенеративні захворювання (НДЗ) є невиліковними й виснажливими розладами, що призводять до прогресивної дегенерації та загибелі нейронів.

НДЗ є однією з провідних причин смертності й інвалідності у світі, та, як очікується, в наступні десятиліття їх поширеність зростатиме.

Відоме НДЗ – хвороба Альцгеймера (ХА) – є найпоширенішим типом деменції (60-80% усіх випадків). Вважається, що це захворювання вражає понад 50 млн людей у всьому світі. Деякі з найперших симптомів ХА (депресивні симптоми, апатія, тривожність і порушення сну) можуть проявлятися задовго до встановлення клінічного діагнозу деменції. Симптоми пізніх стадій включають порушення судження, дезорієнтацію, агресію, збудження, марення та галюцинації. Нейропатологічними маркерами ХА є накопичення β -амілоїду (β A) в паренхімі мозку та судинній системі, наявність внутрішньонейрональних нейрофібрилярних клубків і втрата синапсів. Проте досі залишається незрозумілим, що саме є першопричиною та рушійним механізмом прогресування хвороби.

Численні дослідження виявили позитивну асоціацію між ХА та розладами кишкової мікрофлори, вживанням ліків із приводу гастриту (зумовленого *Helicobacter pylori*), виразковою хворобою, запальними захворюваннями кишківника та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Припускається, що важливу роль у патогенезі ХА відіграють імунна система, дисбіоз кишківника, накопичення β A в кишківнику, стимуляція блукаючого нерва, запальні процеси та метаболізм ліпідів. Деякі препарати, котрі використовуються для лікування розладів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), можуть підвищувати ризик розвитку ХА. Наприклад, спазмолітик скополамін у дослідженнях на тваринах

використовується для моделювання ХА, оскільки він легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), спричиняє накопичення β A та холінергічну дисфункцію.

Епідеміологічний зв'язок між ХА та розладами ШКТ продовжує вивчатися. За оцінками експертів, у пацієнтів віком понад 50 років, які зазнали впливу *H. pylori*, ризик розвитку ХА збільшується на 11%. З метою подальшого вивчення впливу розладів ШКТ на ХА автори провели бібліографічний пошук серед статей англійською мовою, опублікованих у базі даних PubMed за останні 6 років, і узагальнили отримані результати.

HELICOBACTER PYLORI

H. pylori – це грамнегативна бактерія, що асоціюється із захворюваннями слизової оболонки шлунка та вважається одним з канцерогенів для людини, проте дослідження також продемонстрували участь гелікобактера в патогенезі позакишкових захворювань, включаючи неврологічні розлади. Станом на сьогодні припускається, що патогенний вплив *H. pylori* включає системне запалення низького ступеня, молекулярну мімікрію та кишковий дисбіоз. Фактори вірулентності цього патогену – VacA й онкопротеїн CagA – стимулюють імунні шляхи, спричиняючи розвиток пухлин і запалення. Інфекція *H. pylori* є глобальною проблемою, а її поширеність залежить від соціально-економічного статусу

населення: в країнах, що розвиваються, інфіковані понад 80% дорослих, у промислово розвинених країнах – 20-50%.

Своєю чергою, ХА являє собою НДЗ, яке характеризується когнітивними порушеннями та розвивається внаслідок накопичення β A в нейронах, що призводить до їх апоптозу. *H. pylori* та його токсичні метаболіти можуть проникати в центральну нервову систему (ЦНС) через орофарингеальну нюхову систему, ретроградним шляхом через шлунково-кишкові нерви, шляхом інфікування моноцитів крові та в разі порушення ГЕБ. Дисфункція й дегенерація нюхової системи є одними з найперших ознак ХА, які спостерігаються приблизно в 90% пацієнтів.

Дослідження А. Douros і співавт. (2024) показало, що клінічно виражена гелікобактерна інфекція асоціюється з помірним підвищенням ризику ХА (відношення ризиків 1,11; 95% довірчий інтервал 1,01-1,21). Ризик ХА підвищувався через 7,3-10,8 року після початку інфекції. Зокрема, серед осіб віком від 50 років спостерігалось підвищення ризику ХА на 11%, яке досягало піку у 24% через 10 років після початку клінічно вираженої гелікобактерної інфекції.

Накопичення амیلοїду є наслідком протеолізу білка APP. *H. pylori* може спричиняти відкладання β A в ЦНС шляхом підвищення експресії цього білка. Крім того, за гелікобактерної інфекції збільшується експресія A β E4, який підвищує ризик ХА, та зменшується експресія A β E2, що знижує ризик цього НДЗ. Цей дисбаланс може призводити до порушення

функціонування мікроглії, синапсів і виникнення розладів ліпідного та глюкозного гомеостазу.

