

- Ларингофарингеальна рефлюксна хвороба: оновлений огляд механізмів, патофізіології, лікування та зв'язку з GERX
- Вагітність і хвороби печінки
- Діагностика та лікування еозинофільного езофагіту: клінічні рекомендації Американського коледжу гастроентерологів



Abbott

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



ПРЕПАРАТ РОКУ
в конкурсі "Панацея"***



відновлює структуру та функції печінки^{2,5}



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}



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

Рекстація: посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02, дієсної безстроково; № UA/6993/02/02, дієсної безстроково.

Огляд. 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізований містить 549 мг адеметіоніну, 1,4-бутандисульфону, що відіграє роль 500 мг каптону адеметіоніну. **Фармакологічна група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишечносорбційні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або стримують гомостазування та/або гіперомістисліємію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серотонічного синдрому у пацієнтів, яким застосовували адеметіонін на тлі прийому клопіраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI), трициклічними антидепресантами (такими як клопіраміном), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміану у пацієнтів з преістермією або циротичною стадією гіпераміанімії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Особливі недатковості вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолієві) може стримувати зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або способи харчування, такі як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам з біполярними розладами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся період від депресії до гіпоманії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний суїцидальний намір, мають підвищений ризик набригати або спробувати суїцид. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомостазу, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомостазу у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати найменшій методи визначення рівня гомостазу у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або піддавання груді. В одні клінічні дослідження у мишей, яким лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату у формі таблеток, або одразу у застосування таблеток. Дозу дозу таблеток можна розпочинати на 2-3 триместрі. Початкова терапія. Перорально (середню): рекомендувана доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньопечінковий холостаз або внутрішньопечінковий холостаз: рекомендувана доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (середню): 800-1600 мг/добу. Мінімальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням навантажень в об'єму дозування препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетки Гептрал® слід вилити з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого через порушення цілісності алюмінієвої оболонки, рекомендується утриматися від їх застосування. Для внутрішньопечінкового або внутрішньопечінкового застосування ліофілізованій порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньопечінкового введення необхідний порошок можна розчинити у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (люксоли) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невираженим частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід застосовувати з лікувальними розчинами або розчинами, що містять іонів кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтого через порушення цілісності алюмінієвої оболонки, рекомендується утриматися від його застосування. Діти. Безпечна та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у м'язах, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія варту.** За рецептом. **Повна інформація** представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишечносорбційні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах і медичній пресі.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного зображення.

*мається на увазі зникнення рівня білірубіну показників печінки та гепатогенної втомі, як одного з симптомів БТХ, з 7-го дня терапії. **гепатогенна втома як один з симптомів БТХ та ХЗП. ***переможець конкурсу професійної фармацевтичної галузі України «Панацея-2024». Ресурс: <https://panacea.ua/active/panacea-2024> (дата звернення: 28.01.2025). ****мається на увазі, що Гептрал® отримав категорію "Препарат року серед рецептурних препаратів" конкурсу "Панацея" 2024 <https://panacea.ua/news/panacea-2024-post-release> (доступ 12.12.2024).

АТТ – аспірин/ацетилсалицилат; АСТ – аспірин/ацетилсалицилат; БТХ – внутрішньопечінковий холестаз; ХЗП – хронічне запалення печінки

Література

1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348.

2. Frezza et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* J

Gastroenterol 1990; 99:211-215. 3. Nouredin, Mazen & Sander-Struckmeier, Surtje & Mato, José. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. *World Journal of Hepatology*. 12, 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Розова цегочка" і адеметіонін / Н. Б. Губергріц, П. Г. Фоміненко, О. А. Попілоба, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беніаєва, А. Н. Кірилової // *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Marzello, G., Piccinini, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest* 4 (Suppl 4) 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF03283899>. 6. Swain M, Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2015. <https://doi.org/10.1111/wlv.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (HEPTRAL®).

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна» 01010, м. Київ, вул. Київів Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

UKR2329265-3

Усе, що потрібно знати, — в одному місці!

www.doctorstar.com.ua

Об'єднуємо фахівців знаннями

ЕНДОPractice

Освітній простір для сучасного ендокринолога

АллерgyPractice

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України» <https://aalu.org.ua>

Освітній простір для сучасного алерголога

Gastro

Громадська організація
«Українська гастроентерологічна асоціація»
<https://ukrgastro.com.ua>

PRACTICE

Освітній простір для сучасного гастроентеролога

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ



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 17.06.2025 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 фахівців 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 (одиниці 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 дозою 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 інструкцією³ 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 Вє 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:

КОНГРЕС

- 5 EASL-2025: новини, міфи про алкоголь та інноваційні дані

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 9 Етіологія екзокринної недостатності підшлункової залози
- 22 Зв'язок між хворобою Альцгеймера та захворюваннями травного тракту. Частина 2
- 42 Вагітність і хвороби печінки

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 14 Синдром холестазу: сучасні можливості у веденні пацієнтів

GASTROREVIEW

- 25 Урсодезоксихолева кислота в лікуванні медикаментозного ураження печінки: роль гепатопротекторних і антихолестатичних властивостей

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 30 Рекомендації Європейської організації з хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту щодо позакишкових проявів запальних хвороб кишківника. Частина 4
- 38 Діагностика та лікування еозинофільного езофагіту: клінічні рекомендації Американського коледжу гастроентерологів

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 33 Ларингофарингеальна рефлюксна хвороба: оновлений огляд механізмів, патофізіології, лікування та зв'язку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою



*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*

EASL-2025: НОВИНИ, МІФИ ПРО АЛКОГОЛЬ ТА ІННОВАЦІЙНІ ДАНІ

Нещодавно провідна Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) знову зібрала найкращих фахівців у галузі гепатології в одному місці в межах чергового щорічного Міжнародного гепатологічного конгресу (ILC). Цього разу делегати EASL зустрілися під дахом сучасного конференц-комплексу RAI в Амстердамі (Нідерланди). 7-10 травня майже 7500 фахівців з усього світу плідно працювали в змішаному офлайн- та онлайн-форматі. Вітчизняні спеціалісти також узяли безпосередньо участь у роботі EASL-2025, онлайн-підтримку забезпечувала значна когорта українських лікарів, які приєдналися до трансляцій конгресу з різних куточків нашої країни.

Цьогоріч наукова програма EASL-2025 була максимально адаптована до потреб представників різноманітних медичних спеціальностей: делегати взяли участь у роботі класичних симпозіумів і форумів, зустрічалися з експертами й обговорювали непрості клінічні випадки. Як завжди, великою популярністю користувалися сесії «За та проти», «Робити чи не робити». Ключову роль у наданні доступу до освітнього контенту взяли на себе онлайн-платформа EASL Campus і живі трансляції EASL Studio, де лунали інтерв'ю з провідними гепатологами, проводилися обговорення ключових подій і розглядалися найактуальніші теми. Завдяки EASL Campus кожен охочий і нині може отримати доступ до відеозаписів сесій конгресу, презентацій і слайдів, ознайомитися з ePosters та інфографіками, прослухати подкасти й вебінари.

АЛКОГОЛЬ: МІФИ ТА EUROPEAN ALCOHOL HEALTH ALLIANCE

Провідною темою EASL-2025 став негативний вплив алкоголю на печінку та впровадження різноманітних стратегій, спрямованих на зниження споживання міцних напоїв. Антиалкогольної тональності конгрес набув уже на церемонії відкриття, коли його роботу розпочав симпозіум з яскравою назвою «Від доказів до дій: об'єднання зусиль для протистояння алкогільним викликам у Європі». Виконавчий секретар EASL, професор Aleksander Krag

разом із представниками Європейського бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) David Barrett і Carina Ferreira-Borges, високопосадовцями в галузі громадського здоров'я Іспанії Pedro Gullon та Естонії Riina Sikkut навели статистичні дані щодо впливу алкоголю на здоров'я печінки. Виявляється, Європа займає 1-ше місце у світі зі споживання алкогільних напоїв, а від зловживання алкоголем щорічно помирають 800 тисяч європейців. Алкоголь також є провідним фактором ризику інвалідності, основною причиною розвитку понад 200 хронічних захворювань, чинником багатьох травм, розладів психічного здоров'я та злочинності.

Під час конференції під егідою ВООЗ був офіційно створений European Alcohol Health Alliance, який об'єднує європейські організації медичних працівників з метою посилення голосу медичної спільноти у формуванні соціальних поглядів щодо вживання міцних напоїв і зменшення кількості хвороб, травм і смертей, асоційованих з алкоголем. Активність альянсу буде спрямована на зменшення впливу алкоголю на здоров'я, підвищення обізнаності громадськості, захист дітей і впровадження науково обґрунтованих заходів щодо зменшення доступності алкоголю, в тому числі застосування відповідного маркетингу та ціноутворення.

Одна з відеосесій EASL Studio «За межами міфів: шкода алкоголю та політичні дії» також була присвячена вирішенню проблем зі здоров'ям,

EASL CONGRESS

7-10 May 2025

Amsterdam, the Netherlands



що виникають на тлі вживання алкоголю. У студії зустрілися політики, медичні працівники, пацієнти та представники мас-медіа, які обговорювали поширені міфи, в тому числі наявність «безпечного» рівня споживання алкоголю, «безпечних» видів алкогольних напоїв, і ймовірність розвитку не тільки цирозу печінки, але й злоякісних утворень, серцево-судинної патології внаслідок пристрасті до міцних напоїв. Під час EASL-2025 було проведено практичні інтерактивні семінари, розроблені ВООЗ та EASL, у ході яких медичні працівники опановували навички скринінгу вживання алкоголю та можливі практичні дії для зниження його споживання.

ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ: ЩО НОВОГО?

Очікуваними подіями стали презентації нових практичних настанов. Цьогоріч EASL уперше представила рекомендації, присвячені транс'югулярному внутрішньопечінковому портосистемному шунтуванню (TIPS), які охоплюють усі аспекти процедури в пацієнтів із цирозом печінки: показання та проти-показання до TIPS, оцінювання стану пацієнтів перед проведенням процедури, технічні аспекти виконання TIPS і післяопераційне ведення пацієнтів. Основною метою цієї настанови є уніфікація практичної діяльності лікарів різних спеціальностей і покращення результатів лікування.

EASL спільно із Загальноєвропейською референсною мережею з рідкісних захворювань печінки презентувала оновлені рекомендації з діагностики та лікування хвороби Вільсона – автосомно-рецесивного порушення метаболізму міді, за якого уражаються печінка, мозок та інші органи. Першим кроком у діагностиці має бути скринінг порушень метаболізму міді за допомогою як визначення сироваткового церулоплазміну, так і дослідження базальної 24-годинної екскреції міді із сечею. Для підтвердження діагнозу слід шукати типові позапечінкові ознаки хвороби Вільсона: кільця Кайзера – Флайшера, неврологічні симптоми, МРТ-ознаки аномалій головного мозку. Також пропонуються генетичне дослідження та виявлення мутації ATP7B, а за потреби – повний сімейний скринінг усіх зацікавлених членів родини. Експерти рекомендують розпочинати фармакологічну терапію тільки після підтвердження діагнозу за Лейпцизькою шкалою. Сучасна фармакотерапія хвороби Вільсона передбачає призначення хелатоутворювальних засобів (пеніциламін, трієнтин) і солей цинку (за умови вираженої патології печінки рекомендується застосовувати лише хелатоутворювальні засоби). Трансплантація печінки розглядається як ефективний спосіб лікування гострої печінкової недостатності та може бути запропонована пацієнтам із прогресивною неврологічною симптоматикою.

Оновлено положення практичної настанови з діагностики та лікування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Для скринінгу ГЦК рекомендується проводити ультразвукове дослідження (УЗД) печінки кожні 6 місяців; експерти підтримують комбіноване використання УЗД з визначенням рівня α -фетопротейну, що допомагає підвищити чутливість діагностики. Представники EASL обережно висловлюються щодо доцільності використання інших сироваткових біомаркерів і візуалізаційних методів досліджень через обмежену кількість доказових даних, які підтверджують їхню користь. Підкреслюється, що показання до резекції ГЦК у хворих із цирозом печінки мають ґрунтуватися на багатопараметричній комплексній оцінці функцій печінки, портальної гіпертензії, обсягу гепатектомії, очікуваного об'єму майбутнього залишку печінки, стану здоров'я та супутніх захворювань пацієнта, щоб забезпечити післяопераційну смертність нижче 3% і захворюваність нижче 20%. Оновлені рекомендації містять розширеніші показання для виконання мінімально інвазивних оперативних утручань, надають оновлені критерії для трансплантації печінки та наголошують на ролі променевої й імунотерапії в лікуванні різних стадій ГЦК.

Усі зазначені практичні настанови вже доступні в оновленому застосунку EASL Guidelines App 2.0, який надає швидкий доступ до актуальної інформації та дає можливість гепатологам користуватися інтерактивними діагностичними й терапевтичними алгоритмами, необхідними калькуляторами та шкалами.

РЕЗУЛЬТАТИ РАНДОМІЗОВАНИХ КОНТРОЛЬОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (РКД): РЕВОЛЮЦІЙНІ НОВИНИ

У ході конгресу було представлено революційні дані, які, на думку генерального секретаря EASL, професора А. Краг, «є важливим поворотним моментом у нашій колективній боротьбі з хворобами печінки». Основними причинами для такої смислової думки стали результати декількох випробувань, в одному з яких уперше в історії зафіксовано зворотний розвиток цирозу печінки, спричиненого метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ), в іншому – отримано дані щодо потенційно функціонального вилікування хронічного вірусного гепатиту В.

Великий оптимізм викликають результати РКД SYMMETRY фази 2b, у якому відзначили зворотний розвиток компенсованого цирозу печінки у хворих на МАСГ на тлі лікування ефруксиферміном. Тривала терапія (96 тижнів) ефруксиферміном (аналог фактора росту фібробластів-21 тривалої дії) забезпечила гістологічно підтверджену реверсію цирозу печінки в 55% пацієнтів, які отримували 50 мг препарату. Застосування ефруксиферміну супроводжувалося поліпшенням неінвазивних маркерів фіброзу печінки,

зменшенням цитолізу, покращенням умісту ліпопротеїнів і чутливості до інсуліну (HOMA-IR, C-пептид, адипонектин). «Проміжні дані дослідження SYMMETRY фази 2b є проривом у лікуванні хвороб печінки, оскільки ефруксифермін став першим і єдиним препаратом, який продемонстрував зворотний розвиток цирозу печінки, спричиненого МАСГ», – підкреслив професор Mazen Nouredin (США). «Ці дані мають великий потенціал трансформувати лікування МАСГ завдяки появі першого ефективного терапевтичного засобу для лікування компенсованого цирозу печінки», – зауважили керівники EASL.

Великі надії в лікуванні хронічного вірусного гепатиту В пов'язують з РКД MARCH II фази, що триває. У цьому РКД оцінюють ефективність тобевібарту (моноклональне антитіло людини, націлене на консервативну антигенну петлю HBsAg) та елбсірану (мала інтерферувальна рибонуклеїнова кислота, націлена на ділянку HBx геному вірусу гепатиту В) з пегільованим інтерфероном або без нього в лікуванні хронічного гепатиту В. Мету лікування формулюють як «досягнення функціонального вилікування», тобто досягнення стійкого контролю вірусу без довічного лікування. «Незважаючи на наявні методи лікування, пацієнти з хронічним гепатитом В стикаються зі значними медичними проблемами, оскільки поточний стандарт терапії передбачає довічне лікування, котре не здатне усунути ризик прогресування хвороби або розвитку ГЦК», – зазначив професор Edward J. Gane (Нова Зеландія). Згідно з попередніми даними, призначення комбінації тобевібарту й елбсірану з/без пегільованого інтерферону дає змогу досягти елімінації HBsAg, особливо в осіб з початково низьким рівнем HBsAg.

Відзначено вагомі успіхи імунотерапії в лікуванні ГЦК. У дослідженні CheckMate 9DW доведено, що комбінація ніволумаб + іпіліумаб забезпечує статистично значущу виживаність порівняно з ленватинібом або сорафенібом (23,7 проти 20,6 місяця; $p=0,018$) з вищою частотою відповіді (36 проти 13%; $p<0,0001$) та довшою виживаністю (30,4 проти 12,9 місяця) за всіма показниками функції печінки. «Дослідження CheckMate 9DW підтвердило, що комбінація іпіліумабу та ніволумабу є ефективним способом терапії першої лінії ГЦК у хворих, які потребують системної терапії», – сказав професор Bruno Sangro (Іспанія).

Значний резонанс викликали представлені результати широкомасштабного європейського проєкту LiverScreen, спрямованого на раннє виявлення фіброзу печінки в загальній популяції за допомогою неінвазивних методів, як-от серологічні тести та вібраційно-контрольована транз'єнтна еластографія. Проєкт LiverScreen намагається змінити парадигму діагностики хронічних захворювань печінки та покращити виявлення безсимптомного, але оборотного фіброзу печінки ще до розвитку цирозу й формування супутніх ускладнень. Професорка Isabel Graupera

(Іспанія) представила результати успішного скринінгу 30 541 особи віком понад 40 років у 9 європейських країнах і підкреслила надзвичайно високу поширеність недіагностованого фіброзу печінки: його ознаки виявлено в 1,3% учасників без метаболічних факторів ризику й у 2,3; 5,2; 9,8 та 21,6% осіб з одним, двома, трьома чи чотирма факторами ризику відповідно.

DECISION, A-TANGO TA MICROB-PREDICT

Під час EASL-2025 представлено дані трьох ключових європейських проєктів – DECISION, A-TANGO та MICROB-PREDICT. Усі три ініціативи націлені на покращення прогнозу й ефективності лікування пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, що виникла на тлі хронічної печінкової недостатності (ACLF), та цирозу. Автори DECISION (Decision-making and personalized treatment for ACLF patients) представили діагностичний алгоритм на підставі біомаркерів, які виявляють пацієнтів з високим ризиком смерті, та визначили критерії, за допомогою яких можна запобігти прогресуванню ACLF. Колектив проєкту A-TANGO (Adaptive Systems Medicine Approach for the Treatment of ACLF) презентував дані щодо ефективності терапії ACLF за допомогою комбінованого застосування α_1 -антиплазміну та доксицикліну. У межах MICROB-PREDICT досліджують вплив кишкової фекальної мікробіоти на прогресування цирозу й розвиток ACLF; науковці пропонують використовувати нові біомаркери стратифікації ризику та вивчають можливість відновлення мітохондріальної функції за допомогою рифаксиміну.