H. pylori підвищує експресію генів, пов'язаних з ризиком нейродегенерації, як-от BIN1, Cln, ABCA7 і CD33. Активація рецептора TRL-4, який розпізнає молекулярні патерни, також спричиняє запалення в ЦНС, а *H. pylori* значно підвищує експресію цього рецептора в інфікованих клітинах. Окрім того, гелікобактерна інфекція зумовлює підвищення рівня прозапальних цитокінів, як-от С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-8 (ІЛ-8) і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). Останній регулює синтез інших гострофазових білків, які спричиняють атеросклероз, підвищення проникності ГЕБ та опосередковано нейродегенерацію.

У зв'язку з молекулярною мімікрією між гелікобактером і білками організму людини антитіла до *H. pylori* можуть перехресно реагувати з антигенами організму-господаря, ушкоджуючи їх. Гомологічні *H. pylori* епітопи містяться й на нейронах, що пришвидшує ураження ЦНС.

Іще один механізм несприятливого впливу гелікобактерної інфекції опосередкований галектинами – надродиною гліканозв'язувальних білків, які взаємодіють із глікозилізованими рецепторами, експресованими на певних імунних клітинах. Галектин-3, який регулює активацію макрофагів і нейтрофілів за умов інфекції *H. pylori*, зумовлює підвищення проникності ГЕБ і накопичення в мозку β A. Надлишок галектину-3 також знижує фагоцитарну здатність макрофагів, уповільнюючи регенерацію нейронів.



Рис. Патогенетичні чинники *H. pylori* при ХА

Отже, *H. pylori* спричиняє численні системні та нейрональні порушення, котрі потенційно прискорюють розвиток ХА (рис.). Вплив цієї інфекції на запалення, генетичну експресію та бар'єрні системи організму є важливими патогенетичними механізмами, що потребують подальшого вивчення.

Окрім гелікобактерної інфекції, існують інші інфекційні агенти, пов'язані з ХА, зокрема вірус простого герпесу 1-го типу, інші герпесвіруси, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* та *Porphyromonas gingivalis*. Деякі дослідники також припускають, що з патогенезом ХА можуть бути пов'язані цитомегаловірус і вірус оперізувального герпесу.

ПАРОДОНТИТ І ОРАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ

Пародонтит – це хронічне захворювання ясен, яке спричинене імунною відповіддю на грампозитивні та передусім грамнегативні анаеробні бактерії, як-от *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* і *Tannerella forsythia*. Пародонтит здатен зумовити системне запалення низької інтенсивності, що призводить до розвитку захворювань інших органів і систем. Порівняно зі здоровими особами пацієнтам з пародонтитом властиві підвищені рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1 і -6, СРБ, фібриноген) і більша кількість нейтрофілів у крові.

Пошук модифікованих чинників ризику ХА триває, і дослідження показують, що існує зв'язок між цією хворобою та хронічним пародонтитом. Цей зв'язок є двостороннім: особам з пародонтитом властивий підвищений ризик розвитку деменції, а пацієнти з ХА нехтують гігієною рота через когнітивний занепад. Пародонтит асоціюється з приблизно 1,7-разовим підвищенням ризику розвитку нейродегенерації. Бактерії, що спричиняють запалення ясен, можуть проникати через епітелій пародонтальних кишень у кровотік під час чищення зубів, використання зубної нитки чи жування їжі. Ці бактерії виробляють ендотоксини, які транспортуються кров'ю, зокрема в мозок, де зумовлюють запалення ЦНС – один з можливих механізмів розвитку ХА.

Показано, що ліпополісахарид (ЛПС) – компонент мембрани грамнегативних бактерій – у мозку пацієнтів з ХА виявляється у вищій кількості, ніж у здорових осіб. ЛПС також міститься в β -амілоїдних бляшках і навколо мозкових судин у осіб з ХА. ЛПС активує мікроглію, спричиняє запалення ЦНС і перетворення попередника β А на нерозчинні відкладення.

У пацієнтів з ХА та пародонтитом спостерігається підвищений рівень ФНП- α й антитіл до *P. gingivalis*,

A. actinomycetemcomitans і *T. forsythia*. *P. gingivalis* являє собою патоген, здатний мігрувати в мозок і збільшувати вироблення β А й τ -білка. Крім того, *P. gingivalis* виробляє гінгіпаїни – протеолітичні ферменти, які розщеплюють білки організму-господаря, активують запальні клітини та спричиняють утворення нерозчинних бляшок у разі ХА. Ці ферменти було виявлено в понад 90% препаратів мозку, ураженого ХА, передусім у ділянках, пов'язаних з пам'яттю (гіпокампи). Вважається, що пригнічення активності гінгіпаїнів може сповільнити прогресування ХА, тому нині тривають клінічні випробування ліків з таким профілем дії.