СОЦІАЛЬНА ІНІЦІАТИВА LOVE YOUR LIVER

EASL продовжує реалізацію соціальної програми Love Your Liver, спрямованої на підвищення інформованості населення щодо здоров'я печінки, покращення ранньої діагностики хвороб і зміцнення зв'язків з місцевими спільнотами. Команда EASL провела інтерактивні заняття в 9 початкових школах для дітей 10-12 років з використанням ультразвукового обладнання, в ході яких учні дізналися про розташування й особливості роботи печінки, взяли участь у створенні тематичних плакатів. Мобільні клініки, розташовані біля входу у виставковий центр RAI, де проходив EASL-2025, надавали можливість кожному охочому пройти експрес-діагностику й отримати консультації з профілактики хвороб печінки.

Цьогорічний конгрес став яскравим свідченням стрімкого прогресу в гепатології. EASL підтвердила свій статус провідної платформи для обміну знаннями та співпраці в галузі гепатології, відкриваючи нові горизонти для майбутніх досліджень і покращення лікування різноманітних захворювань печінки.

ЕТИОЛОГІЯ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – це синдром, за якого екзокринна дисфункція підшлункової залози (ПЗ) та порушення перетравлення виникають з різних причин. Мальабсорбція виникає, коли рівень травних ферментів ПЗ у дванадцятипалій кишці (ДПК) знижується на 5-10% від нормального рівня, що призводить до появи таких симптомів, як стеаторея (жирні випорожнення), втрата ваги, абдомінальний біль та інші порушення травлення [1-3]. Симптоми ЕНПЗ спостерігають у разі синдрому подразненого кишківника [4], целиакії [5], запальних захворювань кишківника (ЗЗК) [6], синдрому Золлінґера – Еллісона [7] та синдрому надлишкового бактерійного росту [8, 9]. Персистивні симптоми погіршують якість життя пацієнтів [10-12].

Нині діагностика ЕНПЗ ґрунтується на комплексній оцінці ознак диспепсії/мальабсорбції, маркерів мальнутриції та результатів неінвазивних панкреатичних тестів. Поєднання будь-яких двох із цих критеріїв дає змогу встановити остаточний діагноз і розпочати відповідне лікування [10]. Кількісні методи оцінювання екзокринної панкреатичної секреції можна поділити на прямі та непрямі. Прямі методи є високочутливими та специфічними, але інвазивними й дорогими, їх проведення потребує багато часу: наприклад, отримання дуоденальної рідини після стимуляції секретином або холецистокініном за допомогою зондів або ендоскопії. Непрямі методи, хоч і менш чутливі, є економічно ефективнішими та простішими у виконанні [11, 13]. Тест на фекальну еластазу (ФЕ) є найширше використовуваним у клінічній практиці неінвазивним непрямим методом, що потребує одноразового збору зразків калу та дає змогу продовжити замісну терапію панкреатичними ферментами. Немає єдиної думки щодо нормативних меж для діагностики ЕНПЗ, але значення <200 мкг/г зазвичай вважається індикаторним. Нижчі концентрації свідчать про більшу ймовірність ЕНПЗ, причому концентрації <15 мкг/г демонструють високі чутливість і специфічність. І навпаки, концентрації >500 мкг/г вірогідно виключають діагноз ЕНПЗ [14]. ЕНПЗ може бути спровокована як панкреатичними, так і непанкреатичними розладами. До панкреатичних причин відносять хронічний панкреатит (ХП), гострий панкреатит (ГП), пухлини ПЗ, муковісцидоз (МВ), панкреатектомію, доброякісну обструкцію головної панкреатичної протоки й інші менш поширені

стани [15-21]. До непанкреатичних захворювань належать цукровий діабет (ЦД), целиакія, ЗЗК, перенесені операції на шлунково-кишковому тракті (ШКТ) й езофагектомія [13, 20, 22-24].

Перебіг ЕНПЗ буває підступним, а рання діагностика часто залишається поза увагою. Цей огляд узагальнює етіологію ЕНПЗ, допомагаючи клініцистам розпізнати потенційні випадки ЕНПЗ; це дає змогу провести ранню діагностику та своєчасно призначити лікування, що в підсумку покращить якість життя пацієнтів та їхній нутритивний статус.

ЗАХВОРЮВАННЯ ПЗ

□ ГП й ЕНПЗ

ГП є однією з найпоширеніших причин ЕНПЗ. ГП являє собою хворобу, яка характеризується аномальною активацією ферментів ПЗ, що призводить до автоперетравлення ПЗ і навколишніх органів, насамперед проявляється як місцеве запалення ПЗ та потенційно спричиняє дисфункцію органа. ГП зазвичай зумовлюється конкрементами, вживанням алкоголю або ендоскопічною ретроградною холангіопанкреатографією. Це призводить до патологічних змін у клітинах і клітинних органелах, що в підсумку ініціює локальне запалення, котре спричиняє ЕНПЗ. Глобальна захворюваність на ГП становить ≈34 випадки на 100 тисяч населення [25]. Поширеність ЕНПЗ після ГП дорівнює 29% [26]. За даними метааналізу 32 досліджень (n=1495), загальна частота виникнення ЕНПЗ після легкого перебігу ГП становить 19% [27]. Інше дослідження стверджує, що приблизно в третини пацієнтів

з тяжким ГП розвивається ЕНПЗ, тобто в значно більшій частині пацієнтів, ніж за легкого перебігу ГП, поєднаного з ЕНПЗ [28]. Із часом захворюваність на ЕНПЗ зменшується, що свідчить про поступове відновлення екзокринної функції ПЗ у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання з приводу важкого ГП. Слід зазначити, що ризик розвитку ЕНПЗ вищий за алкогольного чи некротичного панкреатиту, ніж у разі біліарного панкреатиту або інших причин ГП [27]. Можливими механізмами виникнення ЕНПЗ після ГП можуть бути обструкція шляхів відтоку панкреатичного соку, порушення синтезу панкреатичних ферментів і зниження стимульованого синтезу трипсину. ЕНПЗ може виникати внаслідок важкого ГП, за якого значний некроз ПЗ спричиняє втрату паренхіми та функції ПЗ (рис. 1) [29].

□ ХП й ЕНПЗ

ХП є прогресивним хронічним запальним захворюванням тканини ПЗ, спричиненим насамперед генетичними й екологічними факторами. Патологічні ознаки охоплюють атрофію, руйнування ацинарних клітин ПЗ й інтерстиційний фіброз [32]. Клінічно характеризується як екзокринною, так і ендокринною панкреатичною недостатністю, рецидивним боєм у верхній частині живота та може супроводжуватися утворенням каменів у панкреатичних протоках, кальцифікацією паренхіми ПЗ, стенозом і нерівномірним розширенням головної протоки, утворенням псевдокіст. Хвороба є стійкою та рефрактерною, часто потребує довічного лікування, що значно погіршує якість життя пацієнтів. ХП класифікують залежно від етіологічних факторів на хронічний калькульозний панкреатит, причиною якого є алкоголь, генетична схильність, гіперліпідемія, гіперкальціємія, ідіопатичні фактори або медикаменти; хронічний обструктивний панкреатит, який виникає на тлі папілярного стенозу ДПК, pancreas divisum, травми ПЗ й інших факторів;

хронічний запальний панкреатит, спричинений судинними або діабетичними факторами; аутоімунний панкреатит, що розвивається при склерозуючому холангіті, первинному біліарному цирозі або синдромі Шегрена. Дослідження доводять, що 42-99% пацієнтів з ХП страждають на ЕНПЗ [33-37]. Щоразу більша кількість випробувань розкриває основні причини виникнення ЕНПЗ та ХП [18, 38, 39]. Хронічні епізоди запалення призводять до значного фіброзу тканин, що зумовлює зменшення паренхіми ПЗ та зниження секреції ферментів з ПЗ.

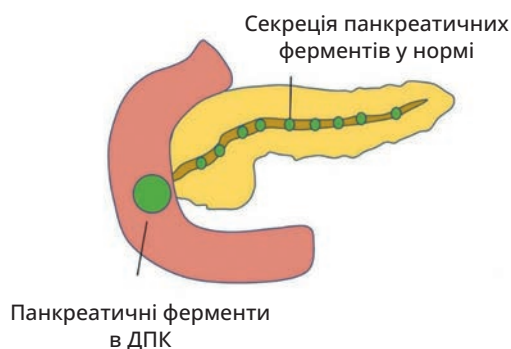
Через 5-10 років після розвитку ХП може виникнути тяжка ЕНПЗ [40]. ХП у поєднанні з ЕНПЗ знижує всмоктування жирів, включно з незамінними жирними кислотами, абсорбцією жиророзчинних вітамінів А, D, Е та К, а також кальцію, магнію, цинку, тіаміну й фолатів [41]. Отже, хворі на ХП можуть мати різні харчові дефіцити та клінічні симптоми залежно від тяжкості ЕНПЗ і дієтичних факторів. Такі тяжкі симптоми ЕНПЗ, як стеаторея, діарея, метеоризм і втрата ваги, виникають, коли екскреція жиру з калом перевищує 7 г/добу [42]. Нелікована тяжка ЕНПЗ та тривала мальнутриція можуть призвести до інших проблем зі здоров'ям [43], підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інфекцій [44, 45].

□ Рак-індукована ЕНПЗ

Мальнутриція у хворих на рак ПЗ значно залежить від ЕНПЗ [46]. Рак-індукована ЕНПЗ може виникати на тлі первинної обструкції панкреатичної протоки, фіброзу залози та виснаження екзокринної тканини ПЗ [15]. Рак-індукована ЕНПЗ призводить до зниження вироблення панкреатичних ферментів або утруднення їх транспортування до ДПК (рис. 1). Об'єм екзокринної секреції у хворих на рак головки ПЗ значно нижчий, ніж у пацієнтів з раком тіла чи хвоста ПЗ [47], насамперед через ступінь обструкції панкреатичної протоки й об'єм тканини ПЗ, резектованої під час операції [48].

А

Нормальна екзокринна функція ПЗ



Б

ЕНПЗ при поширених захворюваннях ПЗ



Рис. 1. ЕНПЗ внаслідок захворювань ПЗ: А – нормальна екзокринна функція ПЗ; Б – ЕНПЗ при поширених захворюваннях ПЗ (панкреатит, ХП, рак ПЗ, резекція ПЗ та втрата паренхіми ПЗ)

Ступінь панкреатичної блокади зростає прямо пропорційно ступеню обструкції панкреатичної протоки. За даними досліджень, у 66-92% хворих на рак ПЗ спостерігаються диспепсія та недостатнє вироблення ферментів [49-51]. У 75% цих пацієнтів спостерігають мальабсорбцію жирів, тоді як мальабсорбція білків виникає в 50% хворих [52]. Ці дані підтверджують, що ЕНПЗ поширена при нерезектабельному раку ПЗ.

□ МВ й ЕНПЗ

МВ – генетична хвороба, спричинена мутаціями в гені, який кодує хлорид-іонний канал, що призводить до дисфункції регулятора трансмембранної провідності МВ (CFTR) та впливає на різні системи організму [19]. Білок CFTR транспортує бікарбонат і хлорид через верхній шар секреторного епітелію, зокрема потових залоз, дихальних шляхів, ШКТ і ПЗ. CFTR-опосередковані хлориди та бікарбонати олузнюють протокову рідину, нейтралізують пептичну кислоту й оптимізують рН для активності травних ферментів [53]. Порушення роботи гена CFTR призводить до зменшення об'єму рідини в порожнині та зниження рН, утворення білкових відкладень у порожнині протоки та порушення нормальної функції ацинарних клітин. Заблоковані протоки спричиняють накопичення панкреатичних білків, підвищуючи рівень білків у крові (трипсиноген). Руйнування ПЗ в підсумку зумовлене стійкою обструкцією протоки, фіброзом, запаленням та інфільтрацією жировою тканиною [54].

□ Стан після оперативного втручання на ПЗ й ЕНПЗ

Рисунок 1 ілюструє, що ЕНПЗ та диспепсія можуть виникати внаслідок змін анатомічної будови й фізіології після операцій на ПЗ. Втрата панкреатичної тканини, зниження вироблення холецистокініну після дуоденектомії, асинхронізм функцій шлунка

та ПЗ є ключовими факторами, що зумовлюють післяопераційну ЕНПЗ [59, 60].

НЕПАНКРЕАТИЧНІ РОЗЛАДИ

До непанкреатичних захворювань, які спричиняють зростання ризику розвитку ЕНПЗ, відносять ЦД, целиакію, ЗЗК, гастроінтестинальні оперативні втручання, езофагектомію, похилий вік пацієнта.

□ ЦД й ЕНПЗ

ЦД, який тісно пов'язаний з екзокринною й ендокринною системами ПЗ, є вагомим фактором ризику розвитку ЕНПЗ. Ендокринна патологія спричиняє порушення екзокринної функції ПЗ і навпаки. При використанні ФЕ-1 як діагностичного критерію ймовірність виникнення ЕНПЗ значно вища в пацієнтів із ЦД 1-го типу порівняно з пацієнтами із ЦД 2-го типу. Результати вимірювання ФЕ-1 указують, що поширеність ЕНПЗ серед пацієнтів із ЦД 1-го типу становить у середньому 40%, тоді як серед осіб із ЦД 2-го типу вона дорівнює в середньому 27% [72]. Наявність екзокринної дисфункції ПЗ пов'язана з усіма формами ЦД [73]. Потенційна етіологія ЕНПЗ при ЦД як 1-го, так і 2-го типу різноманітна й охоплює:

- автоімунне руйнування клітин ПЗ;
- відсутність живильного впливу інсуліну на ацинарні клітини;
- ушкодження мікросудин в екзокринних тканинах;
- порушення ентеропанкреатичного рефлексу на тлі діабетичної нейропатії (рис. 2) [22, 60].

В осіб із ЦД мікроангіопатія здатна призвести до зменшення припливу крові до ПЗ, що може спричинити артеріальне ушкодження та в підсумку розвиток панкреатичного фіброзу [74].

□ Целиакія й ЕНПЗ

Целиакія є первинним синдромом мальабсорбції, що характеризується ураженням слизової оболонки

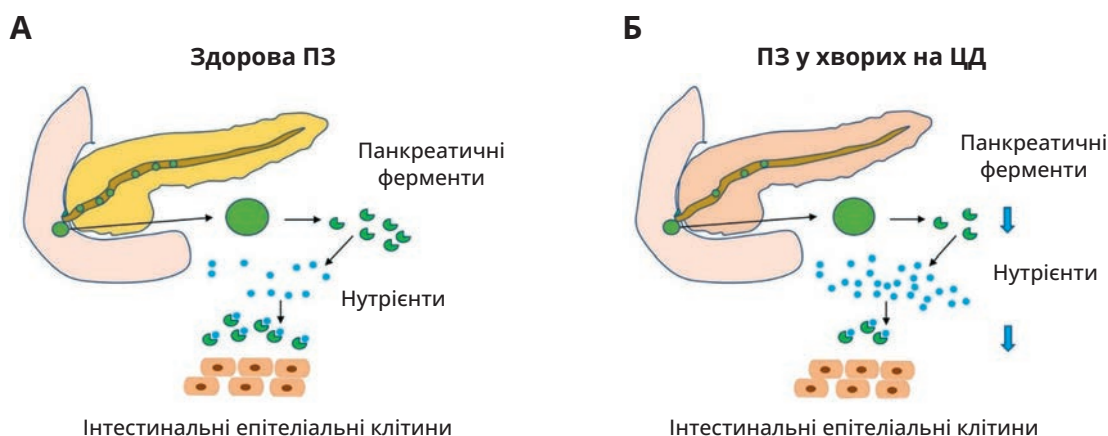


Рис. 2. Механізми ЕНПЗ у хворих на ЦД: А – нормальна тканина ПЗ зі збереженою кількістю екзокринних ферментів; Б – значне зниження екзокринних ферментів у хворих на ЦД

Креон®

Панкреатин



ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ⁶



Містить панкреатин у
найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Креон мінімікросфери®
допомагає перетравлювати
максимальний об'єм їжі⁵



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



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 хімузом. 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 побічний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

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

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

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закуски.

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. Абботт 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



тонкої кишки, яке спричинене непереносимістю глютену (гліадину). Її основні симптоми охоплюють хронічну діарею, абдомінальний біль, анемію, набряки та втрату ваги. Механізми, що спричиняють виникнення ЕНПЗ на тлі целиації, залишаються недостатньо вивченими та, як видається, охоплюють численні фактори; світова захворюваність на целиацію становить 1-2% [75, 76]. Первинним механізмом може бути несприятлива реакція атрофованого епітелію слизової оболонки кишківника на вміст кишківника після приймання їжі. Ця реакція змінює вироблення, утримання та вивільнення гастрину й холецистокініну, які є потужними тригерами панкреатичної секреції. У дослідженні структури паренхіми ПЗ за допомогою магнітно-резонансної томографії не було виявлено жодних морфологічних відхилень в осіб з ЕНПЗ, які мали целиацію; це вказує на те, що причиною ЕНПЗ є функціональний дефіцит секреції панкреатичних ферментів [77]. Інше одноцентрове дослідження, проведене Leeds і співавт., продемонструвало: низький рівень ФЕ-1 часто спостерігають у пацієнтів із целиацією та хронічною діареєю, що додатково підтверджує наявність ЕНПЗ [78].

□ 33К й ЕНПЗ

Хвороба Крона (ХК) та неспецифічний виразковий коліт (НВК) належать до 33К, які є хронічними імуніопосередкованими гастроінтестинальними захворюваннями та характеризуються рецидивним запаленням ШКТ [83]. Ці стани виникають через аномальну імунну реакцію та відсутність толерантності до нормальних бактерій у кишківнику. За даними автопсійних досліджень, ураження ПЗ присутні в 38% хворих на ХК та 53% пацієнтів з НВК. Однак не було жодних вказівок на панкреатит [84]. Дослідження показали, що пацієнти із 33К мають вищий ризик розвитку ЕНПЗ порівняно із загальною популяцією. Зокрема, $\approx 14\%$ пацієнтів із целиацією та 22% хворих на НВК мають рівень ФЕ-1 ≤ 200 мкг/г; це вказує на те, що вони могли мати ЕНПЗ [85]. Потенційними причинами ЕНПЗ при ХК є підвищене вироблення панкреатичних автоантитіл, рефлюкс вмісту ДПК та зниження секреції гормонів. Близько 33% осіб з ХК мають автоантитіла, спрямовані на елементи ПЗ [86]; це дає змогу припустити, що екзокринна дисфункція, котра призводить до ЕНПЗ, може бути спричинена імуніопосередкованими механізмами. У пацієнтів з ХК та НВК можуть виникати зміни панкреатичної протоки, які перешкоджають плину ферментів [87]. Секреція інтестинальних гормонів може бути знижена через рубцювання або запалення, що призводить до недостатньої стимуляції ПЗ [88]. ХК та НВК є важливими причинами ЕНПЗ при захворюваннях ШКТ.

□ Оперативні втручання на ШКТ й ЕНПЗ

Вторинна ЕНПЗ виникає після оперативних втручань на ШКТ без залучення ПЗ, незважаючи на збереження паренхіми залози. Гастроінтестинальні операції можуть порушити складну низку процесів, які регулюють нормальне травлення та всмоктування. Приблизно 80% пацієнтів страждають від порушення травлення після перенесених операцій на ШКТ, причому ЕНПЗ потенційно відіграє певну роль у розвитку цього стану [59]. Дослідження довели, що майже в усіх хворих після повної гастректомії виникає тяжка форма ЕНПЗ [89]. В осіб, які перенесли часткову гастректомію, спостерігали стеаторею [90].

□ Інші причини непанкреатичних розладів та ЕНПЗ

Інші причини ЕНПЗ при непанкреатичних захворюваннях охоплюють сенільну екзокринну дисфункцію ПЗ, медикаментозно-індуковану ЕНПЗ, а також рідкісні стани (дифузне серозно-кістозне новоутворення ПЗ, хронічний лямбліоз). У дослідженні, в якому взяли участь літні учасники (60-79 років) без ЦД або шлунково-кишкових розладів, відзначено негативну кореляцію вмісту ФЕ-1 з віком. Хворі >70 років мали значно нижчі рівні ФЕ-1, ніж представники контрольної групи віком 20-28 років [98].

Повідомляється, що деякі лікарські засоби можуть спричиняти розвиток ЕНПЗ, особливо імуносупресивні препарати: ніволумаб [99], сорафеніб [100] і пембролізумаб [101].

ВИСНОВКИ

Велика кількість захворювань може зумовлювати розвиток ЕНПЗ та вплинути на одужання від основної патології, знижуючи якість життя пацієнтів. У більшості випадків ЕНПЗ пов'язана із самою ПЗ, наприклад ГП, ХП, раком ПЗ, обструкцією панкреатичної протоки та хірургічними втручаннями на ПЗ. Крім того, непанкреатичні хвороби (ЦД, 33К) та хірургічні втручання на ШКТ також можуть спровокувати ЕНПЗ. Діагноз ЕНПЗ насамперед ґрунтується на симптомах та оцінюванні зовнішньосекреторної функції ПЗ. Для оцінювання зовнішньосекреторної функції ПЗ використовують різні методи, з яких найчастіше застосовують ФЕ-1. В огляді наведено рекомендації щодо виявлення та ранньої діагностики ЕНПЗ, що дає змогу своєчасно діагностувати й лікувати патологію, забезпечуючи поліпшення якості життя хворих та їхнього нутритивного статусу.

Література

Tang C., Zhou J., Song Y., Liu S. Etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology Report*. 2025. doi: 10.1093/gastro/goaf019.



Галина Анатоліївна СОЛОВІЙОВА, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, керівниця Гастроцентру клініки «Оберіг» (м. Київ)

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗУ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ У ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ХОЛЕСТАЗУ

Холестаз визначають як патологічний стан, за якого різноманітні внутрішньопечінкові та позапечінкові чинники порушують утворення, секрецію або екскрецію жовчі, що призводить до збільшення надходження жовчі в кров [1].

У здорової дорослої людини щодоби утворюється 600 мл жовчі, з яких 450 мл продукують гепатоцити та 150 мл – холангіоцити [1]. Отже, за місцем виникнення холестаз класифікують на внутрішньопечінковий і позапечінковий. Внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) характеризується дисфункцією гепатоцитів, жовчних каналців, каналів Герінґа, жовчних дуктул (<15 мкм) або холангіоцитів міжчасточкових жовчних проток (15-100 мкм) без ознак явної обструкції при виконанні методів візуалізації. Своєю чергою, ВПХ класифікується на печінковоклітинний і каналікулярний; пошкодження гепатоцитів і холангіоцитів зумовлює змішаний холестаз [1]. У пацієнтів з лабораторними ознаками холестазу слід зібрати ретельний анамнез щодо вживання ліків, які можуть спричиняти холестатичні розлади. Позапечінковий холестаз характеризується обструкцією або ураженням септальних (>100 мкм), регіональних (300-400 мкм) або сегментарних (400-800 мкм) жовчних проток, правої чи лівої печінкових проток або загальної жовчної протоки до ампули сосочка дванадцятипалої кишки. Основними причинами позапечінкового холестазу є конкременти в жовчних протоках, злоякісні пухлини підшлункової залози або жовчної протоки й ампули чи доброякісні стриктури жовчних шляхів, а також рак жовчних шляхів, що проростає у внутрішньопечінкову або загальну жовчну протоку у воротах печінки. Окремі хвороби, як-от первинний склерозивний холангіт (ПСХ), здатні уражати як внутрішньо-, так і позапечінкові жовчні протоки [1].

За тривалістю холестаз класифікують на гострий (<6 місяців) і хронічний (>6 місяців) [1].

Для клініцистів важливо розрізняти позапечінковий і внутрішньопечінковий холестаз, що доволі складно на підставі виключно клінічних проявів і біохімічних маркерів. Зазвичай потрібна детальна діагностика, яка передбачає ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження, застосування лабораторних методів і візуалізації. Більшість станів позапечінкового холестазу є гострими, у їх діагностиці ключове значення мають методи візуалізації, підсумовані в таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1. Пріоритетні методи візуалізації захворювань з позапечінковим холестазом

Захворювання	Методи візуалізації
Конкременти	УЗД, МРХПГ, ЕРХПГ
Запальний стеноз	МРХПГ, ЕСГ
Ампулярні пухлини	ЕРХПГ, ЕСГ
Пухлини підшлункової залози	МСКТ/МРТ, МРХПГ, ЕСГ
Холангіокарцинома	МСКТ/МРТ, МРХПГ
Метастатичне ураження	УЗД, МСКТ/МРТ

Примітки. ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; ЕСГ – ендосонографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія; УЗД – ультразвукове дослідження.

❖ **Лабораторні маркери синдрому холестазу**

Найпоширенішими маркерами холестазу є лужна фосфатаза (ЛФ), γ-глутамілтранспептидаза (ГГТП), жовчні кислоти та прямий білірубін. Часто в пацієнтів з холестазом спостерігається гіперліпідемія.

Вважається, що затримка жовчних солей за холестазу призводить до проліферації малих жовчних проток, унаслідок чого посилюється вироблення ЛФ і ГГТП, але досі не встановлені точні механізми їх підвищення в сироватці крові. Завдяки поверхневій активності жовчні кислоти розчиняють ЛФ

з ліпідних мембран, що, принаймні частково, пояснює підвищення активності ЛФ у сироватці крові [1]. Підвищення ЛФ можливе також під час вагітності, в дітей у періоди активного росту, а також у пацієнтів із захворюваннями кісток і певними пухлинами. У таких випадках ГГТП підвищується раніше й утримується довше. Серед печінкових ферментів ГГТП має найвищу діагностичну чутливість щодо холестазу, але низьку специфічність. Підвищення активності ЛФ і ГГТП вказує на пошкодження гепатоцитів і холангіоцитів за умови, що виключені інші причини ураження печінки (алкоголізм, інфекції тощо). Підвищення активності ГГТП за нормальної активності ЛФ вказує на пошкодження жовчних каналців і холангіоцитів. Підвищення активності ЛФ за нормальної активності ГГТП вказує на те, що пошкодження печінки мало ймовірно, за винятком окремих холестатичних захворювань, як-от прогресивний сімейний ВПХ 1-го, 2-го та 4-6-го типів, доброякісний рецидивний ВПХ, дефіцит USP53; в таких випадках рівні білірубину або жовчних кислот підвищені, а рівні ГГТП нормальні або навіть знижені [1, 3].

❖ **Діагностичні критерії холестазу**

Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL), яка опублікувала настанови щодо лікування холестатичних захворювань печінки, запропонувала діагностичні критерії з використанням верхньої межі норми (ВМН) активності ферментів у сироватці крові: ЛФ $>1,5 \times \text{ВМН}$; ГГТП $>3 \times \text{ВМН}$ [4].

❖ **Клінічні прояви та перебіг хронічних холестатичних захворювань печінки (ХХЗП)**

На ранніх стадіях ХХЗП симптоми часто відсутні або неспецифічні, як-от утома, анорексія, нудота та дискомфорт в епігастрії. Основними клінічними проявами просунутого холестазу є жовтяниця, свербіж, утома, стеаторея, ксантоми, ксантелазми та печінкова остеодистрофія.

До ХХЗП відносять первинний біліарний холангіт (ПБХ) та ПСХ. Обом хворобам притаманні автоімунні тригери пошкодження жовчних проток, повільно прогресивний перебіг з можливістю виникнення цирозу печінки.

● **Первинний біліарний холангіт**

Основними характеристиками ПБХ є гранульоматозна деструкція дрібних внутрішньопечінкових жовчних проток. Здебільшого хворіють жінки (гендерне співвідношення – 9:1). Вік установлення діагнозу – 40-60 років. Клінічні прояви та природний перебіг дуже індивідуальні: від безсимптомного перебігу з повільним прогресуванням до тяжкої хвороби, що швидко прогресує. Більшість пацієнтів скаржаться на слабкість, швидко втому (65-85%) і свербіння шкіри (80%). У пацієнтів з ПБХ втома не пов'язана з тяжкістю хвороби, але цей симптом слід диференціювати від печінкової енцефалопатії в разі тяжкого

захворювання печінки. Свербіж може виникати на будь-якій стадії хвороби та значно погіршує якість життя, але важливо зазначити, що в разі прогресування хвороби печінки свербіння зменшується. Можливі також сухість слизових оболонок ротової порожнини або кон'юнктив, гепатомегалія, спленомегалія, жовтяниця, гіперпігментація, а також ксантоми та ксантелазми різної форми й розмірів. У певної частки пацієнтів з ПБХ виявляються інші автоімунні хвороби. Близько третини пацієнтів схильні до остеопенії, в 11% випадків діагностують остеопороз. Типовою ознакою ПБХ є гіперхолестеринемія, котра зазвичай не асоціюється з вищим ризиком атеросклерозу. Іншою відмітною рисою хвороби є наявність антимітохондріальних антитіл (АМА). За відсутності лікування хвороба призводить до глибокої дуктопенії та біліарного цирозу печінки. Виживаність без лікування становить 7,5-16 років [2, 5].

● **Первинний склерозивний холангіт**

Хвороба характеризується запаленням і фіброзом внутрішньо- та позапечінкових жовчних проток, тобто мультифокальним ураженням усього жовчного дерева, що призводить до множинних стенозів (стриктур). Поширеність ПСХ становить 6-16 на 100 тисяч населення; чоловіки хворіють удвічі частіше, ніж жінки. Після тривалого доклінічного періоду та часу, потрібного для встановлення діагнозу, в більшості випадків спостерігається прогресування хвороби. На якість життя пацієнтів з ПСХ найбільше впливають свербіж, лихоманка, слабкість, абдомінальний біль, ментальні й емоційні розлади (тривога, депресія, порушення когнітивних функцій). Відмітною рисою ПСХ є тісна спорідненість змін із запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК). На ЗЗК хворіють 70-80% пацієнтів з ПСХ, що погіршує прогноз. Часто активність ЗЗК не корелює з активністю захворювання печінки (рис. 1). У 9-11% пацієнтів виникає ПСХ з ізольованим ураженням малих проток, що за відсутності ЗЗК генетично відрізняється від ПСХ з ураженням великих проток [6, 7]. Окрім того, ПСХ асоціюється зі значним ризиком розвитку онкологічних захворювань травного тракту, насамперед холангіокарциноми (2,5%), гепатоцелюлярної карциноми, поліпів жовчного міхура (6-16%), раку жовчного міхура та колоректального раку (вищі ризики в 9-78 і 5-12 разів відповідно, ніж у загальній популяції) [6, 7].

За даними популяційного дослідження, проведеного на півночі Нідерландів за участю 590 пацієнтів з ПСХ, поширеність хвороби становила 6,0 на 100 тисяч населення; середній вік маніфестації ПСХ – 38,9 року; ЗЗК виявлено в 68% пацієнтів. Розрахункова медіана виживання від установлення діагнозу до смерті внаслідок лапароскопічного тромбозу або ПСХ у всій когорті становила 21,3 року, а в когорті пацієнтів після трансплантації печінки (n=422) – 13,2 року ($P<0,0001$). Ризик розвитку колоректальної карциноми в пацієнтів з ПСХ був удесятеро вищим,

Мультифокальні стриктури та розширення жовчних проток

Холангіокарцинома

Термінальний ілеїт

Рак ободової кишки

Панколіт здебільшого правих відділів

Неуражена пряма кишка

Печінкові симптоми та біохімічні зміни

Активність ЗЗК

Прогресування хвороби

Запалення

Холестази

Фіброз

Цироз

Доклінічний період Встановлення діагнозу Клінічні події Трансплантація печінки Ускладнення після трансплантації

Рис. 1. Особливості клінічних проявів і природний перебіг ПСХ [6]

аніж у групі контролю, причому рак виникав значно раніше, ніж у групі контролю (39 проти 59 років відповідно; $P=0,019$). Колоноскопичне спостереження асоціювалося зі значно кращими результатами. Холангіокарциному діагностовано в 7% пацієнтів [8].

❖ Принципи діагностики ХХЗП

Настанови щодо ведення ХХЗП 2021 р. пропонують покрокову діагностику. Насамперед слід установити наявність холестази шляхом визначення рівнів відповідних маркерів у сироватці крові. Наступним кроком є диференціація внутрішньопечінкового

та позапечінкового холестази, коли виконується візуалізація. Остаточний діагноз установлюється шляхом комплексного аналізу анамнезу, симптомів та ознак, біохімічних даних крові, сироваткових маркерів, результатів візуалізації, біопсії печінки та генетичного дослідження покроково (рис. 2) [2].

Діагноз ПБХ ґрунтується на таких критеріях:

- 1) стійке підвищення ЛФ і ГТП за відсутності позапечінкової обструкції жовчних шляхів;
- 2) позитивні AMA >1:40 або ANA, здебільшого специфічні – anti-sp100, anti-gp210;
- 3) гістологічне підтвердження деструктивного холангіту.

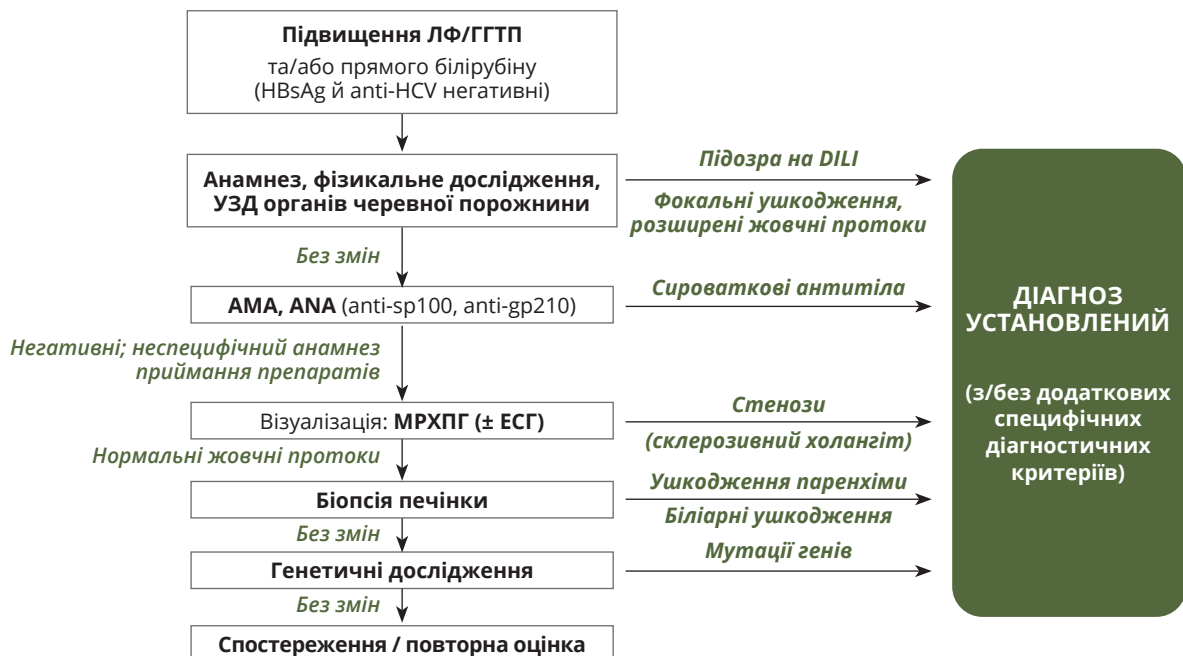


Рис. 2. Алгоритм діагностики холестази [2]

Примітки. АМА – антимітохондріальні антитіла; АНА – антінуклеарні антитіла; DILI – медикаментозне ураження печінки; ЕСГ – ендосонографія; МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; УЗД – ультразвукове дослідження.