Слід зауважити, що пародонтит зумовлює тимчасову бактеріємію та, відповідно, системну запальну відповідь, що призводить до пошкодження цілісності ГЕБ і підвищеної його проникності. Наслідком цього процесу може бути дисфункція синапсів і загибель нейронів.

Розглядаючи мікробіом, важливо пам'ятати, що він не обмежується лише ШКТ. Бактерії колонізують й інші ділянки тіла людини: шкіру, піхву, порожнину рота. Мікробіом порожнини рота подібний до кишкової мікрофлори як за складом, так і за різноманіттям. Мікробіом здорової порожнини рота включає такі види, як *Gemella*, *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Veillonella*, *Streptococcus mitis*. Їх домінування в ротовій порожнині зумовлене роллю в утворенні біоплівки (нальоту) на поверхні зубів. Хоча цю біоплівку часто розглядають як шкідливу, за умови збалансованого мікробіому вона відіграє важливу захисну та регуляторну роль. Натомість у разі порушень балансу ротової порожнини колонізують патогенні організми та посилено розмножується *P. gingivalis*, яка в нормі присутня в ротовій порожнині в незначних кількостях, однак у великій кількості призводить до пародонтиту. Пацієнти з пародонтитом можуть заковтувати зі слиною до 10^{12} бактерій на день. У здорової людини бактерії-коменсали, наприклад *Streptococcus* й *Actinomyces*, демонструють фізіологічний симбіоз і не спричиняють хвороб. Проте будь-яке порушення природного стану ротової порожнини може призвести до виникнення дисбіотичної мікробної спільноти, яка включає *Firmicutes*, *Spirochaetes*, *Bacteroidetes* і *Proteobacteria*. Ці мікроорганізми беруть участь у патогенезі низки системних захворювань, а також зумовлюють системну запальну відповідь, нейрозапалення та ХА.

Пародонтальні патогени, як-от *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* і *T. forsythia*, також були виявлені в пацієнтів з ХА. Пародонтит слід розглядати як модифікований чинник ризику ХА у зв'язку з наявністю таких бактеріальних молекул, як флагелін, пептидоглікан, ЛПС тощо. Оральне

запалення може призвести до дисбалансу кишкової мікрофлори та загострити системну імунну відповідь. Пероральне введення *P. gingivalis* мишам (імітація пародонтиту) змінювало мікробіом їхнього кишківника, спричиняло ендотоксемію та провокувало запальну відповідь у печінці. Крім того, дослідження виявило значні когнітивні порушення, більші відкладення β A та вищі рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) в мозку цих тварин порівняно з контрольною групою. У нейронах і глії мишей групи експериментального пародонтиту було виявлено гінгіпаїни, що підтверджує транслокацію бактерій з ротової порожнини в мозок. Отже, пародонтит може призвести до хронічного системного запалення низької інтенсивності, яке, своєю чергою, здатне індукувати або посилювати нейродегенеративні процеси. Інші дослідження також виявили порушення здатності до навчання та розлади пам'яті

в щурів з пародонтитом. Ризик ХА, асоційований з пародонтитом, також пов'язаний зі втратою зубів у ході хвороби: втрата зубів може призвести до порушень жування, що, впливаючи на харчовий статус, зумовлює погіршення кровообігу в головному мозку та, відповідно, дефіцит пам'яті.

У намаганні зрозуміти патогенез спорадичної ХА науковці ізолювали низку мікроорганізмів, здатних спричиняти відкладення β A та нейрофібрилярну дегенерацію. Більшість із цих мікроорганізмів здатна долати механізми захисту організму-господаря та виживати в його внутрішньому середовищі з періодичною реактивацією запального процесу. Провідна роль одного патогена мало ймовірна, проте може бути, що потрапляння в мозок одного мікроорганізму відкриває шлях для інших патогенів, збільшуючи їхню вірулентність і стимулюючи сильнішу імунну відповідь.



Література

Kuźniar J., Kozubek P., Czaja M., Leszek J. Correlation between Alzheimer's disease and gastrointestinal tract disorders. *Nutrients*. 2024; 16 (14): 2366. doi: 10.3390/nu16142366.

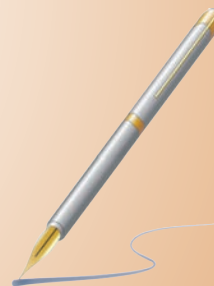


МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

*Ексклюзивно
Професійно
Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



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

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 мебеверина 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 мебеверина 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, СИМПОЗІУМАХ 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.