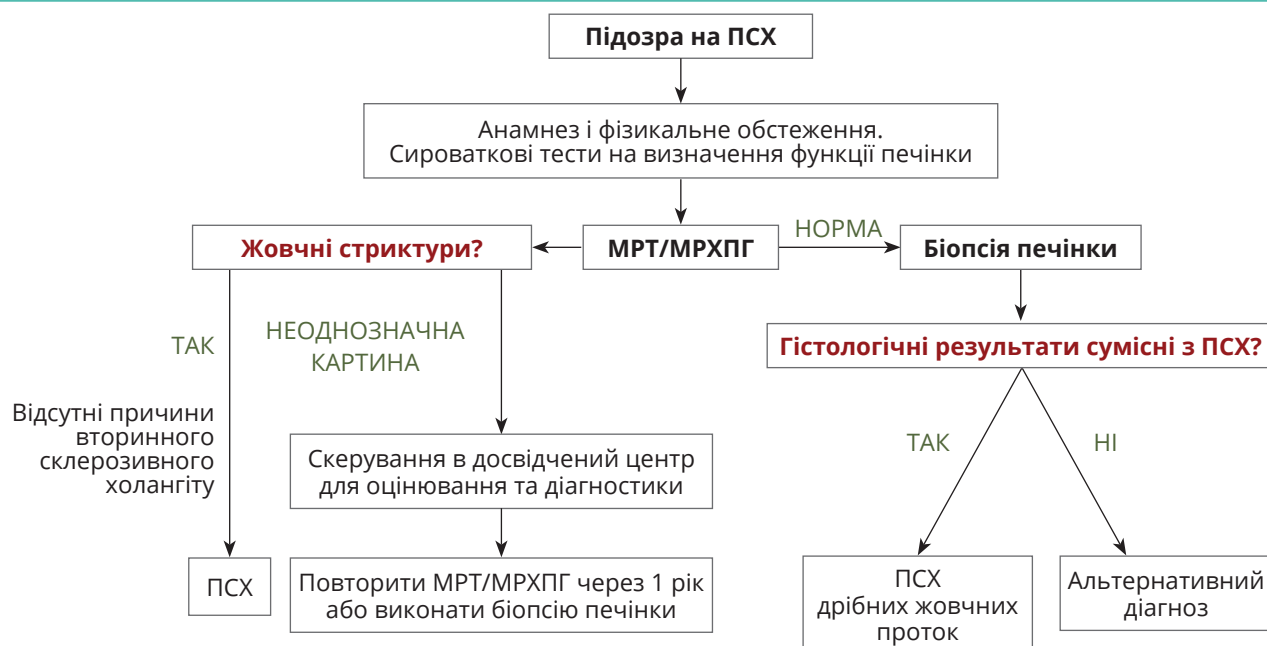


Рис. 3. Алгоритм діагностики ПСХ [7]

Для діагностики ПСХ вирішальне значення має візуалізація – МРХПГ, що виявляє стриктури біліарного дерева з післястенотичним розширенням. Для діагностики хвороби малих проток вирішальне значення має біопсія печінки (рис. 3). Певне діагностичне значення в пацієнтів з ПСХ має визначення IgG₄ та співвідношення IgG₄/IgG₁ <0,24 [7].

❖ Принципи лікування ХХЗП

Сучасне лікування ХХЗП охоплює такі цілі: модуляцію метаболізму жовчних кислот, зменшення пошкодження жовчними кислотами, регуляцію імунної відповіді, фіброзу та мікробіому (рис. 4) [9].

● Лікування ПБХ

Як терапію I лінії всім пацієнтам з ПБХ настанови EASL (2017), Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD, 2018) і Азійсько-Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки (APASL, 2022) рекомендують пероральне застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 13-15 мг/кг щодня [2, 10, 11]. Терапія УДХК проводиться довічно, але не всі пацієнти добре реагують на лікування; ефективного біохімічного покращення не спостерігається приблизно в 40% пацієнтів з ПБХ. Загальноприйнятим критерієм поганої відповіді на УДХК є рівень ЛФ >1,67×ВМН [9]. Більшість досліджень оцінювали відповідь на лікування через 1 рік.

Регуляція метаболізму жовчних кислот

1. УДХК (терапія I лінії)
2. Агоніст PPAR: фенофібрат, безафібрат (терапія II лінії), селаделпар, елафібранор
3. Агоніст FXR: обетихолева кислота (терапія II лінії), цилофескор
4. Родина FGF19: аналог FGF19 NGM282

Зменшення пошкодження жовчними кислотами (ПБХ)

1. УДХК
2. Холестирамін
3. SAME (S-аденозил-L-метіонін)

Регуляція імунної відповіді (ПБХ)

1. Будесонід (терапія II лінії)
2. Уstekіnumаб
3. Ритуксимаб
4. Абатацепт
5. Метотрексат

Регуляція фіброзу (ПБХ/ПСХ)

1. Інгібітор NOX1/4
2. Інгібітори LOXL2

Регуляція мікробіому (ПСХ)

1. Ванкоміцин
2. Метронідазол
3. Трансплантація фекальної мікробіоти

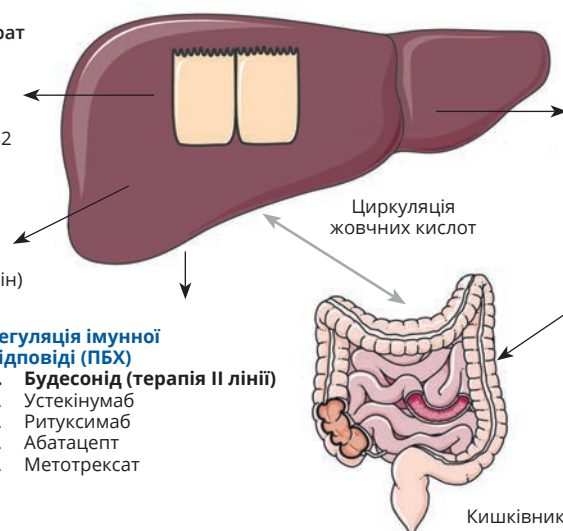


Рис. 4. Терапевтичні цілі в лікуванні ХХЗП [9]

Примітки. УДХК – урсодезоксихолева кислота; FGF19 – фактор росту фібробластів-19; FXR – фарнезоїдний X-рецептор; LOXL2 – аналог лізілоксидази-2; NOX – НАДФ-оксидаза; PPAR – рецептори, активовані проліфераторами пероксисом; SAME – S-аденозил-L-метіонін.

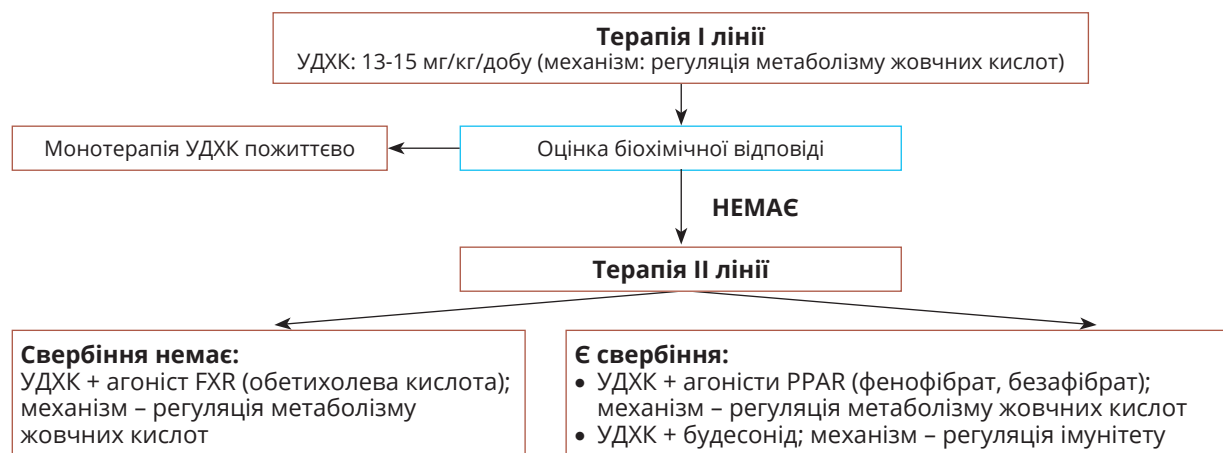


Рис. 5. Алгоритм лікування ПБХ [9]

Навіть коли пацієнти отримують лікування УДХК, ПБХ є прогресивним захворюванням з ризиком печінкових ускладнень і смерті. Отже, всім пацієнтам показано стратифікацію ризику ускладнень термінальної стадії та визначення потреби в додатковому лікуванні. Маркери стратифікації ризику при ПБХ поділяються на динамічні та статичні залежно від того, чи враховується відповідь на лікування, чи ні. Статичні маркери можна використовувати під час звернення або будь-коли під час лікування. Вони можуть охоплювати демографічні дані, симптоми, стандартні біохімічні аналізи, серологічні профілі, сироваткові маркери фіброзу, вимірювання жорсткості печінки, гістологічні особливості та пряме вимірювання портального тиску [2].

Для пацієнтів з ПБХ та поганою відповіддю на УДХК настанови EASL (2017), AASLD (2018) і APASL (2022) пропонують як терапію II лінії обетихолеву кислоту, будесонід і фібрати, причому лише обетихолеву кислоту офіційно схвалено EASL і AASLD для терапії II лінії, тоді як будесонід і фібрати запропоновано як незареєстровану терапію [2, 10, 11]. Обетихолева кислота – напівсинтетичний аналог жовчної кислоти й агоніст фарнезоїдного X-рецептора, пригнічує синтез жовчних кислот і полегшує симптоми холестази. Численні клінічні випробування показали, що додавання або перехід на обетихолеву кислоту в дозі 5-10 мг/кг/день значно покращує біохімічну відповідь і сповільнює гістологічне прогресування ПБХ у пацієнтів зі слабкою відповіддю на УДХК [9]. Фібрати (фенофібрат і безафібрат) часто використовують як допоміжну терапію ПБХ у поєднанні з УДХК. Фібрати є агоністами PPAR; активація PPAR пригнічує синтез жовчних кислот, знижуючи експресію ключового ферменту синтази жовчних кислот CYP7A1. Декілька досліджень продемонстрували, що додавання фібратів до УДХК сприяло значнішому зниженню ЛФ і супроводжувалося тенденцією до покращення загальної виживаності пацієнтів з ПБХ. Настанови APASL (2022) рекомендують додавати безафібрат у дозі 400 мг/добу або фенофібрат у дозі 200 мг/добу до УДХК для лікування пацієнтів з ПБХ з неповною відповіддю на УДХК. Слід ретельно контролювати

побічні ефекти комбінованої терапії, особливо в осіб із цирозом печінки [10]. Окремі невеликі дослідження показали значуще зниження ЛФ і зміни гістології печінки в пацієнтів з ПБХ, які отримували будесонід. Настанови APASL (2022) рекомендують будесонід у дозі 6-9 мг/добу для лікування пацієнтів з ПБХ без цирозу, які погано реагують на УДХК [10]. Алгоритм лікування ПБХ ілюструє рисунок 5.

Іншим препаратом, здатним зменшити пошкодження, спричинене жовчними кислотами, є S-аденозил-L-метіонін (SAdMe, адеметіонін) – природне похідне амінокислоти метіоніну, присутнє в усіх клітинах людини [12-14]. Адеметіонін синтезується й метаболізується переважно в печінці та відіграє ключову роль у трьох шляхах метаболізму: 1) амінопропілювання, необхідне для синтезу поліамінів, які забезпечують стабільність ДНК та РНК, ріст і диференціювання клітин і зниження кількості прозапальних цитокінів; 2) трансметилування, важливе для синтезу фосфатидилхоліну, що входить до складу клітинних мембран і бере участь у метаболізмі ліпідів, а також в утворенні нейротрансмітерів, брак яких зумовлює гепатогенну втому як один із симптомів ВПХ та пригнічення настрою; 3) транссульфурація, необхідна для вироблення глутатіону, що відіграє важливу роль у реалізації детоксикаційної функції печінки [15-17]. Крім того, адеметіонін регулює запалення, проліферацію та загибель гепатоцитів [15]. Будучи природним донором метильних груп, адеметіонін допомагає підтримувати цілісність клітинних мембран. Установлено, що адеметіонін пригнічує апоптоз, індукований солями жовчних кислот, *in vitro*. Крім того, в пацієнтів з ПБХ адеметіонін зупиняє аутоімунну відповідь через антиоксидантну дію та процеси S-глутатіонілювання в холангіоцитах [18].

Нещодавно опубліковано результати систематичного огляду ефективності своєчасного лікування адеметіоніном у дорослих пацієнтів з ВПХ. Первинною метою була оцінка ефективності цієї молекули в покращенні біохімічних параметрів печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТП) протягом 8 тижнів після початку лікування. Вторинною метою був аналіз ефективності адеметіоніну в покращенні клінічних симптомів

холестазу (втомлюваність, пригнічений настрій і свербіж). Для реалізації поставлених цілей проведено пошук опублікованих клінічних досліджень, у яких повідомлялося про ефективність адеметіоніну протягом 8 тижнів після початку лікування. Критеріями виключення були: наявність повних текстів статей, опублікованих у період з 1 січня 1990 р. по 10 червня 2019 р., у яких повідомлялися результати проспективних рандомізованих відкритих і обсерваційних досліджень; дослідження за участю дорослих чоловіків і жінок з ВПХ; дослідження, в яких повідомлялися результати ефективності внутрішньовенних (в/в), внутрішньом'язових (в/м) і пероральних форм адеметіоніну щодо змін біохімічних показників печінки; дослідження, в яких повідомлялося про ефективність адеметіоніну протягом перших 8 тижнів лікування порівняно з контрольною групою (препарат порівняння чи плацебо) або вихідним рівнем. Декілька досліджень продемонстрували зниження досліджуваних біохімічних показників печінки вже через 2 тижні (табл. 2) [13].

Встановлено численні механізми дії адеметіоніну на печінку. Впливаючи на синтез фосфоліпідів, він відновлює структуру мембран гепатоцитів, що сприяє зниженню цитолізу та холестаза. Через вплив на синтез таурину забезпечує виведення токсичних жовчних кислот, що знижує холестаз. Участь у синтезі глутатіону пояснює антиоксидантну та дезінтоксикаційну дії адеметіоніну. Крім того, адеметіонін бере участь у синтезі аденозинтрифосфату, має проти-запальну й антифібротичну дії (рис. 6). Позитивні впливи не обмежуються лише печінкою. Сприяючи синтезу нейромедіаторів, адеметіонін знижує прояви гепатогенної втоми при ВПХ [16].

ТАБЛИЦЯ 2. Вплив адеметіоніну на зниження печінкових ферментів через 2 тижні лікування в дорослих пацієнтів з ВПХ [13]

	Істотне зниження через 2 тижні			
	АЛТ	АСТ	ЛФ	ГГТП
Frezza та співавт., 1990	✓	✗	✓	✗
Manzillo та співавт., 1992	✓	✓	✗	✓
Qin і співавт., 2001	✗	✗	✗	н/в
Fiorelli, 1999	✓	✓	✓	✓

На ринку України доступний оригінальний лікарський засіб Гептрал® (фармацевтична компанія «Абботт»), що містить 500 мг адеметіоніну. Препарат випускається у двох формах: кишковорозчинні таблетки для перорального застосування та ліофілізований порошок у флаконах для в/в або в/м ін'єкцій. Показаннями до призначення препарату Гептрал® є ВПХ у дорослих, зокрема в пацієнтів із хронічним гепатитом різної етіології та цирозом печінки, а також ВПХ у вагітних. У ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Лікування можна розпочинати з парентерального введення з подальшим пероральним застосуванням або одразу із застосування таблеток. Рекомендована доза для парентерального застосування – 5-12 мг/кг маси тіла на добу (1-2 флакони) впродовж 2 тижнів з подальшим переходом на пероральну форму – 2 таблетки на добу протягом 1-2 місяців [1, 22].

АДЕМЕТИОНІН

ВИВЕДЕННЯ ТОКСИНІВ

Завдяки синтезу глутатіону

ПОПОВНЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

Бере участь у синтезі аденозинтрифосфату

СИНТЕЗ ФОСФОЛІПІДІВ

Відновлює структуру мембрани клітини

ПАСАЖ І ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ

Покращує функцію транспортних систем жовчних кислот

АНТИФІБРОТИЧНИЙ

Покращує регенерацію гепатоцитів
Зменшує ризик фіброзування

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ

Баланс цитокінів
Зниження ФНП-α
Підвищення ІЛ-10

Рис. 6. Плейотропні ефекти адеметіоніну (Гептрал®) [16]

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

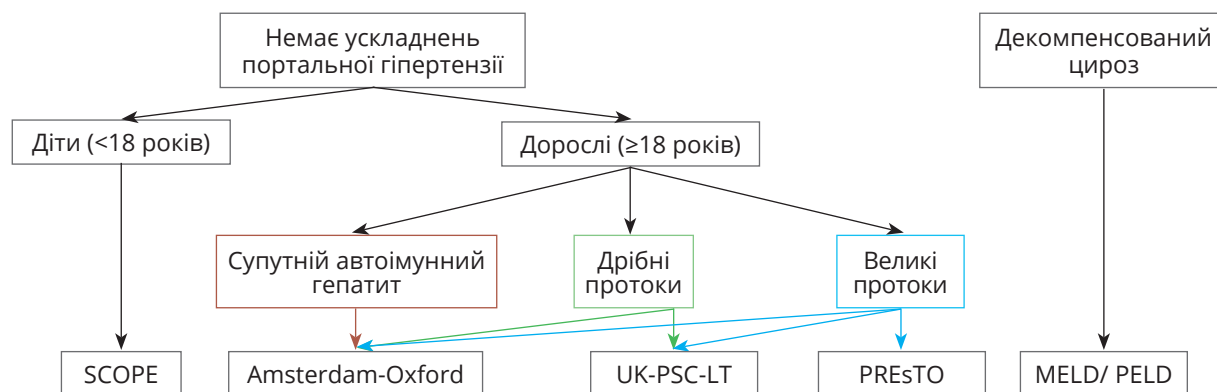


Рис. 7. Алгоритм вибору прогностичної моделі для пацієнтів з ПСХ

● Лікування ПСХ

Поки що немає затверджених ефективних методів лікування ПСХ, оскільки початку клінічних випробувань для вивчення препаратів, які покращують прогноз, перешкоджає відносно низька частота подій клінічно значущих кінцевих точок. Єдиним варіантом лікування є трансплантація печінки. Після трансплантації можливі ускладнення, як-от відторгнення, рецидив хвороби, загострення ЗЖК. Для зменшення пошкодження жовчними кислотами запропоновано лікування УДХК у високих дозах 15-20 мг/кг/день, але це слабка рекомендація. Настанови EASL (2022) категорично не рекомендують застосовувати УДХК у дозах 28-30 мг/кг/добу (рівень оцінки 1, наполеглива рекомендація, 100% консенсус) [19, 20].

Як і в разі ПБХ, пацієнтам з ПСХ показана стратифікація ризику за допомогою валідованих прогностичних моделей. Принципи вибору моделі для оцінювання прогнозу ілюструє рисунок 7.

Лікування ускладнень

Поширеним ускладненням ХХЗП є свербіж. Загальні заходи для таких пацієнтів передбачають використання емоментів, місцевих зволожувальних засобів і препаратів з охолоджувальним ефектом; підстригання / зменшення довжини нігтів; носіння легкого одягу з натуральної бавовни, уникнення вовняного або дуже тісного одягу; ванни з холодною водою; психологічні втручання. Важливе значення має лікування основного захворювання. За відсутності ефекту запропоновано алгоритм



Рис. 8. Алгоритм лікування холестатичного свербіння [21]

Примітки. UVB – ультрафіолетова радіація типу В; МАРС – молекулярна адсорбувальна рециркулювальна система; PPAR – рецептори, активовані проліфераторами пероксисом.

покрокової терапії лікування цього ускладнення (рис. 8).

Холестирамін – це неабсорбувальна смола, секвестрант жовчних кислот, запропонований як препарат I лінії для контролю свербіння. Проте холестирамін впливає на всмоктування УДХК, тому його зазвичай використовують за 4-6 годин до приймання УДХК. Як терапію II лінії запропоновано агоніст прегнанового Х-рецептора рифампіцин, який може полегшити свербіж у пацієнтів з непереносимістю холестираміну або за відсутності відповіді на терапію I лінії. Утім, рифампіцин негативно впливає

на функцію зсідання крові та всмоктування вітаміну К. Як препарат III лінії використовується антагоніст опіоїдних рецепторів налтрексон, але в деяких пацієнтів можуть виникати побічні ефекти (нудота, блювання, легкий біль). Окрім того, в пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки можливе накопичення метаболітів налтрексону, що вимагає обережного застосування [9].

Іншим ускладненням ХХЗП є порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів. Клінічна маніфестація дефіциту вітамінів і рекомендації щодо саплементатії підсумовані в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3. Клінічні прояви дефіциту вітамінів і рекомендації щодо саплементатії при ХХЗП [7]

Вітаміни	Клінічні симптоми	Рекомендовані дози		Коментар
		для дітей	для дорослих	
A	Порушення зору у вечірній час, ксерофтальмія	Лікування: 5000-10 000 МО/добу. Підтримка: 1500-5000 МО/добу	Лікування: 5000-100 000 МО/добу 2 тижні. Підтримка: 1500-5000 МО/добу	Частий контроль, щоб уникнути гіпервітамінозу А
D	Остеомаліяція, остеопороз, рахіт, тетанія в дітей	Лікування: 4000-8000 МО/добу. Підтримка: 400-2000 МО/добу	Сироватковий 25(ОН)D <12 нг/мл. Лікування: 50 000 МО/тиж 8 тижнів. Підтримка: 800 МО/добу	Можуть знадобитися вищі дози або використання гідроксильованих метаболітів вітаміну D
			Сироватковий 25(ОН)D 12-20 нг/мл. Лікування: 800-1000 МО/добу. Підтримка: 800-1000 МО/добу	
			Сироватковий 25(ОН)D 20-30 нг/мл. Лікування: 600-800 МО/добу. Підтримка: 600-800 МО/добу	
E	Нейропатія, атаксія, прогресивний нервово-м'язовий розлад, гемолітична анемія	Лікування: 100-200 мг/добу. Підтримка: 15-25 мг/добу	Лікування: 200-2000 мг/добу. Підтримка: 15 мг/добу	
K	Гіпопротромбінемія, хвороби кісток (дисфункція остеобластів)	Лікування: 2-5 мг в/в 3 дні. Підтримка: 2-5 мг/добу	Лікування: 2,5-10 мг/добу. Підтримка: 5-10 мг/тиж перорально	Моніторинг міжнародного нормалізованого відношення або філохінону плазми

ВИСНОВКИ

- Синдром холестазу діагностується на підставі підвищення рівня ЛФ і супутнього підвищення ГГТП.
- Холестаз класифікується на позапечінковий і внутрішньопечінковий. ВПХ може бути печінковоклітинним і каналікулярним. Для діагностики позапечінкового холестазу застосовуються візуалізаційні методики: УЗД, МРХПГ, ЕРХПГ, МСКТ, ЕСГ.
- Ведення пацієнтів з ПБХ і ПСХ передбачає стратифікацію ризику за допомогою шкал на початку терапії та під час лікування.
- Сучасними цілями лікування ПБХ є нормалізація рівня ЛФ і зникнення клінічних симптомів. За відсутності відповіді на терапію I лінії УДХК при ХХЗП застосовуються інші фармакологічні опції.
- Нові терапевтичні підходи в лікуванні холестазу охоплюють такі напрями: модуляція метаболізму жовчних кислот, збереження функції ендотеліальних клітин (адеметіонін, УДХК, холестирамін), імунна регуляція та зменшення фіброзу.
- Гептрал® – оригінальний препарат адеметіоніну, який швидко (із 7-го дня терапії) та надовго (до 2-3 місяців) знижує рівень печінкових проб у разі ВПХ [22-24].

Список літератури – в редакції.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Нейродегенеративні захворювання (НДЗ), зокрема хвороба Альцгеймера (ХА), більше не розглядаються виключно як патології мозку, оскільки вони можуть бути наслідком двосторонньої комунікації між органами.

Зокрема, існує двонаправлений зв'язок між центральною нервовою системою (ЦНС) і шлунково-кишковим трактом (ШКТ), ентеральною нервовою системою та мікробіомом через симпатичні й парасимпатичні нерви, гіпоталамо-

гіпофізарно-наднирковозалозну вісь, імунну систему, гормони та метаболічні сигнали. Ентеральна нервова система разом із симпатичною й парасимпатичною нервовими системами формує так звану вісь «мозок – кишківник – мікробіота».

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.

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШКІВНИКА

Запальні захворювання кишківника (ЗЗК), до яких належать неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК), виникають унаслідок взаємодії генетичних факторів і чинників довкілля, котрі впливають на імунні реакції. Симптомами ЗЗК є діарея, біль у животі, кровотечі з прямої кишки, схуднення, а також тривога, депресія та когнітивні порушення. Дані обсерваційних досліджень указують на можливий зв'язок між ЗЗК та ризиком деменції. Метааналізи також демонструють позитивний односпрямований зв'язок між ЗЗК та деменцією, переважно виявляючи коефіцієнт ризику >1 і <2 . Проте результати є суперечливими, і деякі дослідження не підтримують асоціації між ЗЗК та ХА. Слід зауважити, що терапія ЗЗК, як-от імуносупресанти та блокатори фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), може знижувати ризик ХА завдяки контролю запалення.

Існує кілька ймовірних механізмів, які пов'язують ЗЗК з НДЗ, зокрема генетичні фактори, кишковий дисбіоз, чинники довкілля. Показано, що в осіб із ЗЗК деменція діагностується раніше, ніж у контрольних

групах (у 76 років проти 83 років). Вважається, що збільшена проникність кишківника при ЗЗК спричиняє нейрональне запалення. Імовірно, зв'язувальною ланкою між ентеральною нервовою системою та ЦНС виступає блукливий нерв, через який утворений у кишківнику β -амілоїд (βA) поширюється до мозку. Після пошкодження епітелію кишківника бактерії та їхні метаболіти транслюються до стінки кишківника, активуючи імунні клітини, які, своєю чергою, секретують велику кількість прозапальних цитокінів – інтерлейкін- 1β (ІЛ- 1β), -6, -18 і ФНП- α . Останній є основним прозапальним цитокіном у разі ЗЗК, а в пацієнтів з ХА підвищені рівні ФНП- α в сироватці крові асоціюються з посиленням когнітивних порушень і нейродегенерації.

Іншим механізмом зв'язку між ЗЗК та деменцією є дисбіоз мікробіоти кишківника. Встановлено, що й пацієнти із ЗЗК, й особи з ХА мають знижене різноманіття мікробіому, що призводить до зменшення вироблення коротколанцюгових жирних кислот, тауроурсодезоксихолевої кислоти та лігандів арилгідрокарбонового рецептора, які здатні перетинати гематоенцефалічний бар'єр і зменшувати запалення в ЦНС. Окрім того, хронічне запалення при ЗЗК супроводжується виробленням нейротоксичних метаболітів (кінуренін, ліпополісахарид, ентеротоксини), які спричиняють запалення в ЦНС шляхом активації мікроглії й астроцитів. Ці речовини пошкоджують слизову оболонку кишківника, збільшуючи здатність нейротоксичних метаболітів мігрувати з просвіту кишківника до кровообігу,

а потім і до ЦНС. Утім, наразі немає переконливих доказів того, що НВК та ХК пов'язані з ризиком розвитку ХА. Генетична кореляція між ЗЗК та ХА також не доведена, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях.

ОЖИРІННЯ



Ожиріння стабільно пов'язане з ХА, хоча точні механізми впливу надлишкової маси тіла на когнітивні функції дотепер не встановлені. Жирову тканину вважають ендокринним органом, здатним секретувати фактори, які регулюють фізіологічні функції. Одним з таких факторів є адипонектин, зниження рівня якого в сироватці крові обернено пов'язано з тяжкістю нейродегенерації.

Рецептори до адипонектину було виявлено в гіпоталамусі та базальному ядрі Мейнерта, що вказує на потенційну нейрозахисну роль цього медіатора.

Патогенез ХА передбачає дисрегуляцію сигнального шляху AMPK в мозку, що, своєю чергою, зумовлює фосфорилування τ -білка та відповідні зміни в мозку. Впливаючи на шлях AMPK, адипонектин підвищує чутливість нейронів до інсуліну, натомість хронічний дефіцит адипонектину інгібує AMPK, знижує чутливість нейронів до інсуліну та спричиняє розвиток ХА в експериментальних умовах.

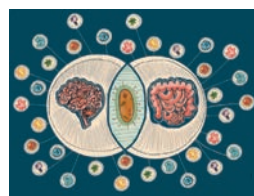
Адипонектину також притаманна антиапоптозна роль, яка реалізується шляхом активації ферменту церамідази та, як наслідок, підвищення рівня його метаболіту, сфінгозину-1-фосфату, який бере участь у підтримці виживаності клітин. Сфінгозин-1-фосфат є потужним нейрозахисним фактором, що захищає від апоптозу, індукованого розчинним β A, а також бере участь у процесах консолідації пам'яті.

МІКРОБІОМ

Кишківник ссавців населений понад 1000 різних видів бактерій, чотири основні групи яких представлені відділами *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria*. За фізіологічних умов мікробіота кишечника відіграє важливу роль у травленні, ангиогенезі, синтезі вітамінів, а також у дозріванні, розвитку та навчанні імунної системи господаря. Вживання антибіотиків, погані харчові звички, надмірне споживання алкоголю, куріння та стреси послаблюють дію корисних кишкових бактерій або змінюють склад мікробіому. Мікробіом пацієнтів з НДЗ суттєво відрізняється від мікробіому здорових людей.

Між кишківником і ЦНС існує потужний двосторонній зв'язок, який має назву осі «кишківник –

мозок». Ця вісь інтегрує периферичну функцію кишківника з емоційними функціями та когнітивними центрами мозку через нейронні, гормональні, імунні й метаболічні шляхи.



Бактерії кишківника чутливі до нейротрансмітерів, які надсилає мозок, але водночас ці бактерії виробляють моноаміни й амінокислоти, котрі досягають центральних нейронів через лімфатичну систему та впливають на їхню активність. Бактерійний метаболіт триметиламін-N-оксид (ТМАО) бере участь у патогенезі ХА, оскільки збільшує активність β -секретази й таким чином посилює накопичення β A. Підвищуючи вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо, ТМАО індукує гіперреактивність тромбоцитів. У результаті цього збільшується вироблення β A в тромбоцитах і посилюється його переміщення з кровообігу в мозок. Коротколанцюгові жирні кислоти та ТМАО також впливають на зміни проникності гематоенцефалічного бар'єра. У літніх пацієнтів останній має підвищену проникність, що пов'язано з ризиком зараження патогенними мікроорганізмами. Бактерії в мозку індукують імунну відповідь, активуючи мікроглію. Активовані клітини мікроглії виробляють запальні медіатори (IL-1 β , -6, ФНП- α , індуцибельну NO-синтазу, активні форми кисню тощо), що спричиняють некроз і апоптоз допамінергічних нейронів у ЦНС.

Склад і кількість бактерій, присутніх у кишківнику, впливають на функцію мозку. Для ХА характерне зменшення різноманіття мікробіому з переважанням прозапальних видів. Зокрема, спостерігаються підвищення відносної кількості *Bacteroidetes* і зниження відносної кількості *Firmicutes*. Підвищена кількість *Bacteroidetes* збільшує транслокування ліпополісахариду з кишківника в системний кровообіг, що призводить до запалення. Експериментальні дослідження показали, що трансплантація мікробіоти, отриманої від старих мишей, прискорює розвиток ХА в молодих тварин. Аналогічно трансплантація мікробіоти пацієнтів з ХА молодим щурам спричиняла розвиток основних симптомів ХА та порушення нейрогенезу в гіпокампі.

Дослідження свідчать, що між першим відкладенням бляшок β A в мозку та появою симптомів ХА минає щонайменше 10 років. Однак уже на доклінічній стадії ХА в пацієнтів відзначаються інші склад мікробіому та функціональний потенціал мікроорганізмів. Цікаво, що партнери пацієнтів з ХА мають підвищений ризик розвитку спонтанної форми деменції. Оральна та кишкова мікрофлора партнерів пацієнтів з ХА відрізнялася від здорової в контрольній групі та нагадувала мікрофлору пацієнтів з ХА, що свідчить про передачу мікрофлори.

Подібні результати були отримані й в експериментах на тваринах.

Найвідоміша група ліків, що впливає на обсяг і склад мікрофлори кишківника, – це антибіотики. Вважається, що амоксицилін, рапаміцин, рифампіцин, доксициклін і міноксиклілін покращують когнітивну функцію та зменшують накопичення гіперфосфорильованого т-білка й розпад βА, натомість стрептозоцин, ампіцилін і цефепім асоціюються з дефіцитом пам'яті, сплутаністю свідомості та зниженням рівня свідомості. Крім того, стрептозоцин у дослідженнях на тваринах показав здатність індукувати спорадичну ХА. Істотний вплив на мікрофлору кишківника притаманний також метформіну, інгібіторам протонної помпи, статинам, проносним засобам, антидепресантам і антипсихотикам.

У наш час зростає увага до пробіотиків і пребіотиків як ад'ювантної терапії ХА. Найпоширенішими пробіотиками є молочнокислі бактерії, особливо лактобактерії, ентерококи, стрептококи, біфідобактерії та деякі дріжджі (*Saccharomyces boulardii*), а пребіотиками – β-глюкани, лактулоза, мелібіоза, мананолігосахарид. Дослідження свідчать, що вживання *Bifidobacterium breve* A1 може покращувати когнітивні функції, зменшувати запалення в гіпокампі та пригнічувати імунореактивні гени, індуковані амілоїдом. Кілька досліджень продемонстрували позитивні ефекти збалансованої дієти, багатої на пребіотики та пробіотики, в затримці когнітивного спаду та зменшенні ризику ХА. Ба більше, дієта, багата на ферментовані молочні продукти, поліпшувала когнітивні функції в пацієнтів з уже встановленим діагнозом ХА.

Корисною в лікуванні ХА може бути й середземноморська дієта, багата на фрукти, овочі та бобові. Така дієта може модулювати склад кишкового мікробіому, збільшувати рівень коротколанцюгових жирних кислот у калі та зменшувати рівень ТМАО в сечі. Середземноморська дієта має протизапальний ефект, що пов'язано з підвищенням кількості *Bacteroidetes* і *Clostridium*, зниженням кількості *Proteobacteria* та *Bacillaceae*.

Як можливий варіант терапії ХА розглядають і фекальну трансплантацію. У дослідженнях на тваринах показано, що трансплантація кишкової мікробіоти знижує вираженість когнітивних порушень, зменшує рівень βА, запобігає гіперфосфорильованому т-білку. У деяких дослідженнях було також продемонстровано зниження рівнів прозапальних маркерів, збільшення синаптичної пластичності, вироблення коротколанцюгових жирних кислот. Проте використання фекальної трансплантації в пацієнтів з ХА наразі вивчене недостатньо.

Хоча провідними ланками патогенезу ХА є накопичення відкладень βА та гіперфосфорильованого т-білка, в прогресуванні захворювання вагому роль відіграє порушення синаптичної передачі між нейронами. Уже згадуваний мікробний метаболіт ТМАО може несприятливо впливати на синаптичну пластичність, що підкреслює важливість мікробіому в патогенезі ХА.

Серед численних ролей кишкового мікробіому в підтримці гомеостазу організму варто відзначити взаємозв'язок між мікробіотою та мітохондріями. Ці органели виробляють аденозинтрифосфат, необхідний для фізіологічного функціонування організму, беруть участь у передачі метаболічних і стресових сигналів, чутливі до метаболітів. З віком склад мікробіому втрачає різноманітність і кількість, що впливає на функцію мітохондрій і вироблення енергії в клітинах кишківника. У результаті цього зменшується цілісність міжклітинних з'єднань, що полегшує проникнення в стінку кишківника бактерійних продуктів, як-от ліпополісахарид, і розвиток нейрозапалення.

Гормони також відіграють роль у патогенезі ХА шляхом регулювання енергетичного балансу та споживання їжі. Грелін, нейротрофічний пептидний гормон, що виділяється в організмі під час голодування, має нейрозахисний ефект через вплив на мітохондріальне дихання. При ХА погіршення пам'яті та здатності до навчання значною мірою асоційоване з віковим зниженням рівня греліну в плазмі крові.

Іншим чинником, який лежить в основі патогенезу ХА, є дефектний процес протеолізу, що призводить до накопичення шкідливих відкладень. Ubiquitin-протеасомна система є основною внутрішньоклітинною системою, яка видаляє неправильно складені білки, тому порушення роботи цієї системи спричиняє накопичення аномального βА, що характерно для нейронів у разі ХА.

ВИСНОВКИ

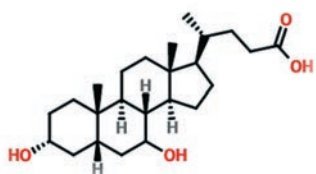
З огляду на наведені дані ХА є значно ширшим поняттям, аніж просто хвороба ЦНС. У патогенезі ХА вагому роль відіграють хвороби травної системи від пародонтиту до ЗЗК. Важливий зв'язок з ХА притаманний мікробіому (як кишковому, так і оральному), оскільки порушення кількісно-якісного мікробного складу можуть впливати на розвиток деменції, зумовлювати порушення синаптичної функції та спорадичну ХА. Розуміння зв'язку між кишківником і мозком є ключем до відкриття нових методів лікування ХА.

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.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА В ЛІКУВАННІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ: РОЛЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ І АНТИХОЛЕСТАТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Медикаментозне ураження печінки (drug-induced liver injury – DILI) є відносно поширеною реакцією на приймання різноманітних медикаментів, у тому числі ліків, дієтичних добавок, лікарських трав. Залежно від специфічних порушень умісту печінкових ферментів, які виникають при цьому,

DILI класифікують на гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний типи.

Цей поділ відображає різні гістологічні зміни: гепатоцелюлярне DILI асоціюється з тяжким запаленням, некрозом і апоптозом, тоді як холестатичне DILI пов'язане з утворенням жовчних згустків і недостатністю жовчних проток [1].

Наразі немає схваленого лікування DILI, крім положення щодо скасування препарату, який спричинив DILI, й уникання повторного контакту з цим лікарським засобом. Однак, якщо дисфункція печінки зберігається, терапевтичні втручання стають необхідними. У таких випадках широко використовується урсодезоксихолева кислота (УДХК) як монотерапія, так і в комбінації з іншими препаратами, а також глюкокортикоїдами при тяжких імуноталергічних реакціях [2].

Нещодавній систематичний огляд Robles-Díaz і співавт. [3] підтвердив припущення, що УДХК має позитивний вплив не лише тоді, коли застосовується для лікування, але й коли призначається для профілактики DILI. Однак остаточні висновки були обмежені недоліками дизайну наявних досліджень. Незважаючи на те що УДХК відоміша як антихолестатичний засіб, не було виявлено жодної різниці в позитивній відповіді між «гепатоцелюлярним» і «холестатичним» типами DILI [3]. Цей факт, безперечно, відображає численні гепатопротекторні властивості УДХК, які виходять за межі її антихолестатичної дії, що робить препарат потенційно корисним за різного перебігу DILI.

У цій статті обговорюється ефективність УДХК у широкому спектрі DILI. Ми розглядаємо, як її результативність погоджується з різними властивостями, що лежать в основі гепатопротекторної дії УДХК, підкреслюючи їхній зв'язок з окремими патогенетичними механізмами, що беруть участь у розвитку DILI. Цей підхід спрямований на створення більш

раціональної та систематичної основи для потенційного використання цього гепатопротекторного препарату при різних типах DILI.

МЕХАНІСТИЧНА ОСНОВА ПОЗИТИВНОГО ВПЛИВУ УДХК ПРИ DILI

● Механізми позитивного впливу УДХК при гепатоцелюлярному DILI

Гепатоцелюлярне DILI часто має на увазі апоптоз та/або некроз, які пов'язані з ішемічними, токсичними або імуноталергованими механізмами загибелі клітин [1]. Ці пошкодження призводять до оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції, стресу ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) та імуноталергованої атаки з боку як уродженої, так і адаптивної імунної системи [4]. Ці патогенетичні механізми переплітаються, створюючи кілька замкнутих циклів ураження печінки (рис. 1) [5].

Ураження мітохондрій унаслідок прямого хімічного впливу медикаментозного засобу з наступною мітохондріальною генерацією активних форм кисню призводить до утворення мітохондріальних пор і вивільнення з мітохондрій проапоптотичних факторів, які активують виконувальні каспази. Це запускає так званий внутрішній шлях апоптозу, який може призвести до некрозу, а не апоптозу за умови значного виснаження АТФ через масивне ураження мітохондрій [4]. УДХК ефективно протидіє цим патологічним механізмам, діючи як мітотропний поглинач активних форм кисню й індукуючи

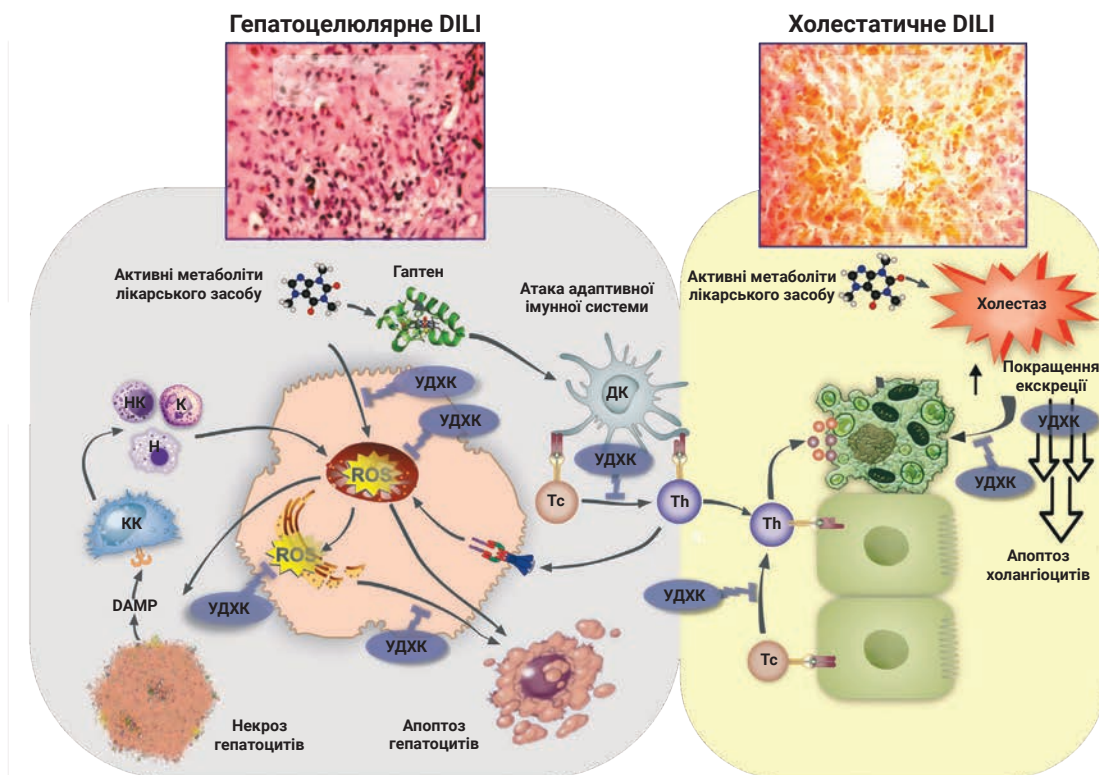


Рис. 1. Патогенетичні механізми «гепатоцелюлярного» та «холестатичного» DILI й можливі корисні властивості УДХК [5]

Примітки: ДК – дендритні клітини; Th – Т-хелпери; Тс – цитотоксичні Т-клітини; DAMP – молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням; КК – клітини Купфера; Н – нейтрофіли; НК – натуральні кілери.

Лікарський засіб або його активні метаболіти здатні уразити гепатоцити декількома шляхами. Вони охоплюють пряме ушкодження або імуноопосередковані атаки як уродженої, так і адаптивної імунної системи. Пошкодження мітохондрій виникає внаслідок прямого хімічного впливу лікарського засобу або опосередкованого впливу активних форм кисню, яке спричиняє утворення мітохондріальних пор. Це запускає внутрішні (мітохондріальні) шляхи загибелі клітин, які призводять до апоптозу або некрозу, залежно від рівня виснаження АТФ. Реактивні метаболіти лікарських засобів можуть діяти як гаптени, запускаючи адаптивну імунну відповідь шляхом ковалентного зв'язування з білками. Ці гаптен-білкові комплекси презентуються дендритними клітинами наївним Th- і Тс-лімфоцитам в асоціації з молекулами МНС I або II класу відповідно. Активовані таким чином Тс-клітини вивільняють або експресують на своїй плазматичній мембрані цитокіни, що взаємодіють з рецепторами смерті на гепатоцитах, запускаючи шлях зовнішнього апоптозу. Реактивні метаболіти ліків або значний уміст активних форм кисню, які генеруються сусідніми мітохондріями, спричиняють стрес ER, який запускає додаткові проапоптотичні сигнали, що посилюють апоптоз гепатоцитів. Втрата цілісності мембрани на тлі некрозу призводить до вивільнення DAMP з різних внутрішньоклітинних компартментів. Це запускає вроджену імуноопосередковану відповідь через TLR-опосередковану активацію Купферових клітин, що призводить до вивільнення цитокінів. Останні залучають і активують нейтрофіли, натуральні кілери, макрофаги, які спричиняють загибель гепатоцитів. УДХК втручається в ці патогенетичні механізми на багатьох рівнях завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, антиапоптотичним, антинекротичним, мітопротекторним, імуномодулювальним властивостям і здатності зменшувати стрес ER.

гепатоцелюлярні антиоксидантні ферменти через підвищення регуляції головного редокс-чутливого транскрипційного фактора Nrf2 [6].

КОРИСНІ ВЛАСТИВОСТІ УДХК ПРИ ХОЛЕСТАТИЧНІЙ DILI

Етіологічні агенти, які залучені у виникнення холестатичної DILI, включають:

- сам препарат або його активні метаболіти;
- вторинно накопичені жовчні кислоти, які можуть призвести до апоптозу або некрозу, залежно від їх внутрішньоклітинного вмісту [11].

УДХК має унікальні захисні властивості, які послаблюють усі перелічені процеси. Вона заміщує собою цитотоксичні ендогенні жовчні кислоти, внаслідок чого їхній гепатоцелюлярний і біліарний склад стає набагато менш токсичним [12]. УДХК покращує здатність організму виводити як жовчні кислоти, так і препарат, який спровокував DILI, модулюючи експресію транспортерів у печінці, нирках і кишківнику. Вона знижує гепатоцелюлярний уміст цих сполук шляхом пригнічення поглинання та прискорення їх доставлення в синусоїдальну кров, що сприяє нирковій екскреції [12].

Залежно від тяжкості холестаза накопичені цитотоксичні жовчні кислоти здатні індукувати некроз або апоптоз, а УДХК має численні специфічні механізми захисту від цього [12].

УДХК підвищує стійкість плазматичної мембрани ще до пошкодження жовчними кислотами, вбудовуючись у ліпідні бішари; після амінування та набуття аніонної форми вона відштовхує негативно заряджені жовчні кислоти [13].

Жовчні кислоти запускають внутрішні (опосередковані мітохондріями), зовнішні (опосередковані рецепторами смерті) й ЕР-опосередковані механізми апоптозу. Як зазначено вище, УДХК має антиапоптотичні здатності протидіяти всім цим механізмам [8].

Згадані антиоксидантні й антиапоптотичні властивості УДХК в гепатоцитах, як очікується, також стосуються холангіоцитів. Це особливо важливо, оскільки холангіоцити мають низький уміст глутатіону, а отже, є високочутливими до проокисних препаратів, особливо тих, що виснажують глутатіон.

Нарешті, УДХК має унікальні властивості, які послаблюють ураження холангіоцитів, індуковане жовчними кислотами, при обструктивному DILI (рис. 1 і 2):

- УДХК стимулює біліарну екскрецію фосфоліпідів, опосередковану мультирезистентним протеїном-3 (Mrp3); фосфоліпіди утворюють змішані міцели із жовчними кислотами, знижуючи таким чином уміст високотоксичних мономерів жовчних кислот у жовчі;

- УДХК сприяє виведенню бікарбонату (HCO_3^-) за допомогою аніонообмінника-2 (AE2), посилює протоковий холerez, збагачений HCO_3^- , сприяє розведенню цитотоксичних жовчних кислот і формує так звану парасольку HCO_3^- – лужний шар, який допомагає утримувати жовчні кислоти в недифузійних аніонних формах, запобігаючи їх пасивній дифузії в холангіоцити як нейтральних ліпофільних молекул.

УДХК зазнає екстенсивної холегепатичної рециркуляції після біліарної екскреції із жовчю, індукуючи гіперхолerez, збагачений HCO_3^- , що додатково сприяє розведенню та нейтралізації жовчних кислот [5].

Отже, УДХК має антиоксидантні, протизапальні, антиапоптотичні, антинекротичні, мітопротекторні, імуномодулювальні, антихолестатичні властивості та здатність зменшувати стрес ЕР, що робить її універсальним засобом для пом'якшення практично всього спектра уражень, пов'язаних з DILI.

УДХК У ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ DILI

● Експериментальні дані

Існують переконливі докази гепатопротекторного впливу УДХК при численних експериментальних гепатопатіях. Основна увага зосереджена на її добре відомих антихолестатичних властивостях, зокрема на здатності протидіяти цитотоксичності жовчних солей. Продemonстровано, що УДХК зменшує

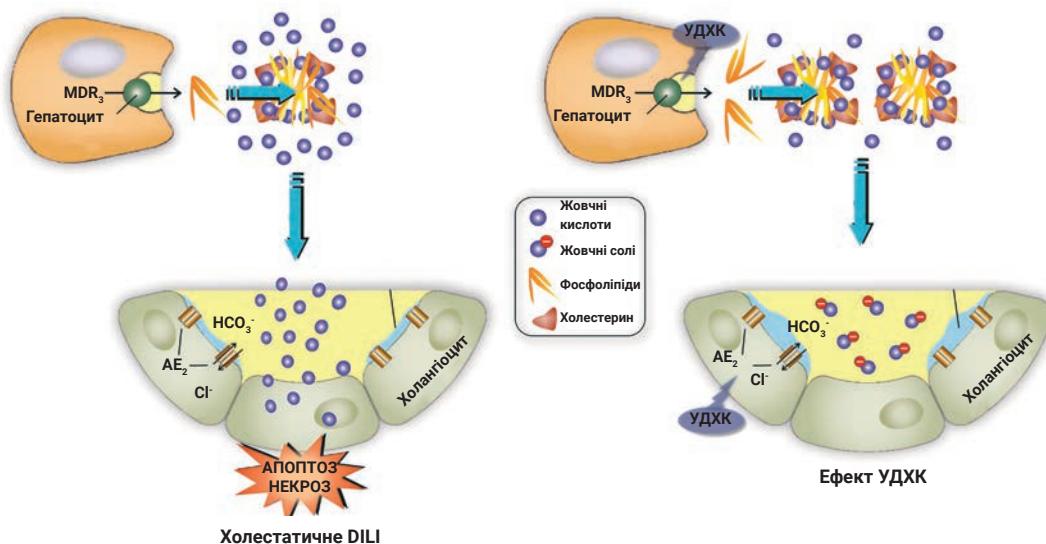


Рис. 2. Механізми захисту холангіоцитів за допомогою УДХК при «холестатичному» DILI

Виведенню фосфоліпідів за допомогою MDR3 перешкоджають деякі препарати або сам холестаз. Це обмежує утворення змішаних міцел із жовчними кислотами та холестерином, що призводить до підвищення концентрації високоцитотоксичних мономерних жовчних кислот у жовчі. Функція холангіоцелюлярного $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -антипортера, AE2, також може порушуватися, що призводить до розпаду так званої парасольки HCO_3^- . Цей шар HCO_3^- утримує жовчні кислоти в їхніх аніонних, недифузійних формах (жовчні солі), запобігаючи пошкодженню холангіоцитів. УДХК стимулює MDR3-опосередковану екскрецію фосфоліпідів та AE2-опосередковану протокову екскрецію HCO_3^- , пом'якшуючи таким чином вплив цитотоксичних жовчних кислот на холангіоцити.

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 жовчовивідних 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 жовчного(их) камені(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 (закупорка 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 застосування 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 спостерігалися випадки сильного абдомінального болю з локалізацією у правому підребер'ї. З боку печінки та жовчного міхура: можуть спостерігатися випадки кальцифікації жовчних каменів. На пізніх стадіях ПБЦ спостерігалися 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. / A.B.I. Farmaceutici S.n.A.

Місце знаходження виробника. Via Cantone Moretti 29, Ivrea, 10015, Italia / Via Cantone Moretti 29, Ivrea, 10015, Italy

Регістраційне посвідчення: UA/8078/01/02, наказ №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-Mendia M, Sánchez-García A, Simental-Mendia 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(104):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. Інформацію з безпеки лікарського засобу (виникнення побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у відділ фармаконагляду ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел. +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com

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

вивільнення прозапальних цитокінів, оксидативний стрес, гепатоцелюлярну смерть, гепатоцелюлярний уміст цитотоксичних жовчних кислот у гризунів [15, 16]. Зазначений позитивний ефект було відтворено в експериментальних моделях позапечінкового та внутрішньопечінкового холестаза, індукованого перев'язуванням жовчних проток [17]. Хоча роль УДХК в експериментальному DILI менш вивчена, кілька досліджень продемонстрували позитивні ефекти УДХК в доклінічних моделях. Наприклад, у гризунів різні форми випуску УДХК забезпечували захист гепатоцитів від гепатотоксичної дії метотрексату [19], амоксициліну/клавуланату [20], такролімусу [21], гентаміцину [22], циклоспорину А [23], чотирехлористого вуглецю [24], вальпроату/карбамазепіну [25], етанолу [26], ізоніазиду та рифампіцину [27]. Позитивний вплив УДХК переважно зумовлений її антиоксидантними, протизапальними й антиапоптотичними властивостями. Наведені дані підкріплюють доцільність застосування УДХК не тільки при холестатичному, але й при гепатоцелюлярному типі DILI.

Клінічні докази

Хоча більшість настанов і рекомендацій з лікування DILI підкреслюють потенційні переваги УДХК у лікуванні холестатичної форми DILI (табл. 1) [28-31], ще бракує переконливих доказів контрольованих досліджень, що підтверджують її систематичне застосування. Наприклад, у настановах EASL з DILI зазначається, що ефективність УДХК у зменшенні тяжкості ураження печінки не може вважатися обґрунтованою, а докази є непереконливими, оскільки вони отримані в дослідженні серії випадків та окремих клінічних випадках [30]. Навіть враховуючи зазначені обмеження, окремі дані дають змогу припустити, що терапевтичне застосування УДХК здатне покращити функціональні печінкові проби не лише при ідіосинкратичному холестатичному DILI, але й при гепатоцелюлярному DILI. Крім того, УДХК може використовуватись як профілактичний засіб, коли її призначають одночасно з потенційно гепатотоксичними препаратами [3].

Тож емпіричне застосування УДХК при холестатичному DILI сприяє полегшенню симптомів і зменшенню біохімічних ознак холестаза. Через відсутність альтернативних засобів для лікування цієї клінічної картини, слід розглянути доцільність призначення УДХК у клінічній практиці. Повідомляються переваги застосування УДХК при гепатоцелюлярній DILI, що свідчить про її широкі гепатопротекторні властивості. Завдяки цим додатковим здібностям, окрім

антихолестатичних ефектів, УДХК може забезпечити унікальну терапевтичну перевагу для пацієнтів, які страждають на гепатоцелюлярне DILI.

ТАБЛИЦЯ. Положення деяких практичних настанов щодо застосування УДХК при DILI

Настанова	Положення
APASL: «Медикаментозне ураження печінки: консенсусні настанови» (2021)	Клінічні випадки та дослідження серії випадків припускають, що УДХК здатна зменшувати холестатичні ураження печінки, асоційовані із застосуванням деяких протимікробних препаратів і стероїдорезистентних інгібіторів імунних контрольних точок у поєднанні з кортикостероїдами
AASLD: «Практична настанова щодо ураження печінки, індукованого медичними препаратами, лікарськими травами та дієтичними добавками» (2023)	УДХК може зменшувати свербіж і прискорювати відновлення після DILI
EASL: Клінічна практична настанова: «Медикаментозно-індуковане ураження печінки» (2019)	Хронічний холестаз після DILI часто лікують за допомогою УДХК. Проте вплив УДХК при DILI недостатньо добре задокументований, також повідомляються суперечливі результати
ALEN: «Медикаментозне ураження печінки: настанова з лікування» (2021)	Невеликі серії досліджень свідчать, що лікування УДХК може бути корисним за деяких форм медикаментозно-спровокованого холестаза

ВИСНОВКИ

УДХК є багатогранним препаратом з великою кількістю гепатопротекторних властивостей і високим профілем безпеки щодо несприятливих подій. Відсутність контрольованих досліджень і систематичного застосування УДХК в описаних випадках варто вважати основною причиною обмеження даних [46]. Слід з обережністю робити висновки, доки не будуть застосовані стандартизовані методи оцінювання причинно-наслідкових зв'язків, які дадуть змогу отримати надійні й узгоджені між собою дані. Тим часом непрямі докази демонструють, що УДХК може бути корисною як при холестатичному, так і при гепатоцелюлярному DILI. Вона також може бути профілактичним засобом у разі застосування препаратів або схем лікування з високим гепатотоксичним потенціалом (наприклад, протитуберкульозні засоби). Ми закликаємо клініцистів розглянути можливість призначення УДХК як безпечного терапевтичного засобу для пацієнтів з DILI.

Література

Bessone F., et al. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. J. Clin. Transl. Hepatol. 2025; 13 (2): 162-168. doi: 10.14218/JCTH.2024.00325.
Повний список літератури знаходиться в редакції.

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

Частина 4

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ПРОЯВИ З БОКУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Консенсусне твердження 31. Прояви з боку центральної нервової системи можуть бути поширенішими серед пацієнтів із запальними хворобами кишківника (ЗХК), ніж у загальній популяції. До таких проявів належать тромбоз венозних синусів, інсульти та центральна демієлінізація. Пацієнтам із ЗХК та центральною демієлінізацією протипоказано використання антагоністів фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α).

ЗХК рідко асоціюються з периферичними нейропатіями; в разі виявлення останніх слід виключити причини цих порушень, які можна усунути. Центральні нейропатії було описано лише в серії клінічних випадків; у такому разі потрібно враховувати можливі побічні ефекти лікарських препаратів.

Коментар. Поширеність неврологічних проявів або ускладнень ЗХК є неоднорідною й, за даними різних авторів, варіює від 0,2 до 36%. ЗХК можуть асоціюватися з іншими імунозалежними хворобами, зокрема з розсіяним склерозом. У цьому випадку двонаправлений зв'язок між цими патологічними станами зумовлений спільною генетичною схильністю. Також було описано можливу асоціацію з епілепсією та венозними тромбоемболіями. Остання стосується тромбозу вен головного мозку та цереброваскулярних катастроф; тому в пацієнтів із ЗХК, у яких виникли нові неврологічні симптоми, слід враховувати ймовірність цих діагнозів.

Як головні болі, так і периферичні полінейропатії в пацієнтів із ЗХК трапляються у 2-5 разів частіше порівняно із загальною популяцією, що може бути наслідком як основного захворювання, так і побічних ефектів застосовуваних препаратів. Наприклад, встановлено асоціацію між метронідазолом і периферичною нейропатією та між антагоністами ФНП- α

й демієлінізацією центральної нервової системи. У разі периферичної нейропатії на тлі ЗХК потрібно виключити або пролікувати найпоширеніші причини таких нейропатій, зокрема дефіцит вітамінів або мінералів (вітаміни B₁₂, D, E, фолієва кислота, тіамін, нікотинамід, мідь) і метаболічні хвороби (гіпотиреоз і цукровий діабет). За підозри на аксональні нейропатії доцільно виконати електроміографію.

Описано випадки ураження черепних нервів у разі ЗХК, зокрема зорового, окорухового, лицьового та слухового, іноді в поєднанні з оральним гранулематозом. Подібні ураження можуть не залежати від активності захворювання й навіть передувати початку ЗХК, але вони також можуть реагувати на імуносупресивну терапію. Лікування має проводитися за участю невропатолога для виключення альтернативних діагнозів і з урахуванням можливих варіантів лікування, включаючи застосування внутрішньовенних імуноглобулінів.

ВТОМЛЮВАНІСТЬ

Консенсусне твердження 32. Втомлюваність є поширенішою та вираженішою в пацієнтів із ЗХК, ніж у загальній популяції; поширеність утомлюваності варіює від 40-60% за неактивного або легкого перебігу хвороби до понад 80% за активного захворювання. Існують дані, що втомлюваність є незалежним розладом, оскільки її поширеність серед пацієнтів із ЗХК у стані ремісії становить 40%. Утомлюваність несприятливо впливає на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, незалежно від активності хвороби чи наявності анемії.



Коментар. Утомлюваність – це термін, який описує загальне відчуття виснаження, стомленості або відсутності енергії та мотивації. Втомлюваність тісно пов'язана з погіршенням якості життя, інвалідністю, депресією та є найпоширенішою причиною тимчасової непрацездатності пацієнтів із ЗХК.

Втомлюваність є вираженішою при хворобі Крона (ХК) порівняно з неспецифічним виразковим колітом (НБК). Поширеність утомлюваності зазвичай становить від 40 до 60% у пацієнтів із ЗХК з легким або неактивним перебігом захворювання, проте може сягати 86% у пацієнтів з активним захворюванням, причому госпіталізація є специфічним чинником ризику.

Як причини асоційованої із ЗХК втомлюваності розглядають саркопенію та підвищення рівня С-реактивного білка, однак низький рівень імунної активності не може пояснити втомлюваність у осіб у глибокій ремісії. Хоча й вищі показники втомлюваності, й хронічна втома були пов'язані з підвищеними показниками активності захворювання в пацієнтів з НБК та ХК, це не асоціювалося з підвищенням рівня С-реактивного білка чи фекального кальпротектину.

Етіологія втомлюваності за умови ЗХК погано вивчена. Чинники, пов'язані із захворюванням (як-от запалення), та фармакотерапія цих хвороб негативно впливають на фізіологію скелетних м'язів і головного мозку. Вторинні чинники, як-от недоїдання, анемія, порушення сну та психічні розлади, також мають потенційний несприятливий вплив. Утомлюваність у разі ЗХК найвираженіша в пацієнтів віком до 60 років, у осіб, у яких діагноз ЗХК було встановлено в молодшому віці, та в жінок.

Зазвичай з вираженішою втомлюваністю асоціюється агресивний фенотип ЗХК. Однак, як зазначено вище, втомлюваність поширена навіть у фазі глибокої ремісії, тобто дані щодо пропорційності тяжкості втомлюваності активності хвороби є суперечливими. Додатковими чинниками ризику підвищеної втомлюваності є нічна діарея та наявність інших позакишкових проявів. Цікавим є зв'язок між анемією та втомлюваністю, оскільки анемія є відомим чинником ризику останньої. Проте за умови ЗХК втомлюваність часто виникає незалежно від наявності анемії або дефіциту заліза.

У лікуванні втомлюваності в пацієнтів із ЗХК потрібний мультимодальний підхід. Слід виявити й усунути потенційно зворотні причини цього стану, включаючи лікування активних захворювань і корекцію основних вітаміно- та мінералодefіцитів. Потенційну ефективність мають психосоціальні втручання та фізичні навантаження. Встановлено, що лікування ЗХК антагоністами ФНП-α протягом 1 року пов'язане зі зменшенням утомлюваності.

Доцільними також можуть бути уникнення кортикостероїдів і припинення терапії імуномодуляторами, хоча це слід зіставити з ризиком загострення хвороби.

ЕНДОКРИННІ ПРОЯВИ

Глюкокортикоїд-індукована недостатність надниркових (ГІНН)

Ризик ГІНН на тлі ЗХК оцінюється в 52,2%. Виявлені чинники ризику охоплюють тривалість хвороби та довший період використання стероїдних гормонів. Ризик у разі використання будесоніду або топічних кортикостероїдів значно нижчий, хоча теж присутній. Зокрема, ризик спостерігається в пацієнтів, які приймають будесонід у дозах понад 6 мг більш ніж 8 тижнів.

Зазвичай ГІНН, визначена біохімічно (низький базовий рівень кортизолу та/або низька чи відсутня відповідь на синтетичний адренкортикотропний гормон), не супроводжується клінічними симптомами. Проте пацієнти часто звертаються з неспецифічними симптомами, які можуть бути наслідком інших патологічних станів. Недіагностована ГІНН може призвести до потенційно небезпечної для життя наднирковозалозної кризи в разі інфекцій і хірургічних втручань. ГІНН властивий широкий спектр тяжкості та клінічних проявів, окрім того, багато пацієнтів з ГІНН можуть не мати жодних симптомів або мають слабо виражені симптоми втомлюваності та болю в животі, котрі нерідко помилково приписують основному захворюванню – ЗХК.

У зв'язку з труднощами в діагностиці та лікуванні ГІНН слід наголосити на обережному використанні глюкокортикоїдів із застосуванням альтернативних засобів, коли це можливо, особливо в ході підтримувальної терапії.

Режими зменшення дози глюкокортикоїдів не стандартизовані, й жоден з них не показав переваги над іншими щодо тривалості відновлення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі. Наразі рутинний моніторинг відновлення функції надниркових під час зниження дози стероїдних гормонів майже не проводиться. Однак у пацієнтів, які отримували глюкокортикоїди протягом тривалого часу, потрібно оцінювати стан гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі перед припиненням терапії стероїдами. Із цією метою застосовується визначення вмісту адренкортикотропного гормону, який можна проводити, коли доза глюкокортикоїдів зменшена до 5 мг преднізону на добу. Якщо результат негативний, цей аналіз можна повторювати щод 3 місяці до відновлення. Якщо ж ГІНН триває, визначення адренкортикотропного гормону можна проводити раз на 6-12 місяців. У пацієнтів

з ГІНН час до повного відновлення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі може займати роки. У невеликій частині пацієнтів недостатність надниркових може бути постійною; такі особи потребують терапії гідрокортизоном. Наприклад, лікування наднирковозалозної кризи передбачає внутрішньовенне введення гідрокортизону.

Тиреоїдонатії

Кілька масштабних когортних досліджень не виявили зв'язку між аутоімунним тиреоїдитом і ЗХК, хоча згідно з ізраїльською базою даних (n=12 625) аутоімунний тиреоїдит траплявся в 1,5% пацієнтів із ЗХК і в 1,2% осіб контрольної групи. Цікаво, що в цьому дослідженні всі аутоімунні хвороби, крім тиреоїдиту, були поширенішими серед пацієнтів із ЗХК; це відповідає даним попередніх досліджень. Деякі автори навіть припускають, що ризик порушень функції щитоподібної залози в осіб із ЗХК є нижчим, хоча одне епідеміологічне дослідження виявило значущу асоціацію між ЗХК та хворобою Грейвса.

Гіпогонадізм



Хоча старіння є основним чинником ризику розвитку гіпогонадізму як у чоловіків, так і в жінок, гіпогонадізм може виникати й у пацієнтів із ЗХК внаслідок хронічного запалення, медикаментозного лікування або комбінації цих чинників. Відомо, що прозапальні цитокіни (ФНП- α , інтерлейкін-1 і -6) інгібують продукцію тестостерону клітинами Лейдига та стероїдогенезу в клітинах яєчників. Гіпогонадізм призводить до численних можливих клінічних проявів, включаючи втомлюваність, зміни сексуальної функції, еректильну дисфункцію в чоловіків, урогенітальну атрофію та погіршення сприйняття образу власного тіла в жінок. У контексті ЗХК гіпогонадізм також може бути наслідком використання опіоїдів.

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.

ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА: ООНОВЛЕНИЙ ОГЛЯД МЕХАНІЗМІВ, ПАТОФІЗІОЛОГІЇ, ЛІКУВАННЯ ТА ЗВ'ЯЗКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Ларингофарингеальна рефлюксна хвороба (ЛФРХ), запальне захворювання, спричинене регургітацією в глотку гастродуоденального вмісту, яке подразнює та пошкоджує слизову оболонку глотки, залишається однією з найскладніших і соціально значущих проблем сучасної медицини [1]. Рефлюкс шлункового вмісту у верхні відділи шлунково-кишкового тракту й дихальних

шляхів зумовлює багато клінічних симптомів, включно з охриплістю голосу, кашлем, болем у горлі, відчуттям перешкоди та надмірної кількості слизу в горлі. Шлунковий уміст зазвичай включає шлункову кислоту, некіслі речовини, жовч і пепсин. Рефлюкс у верхні дихальні шляхи переважно зачіпає глотку, гортань і носову порожнину. Зміни слизової оболонки глотки та гортані охоплюють гіперемію й набряк міжхрящової частини слизової оболонки гортані, гіперплазію задньої спайки та набряк голосових зв'язок. До серйозніших, але відносно рідкісних ускладнень належать виразки, гранульоми, зникнення гортанного простору. Останніми роками ЛФРХ став значним соціальним тягарем [2]. Установлено, що 15% оториноларингологічних амбулаторних пацієнтів мають ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР). В одному дослідженні в 50% хворих з патологією гортані та змінами голосу діагностовано ЛФРХ за допомогою 24-годинного двозондового рН-моніторингу.

У цій статті розглянуто клінічні характеристики, патофізіологію, діагностику й нові терапевтичні стратегії ЛФРХ, а також досліджено зв'язок між ЛФРХ та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЛФРХ

У 2002 р. Американська академія отоларингології, хірургії голови та шиї вперше запропонувала

концепцію ЛФРХ [4]. Наразі визначення ЛФРХ все ще залишається дискусійним; зберігаються розбіжності щодо патогенезу захворювання. Багато дослідників вважають, що ЛФРХ є позастравохідною формою ГЕРХ, а її патогенез подібний до такого ГЕРХ [5]. Але отоларингологи розглядають ЛФРХ як самостійне захворювання. Поширені патогенетичні теорії ЛФРХ включають гіпотезу рефлюксу, рефлекторну теорію, поведінкові зміни та психологічні чинники.

❖ Гіпотеза рефлюксу

Під рефлюксом розуміють зворотний потік шлункового вмісту в глотку та гортань, який спричиняє безпосереднє пошкодження слизової оболонки. У фізіологічних умовах організм має антирефлюксний механізм, який охоплює верхній стравохідний сфінктер, нижній стравохідний сфінктер, ніжки діафрагми, перистальтику стравоходу, пов'язану з ковтанням, резистентність до соляної кислоти та здатність до очищення слизової оболонки стравоходу [6]. Антирефлюксний механізм запобігає регургітації шлункового вмісту в глотку та безпосередньому пошкодженню слизової оболонки глотки. Однак за патогенних умов антирефлюксні механізми можуть бути пошкоджені окремо або одночасно, що призводить до потрапляння шлункового вмісту на слизову оболонку гортані та глотки. Дослідження довели: слизова оболонка стравоходу може протистояти 50 потенційним епізодам рефлюксу протягом доби без пошкодження тканин [7]. Проте слизова оболонка гортані може бути пошкоджена лише чотирма епізодами рефлюксу протягом доби. Це свідчить про те, що слизова оболонка гортані є надзвичайно вразливою та чутливою до подразнення. Водночас шлунковий рефлюктат має непростий склад, який включає соляну кислоту, пепсин, жовч і трипсин. Ці різні речовини зумовлюють появу симптомів і запускають патогенез пошкодження гортані. Ось чому, хоча інгібітори протонної помпи (ІПП) є препаратами вибору при призначенні фармакотерапії, близько 40% пацієнтів з ЛФРХ не отримують полегшення від їх застосування [8]. Ефективність ІПП за некіислої ЛФРХ не є задовільною. Тому розроблення препаратів, спрямованих на лікування некіислої ЛФРХ, є дуже актуальним. Проведене дослідження показало, що поширеність некіислої та змішаної ЛФРХ сягає 25,4 та 35,5% відповідно [9]. Зважаючи на складність ЛФРХ, потрібно вивчити механізм дії різних антирефлюксних речовин за цієї хвороби. Основними чинниками, які впливають на тяжкість перебігу ЛФРХ, є склад, тривалість і частота регургітації.

❖ Рефлекторна теорія

Глотка є важливим органом людини, який з'єднує рот з дихальною та травною системами. Глотка важлива як для дихання, так і для ковтання. Оскільки стравохід і бронхи мають однакове ембріональне походження, вони отримали спільну нервову регуляцію – вагусний рефлекторний шлях. У фізіологічному стані, якщо нервові рецептори в глотці подразнюються кислими речовинами, це може призвести до виникнення бронхоспазму, накопичення липкого слизу, мимовільного ковтання, рефлексу закриття глотки та кашльового рефлексу [10]. Щойно виникає ЛФРХ, пацієнти часто кашляють

і намагаються прочистити горло, щоб позбавитися від дискомфорту в горлі. Ці дії ще більше посилюють набряк і пошкодження слизової оболонки горла, що призводить до порушення чутливості горла та наступної активації згубного кола хронічного персистивного кашлю й очищення горла.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЛФРХ ТА СУПУТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

ЛФРХ являє собою запальну реакцію, котра виникає в слизовій оболонці таких дихальних органів, як гортань і глотка. Рефлюкс шлункового вмісту поза межі стравоходу здатний спричинити захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Сучасні дослідження [11-13] продемонстрували, що ЛФРХ асоційована з різноманітною патологією верхніх і нижніх дихальних шляхів: хронічний фарингіт, хронічний ларингіт, контактна гранульома гортані, пароксизмальний спазм гортані, набряк гортані, лейкопакія голосових зв'язок, рак гортані, хронічний кашель, астма, дитячий підглотковий стеноз, секреторний середній отит, синусит, синдром апное-гіпноное уві сні.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЛФРХ ТА ВМІСТОМ ШЛУНКА

Різні субстанції, які містяться в рефлюктаті, по-різному впливають на організм. У ході порівняння особливостей перебігу ЛФРХ на тлі некіислої та змішаної регургітації встановлено, що особи зі змішаною регургітацією ЛФРХ мають сильніший кашель, аніж пацієнти з некіислою регургітацією [21].

❖ Соляна кислота

Соляна кислота є основною детермінантою симптомів рефлюксу. Кислота, що міститься в шлунковому соку, регургітується та контактує з тканинами гортані, спричиняючи пошкодження й запалення епітелію її слизової оболонки. Загалом слизова оболонка горла чутливіша до кислотної стимуляції, ніж стравохідна. Навіть невелика кількість кислоти може спричинити пошкодження слизової оболонки горла.

❖ Пепсин

Аномальна секреція й активація пепсину відіграють важливу роль у патогенезі ЛФРХ. Пепсин, який утворюється шляхом перетворення пепсиногену, є основним фактором, що спричиняє пошкодження клітин і гідроліз білків. У нормі пепсин не виявляється в слизовій оболонці гортані в здорових людей. Коли шлунковий вміст надходить у глотку, пепсин

також потрапляє в глотку, і при різних значеннях рН активуються сигнальні шляхи, які порушують цілісність епітеліального бар'єра, включно з Е-кадгерином, карбоангідразою III, ядерним фактором κB (NF- κB) й інтерлейкіном-8 [24]. Це спричиняє пошкодження слизової оболонки горла та запалення.

❖ Жовчні кислоти

Рефлюкс жовчних кислот є основною причиною пошкодження гортані. Жовчні кислоти зазвичай виділяються печінкою для підтримки перетравлення та всмоктування жирів, регуляції запалення та впливу на кишкову флору. Під впливом соляної кислоти жовчні кислоти протонуються, що посилює їхню цитотоксичну дію й дає змогу проникати крізь клітинні мембрани та розчиняти їх. Основний механізм пошкодження слизової оболонки горла, спричиненого жовчаними кислотами, полягає в такому [26]: жовчні кислоти індукують епітеліально-мезенхімальну трансформацію клітин і провають збільшення вмісту трансформувального фактора росту- β , матричної металопротеїнази-9 і фібронектину. Усе це призводить до зниження експресії Е-кадгерину, утворення ларинготрахеальних рубців і стенозу трахеї. Жовчні кислоти можуть зумовлювати активацію NF- κB , пошкодження ДНК/РНК й індукувати аномальну експресію пухлинних факторів [27].

У сукупності патогенез ЛФРХ зумовлений різними чинниками, в тому числі жовчаними кислотами, пепсином, соляною кислотою та трипсином (рис. 1). Наразі механізм взаємодії різних субстанцій, які містяться в рефлюктаті, остаточно не з'ясований.

ЛФРХ є запальним захворюванням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів, спричинене рефлюксом гастродуоденального вмісту. Шлунковий вміст зазвичай включає соляну кислоту, некіслі речовини, жовч і пепсин. Рефлюкс у верхні дихальні шляхи переважно потрапляє в глотку, гортань і носову порожнину.

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ТА ДІАГНОСТИКА ЛФРХ

❖ Клінічні ознаки ЛФРХ

ЛФР не має специфічних ознак і симптомів, він може проявлятися у вигляді болю або відчуття клубка чи пирхоти в горлі, дисфонії [30]. Початкові стадії ЛФР характеризуються хрипотою, відчуттям клубка в горлі, надмірним скупченням слизу в горлі, хронічним кашлем і тривалою пирхотою в горлі. Якщо вчасно не почати лікування ЛФРХ, вона може ускладнитися розвитком гранульоми гортані та поліпами голосових зв'язок. ЛФРХ може виникнути на тлі GERX, разом з типовими симптомами GERX. Гастроезофагеальний рефлюкс може бути відсутнім і проявлятися лише дискомфортом у горлі. На відміну від стравохідного рефлюксу ЛФРХ здебільшого виникає, коли пацієнти перебувають у вертикальному положенні або вдень, тоді як стравохідна перистальтика та кліренс шлункової кислоти залишаються в межах норми. Однак регургітація в пацієнтів з GERX зазвичай виникає в положенні лежачи на спині. Вночі вона часто супроводжується порушенням перистальтики стравоходу та тривалим впливом шлункового

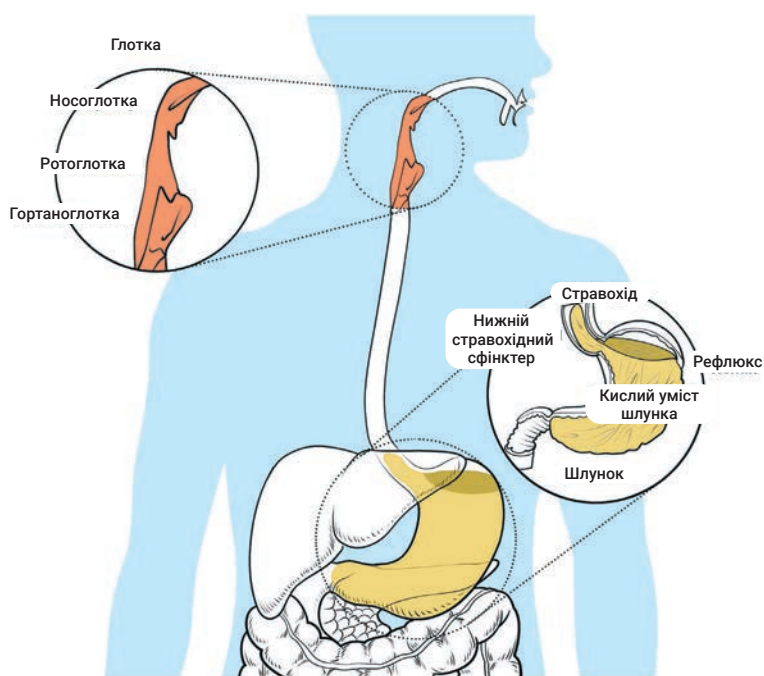


Рис. 1. Патогенез ларингофарингеального рефлюксу

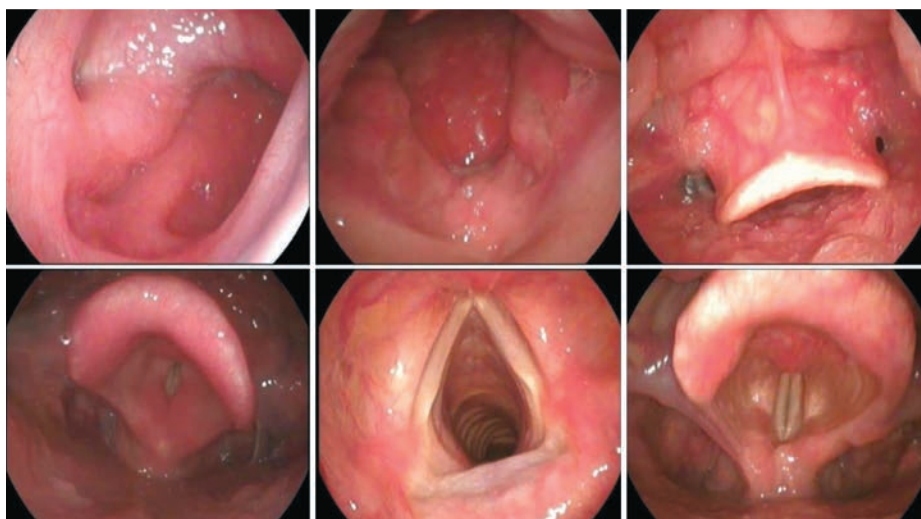


Рис. 2. Діагностична значущість фіброларингоскопії при ЛФРХ

соку. Ці два явища мають різні клінічні характеристики.

❖ **Діагностика ЛФРХ**

ЛФРХ є поширеним захворюванням з великою кількістю клінічних симптомів, які іноді корегуються емпірично та без підтвердження діагнозу. Існують деякі суперечності між думками фахівців різних галузей щодо діагностики ЛФРХ та її визначення. Специфічність діагностичних методів згідно з даними літератури не є ідеальною [31]. Нині найпоширенішими методами діагностики є збирання анамнезу, фізикальне обстеження, фіброларингоскопія (рис. 2), 24-годинний рН-моніторинг, 24-годинна багатоканальна інтралюмінальна імпедансометрія, стравохідна манометрія, визначення біомолекулярних маркерів, нуклідне сканування для виявлення пепсину, езофагографія, оцінювання за шкалою рефлюксу й експериментальне лікування.

При проведенні фіброларингоскопії виявлено грануляції задньої стінки носоглотки, набряк ретрокрикоїдної ділянки, еритему надгортанника, гіпертрофію задньої спайки й еритему гортані.

ЛІКУВАННЯ ЛФР

Рутинне втручання – біхевіоральна корекція способу життя та дієта

Спосіб життя та харчові звички пацієнтів можуть бути скореговані для максимального зменшення симптомів ЛФР [40]. Пацієнти, які дотримуються рекомендацій щодо дієти та способу життя, мають значніше покращення значень індексу симптомів рефлюксу (Reflux Symptom Index, RSI) порівняно з пацієнтами, котрі не дотримуються зазначених рекомендацій. У ретроспективному дослідженні відзначено, що хворі на ЛФРХ, які приймали

антирефлюксні препарати та вживали заходів щодо зміни поведінки, змогли значно покращити показники RSI (в середньому на 32-гу добу спостереження), тоді як значення RSI в осіб контрольної групи, котрі лише приймали антирефлюксні препарати, не зазнали вірогідних змін (у середньому на 62-гу добу спостереження). Рекомендовані зміни способу життя охоплюють: щоденне носіння вільного одягу; перебування у вертикальному положенні протягом 30 хвилин після їди; відмову від приймання їжі та пиття за 2-3 години до сну; жування жувальної гумки для збільшення секреції слини; контроль артеріального тиску; відмову від паління; повільне приймання їжі; уникання розмов під час їди; намагання не приймати такі препарати, як аспірин, прогестерон, кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, а також відмову від смаженої їжі й жирних тваринних продуктів, як-от риба та м'ясо.

❖ **Медикаментозна терапія**

Наразі не існує надійного лікування ЛФРХ, оскільки її патогенез остаточно не з'ясований. Для вивчення етіології ЛФРХ потрібно враховувати наявність чинників ризику в пацієнта та вплив чинників довкілля [3]. На сьогодні кислотопрігнічувальні ІПП є основними препаратами, які застосовуються для лікування ЛФРХ; вони підходять для хворих на ЛФРХ та ГЕРХ. ІПП у поєднанні з гастроентерокінетичними препаратами є найпоширенішим клінічним способом лікування ЛФРХ; їх рекомендують приймати щонайменше 8 тижнів.

ІПП здатні інгібувати секрецію шлункового соку, знижувати активність пепсину, який пошкоджує слизову оболонку глотки, а також полегшувати симптоми. Деякі аналітики вважають, що ІПП двічі на день є найкращим способом лікування цієї патології [41].

Антагоністи H_2 -рецепторів широко використовуються в лікуванні ЛФРХ. Через коротку тривалість дії їхня ефективність дещо нижча порівняно з ІПП [44]. В одному дослідженні доведено, що приймання 20 мг омепразолу та 20 мг фамотидину на ніч сприяло полегшенню симптомів у 51 та 54% пацієнтів відповідно. Стан 83% хворих покращувався на тлі приймання 20 мг омепразолу на ніч.

Альгінат є пероральним препаратом. Він запобігає рефлюксу шлункового соку або некіслых речовин, утворюючи в'язкий механічний бар'єр на поверхні шлункового вмісту, що зменшує контакт шлункового вмісту зі стравоходом або глоткою [45]. Він працює незалежно від рН рефлюксу (кислого або некіслого). Крім того, альгінат інгібує пепсин і жовчні солі та зменшує симптоми у хворих на ЛФРХ. У рандомізованому контрольованому дослідженні в пацієнтів, які отримували альгінат, зафіксовано значне покращення симптомів через 2, 4 та 6 місяців після лікування.

Баклофен може пригнічувати розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та запобігати виникненню кислого й некіслого рефлюксу [46].

❖ **Хірургічне втручання**

Експерти припускають, що хірургічне втручання може бути рекомендоване пацієнтам з рефрактерними позастравохідними симптомами, які отримують медикаментозну терапію згідно з останніми

рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації [49].

ВИСНОВКИ

Патологічні механізми, які призводять до виникнення ЛФРХ, залишаються остаточно не з'ясованими. Досі не існує єдиних стандартів діагностики ЛФРХ. Комплексне оцінювання результатів декількох діагностичних методів вважається найдоцільнішим. Лікування ЛФРХ також ставить перед клініцистами нові виклики. Хоча емпіричні дослідження називають ІПП першою лінією терапії, майже половина пацієнтів недостатньо відповідає на їх призначення. Глибоке розуміння ЛФРХ допоможе клініцистам розробити раціональні, персоналізовані способи лікування, починаючи від зміни способу життя / дієти до медикаментозного лікування та, можливо, навіть хірургічного втручання. ЛФРХ може бути патогенетично пов'язана з ГЕРХ. Майбутні клінічні й експериментальні дослідження потрібні для вивчення зв'язку між ЛФРХ та ГЕРХ у хворих на ЛФРХ з/без ГЕРХ за допомогою ретельного аналізу шлункового вмісту та рН-імпедансного моніторингу. Зрештою, оскільки наша здатність розуміти ЛФРХ, а також діагностувати та класифікувати пацієнтів на підставі даних діагностичних тестів неухильно зростає, ми сподіваємося розробити спрощеніший підхід для ведення цих складних пацієнтів.

Література

Cui N., Dai T., Liu Y., et al. Laryngopharyngeal reflux disease: updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (16): 2209-2219. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v30.i16.2209>.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ: КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ АМЕРИКАНСЬКОГО КОЛЕДЖУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Клінічна настанова Американського коледжу гастроентерологів (ACG) є оновленням документа 2013 року. Нові рекомендації створено для підтримання клінічної практики та пропонують доцільні підходи до типового пацієнта з еозинофільним езофагітом (ЕоЕ) на підставі наявної доказової бази.

ЗМІНА ПАРАДИГМИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЕОЕ

За останнє десятиріччя відбулися зміни парадигми в діагностиці та лікуванні ЕоЕ, котрий визначено як адаптивне імунне, опосередковане Т-клітинами запальне захворювання стравоходу 2-го типу, спричинене алергенами, що характеризується симптомами дисфункції стравоходу та переважальним еозинофільним інфільтратом у стравоході.

У разі затримки діагностики або прогалин у лікуванні ЕоЕ прогресує від запального до фібростенозного фенотипу в більшості, але не в усіх пацієнтів. Із погляду діагностики попередні рекомендації ACG зосереджувалися на суперечках, пов'язаних з еозинофілією стравоходу, що реагує на інгібітори протонної помпи (ІПП), і вимагали «невдачі» випробування ІПП перед установленням остаточного діагнозу ЕоЕ. Однак нові дані змінили цей підхід, наслідком чого стала поява консенсусних рекомендацій, котрі уточнюють і оптимізують діагностичний алгоритм, усувають випробування ІПП, натомість позиціонуючи цю групу препаратів як терапію ЕоЕ, а не як діагностичний критерій.

Оскільки ЕоЕ є хронічним захворюванням, то лікування зазвичай має бути тривалим. Кульмінацією клінічних випробувань стало схвалення двох топічних стероїдів й одного біологічного препарату для лікування ЕоЕ, а також поява нових перспективних кандидатів на терапію та збільшення кількості даних щодо дієтичних утручань.

ДІАГНОСТИКА

Незважаючи на зміни в діагностичних підходах, концептуальне визначення самої хвороби

залишилося незмінним: ЕоЕ – це алергено-/імуніопосередкований клініко-патологічний стан, що клінічно характеризується симптомами дисфункції стравоходу, а гістопатологічно – вираженим еозинофільним інфільтратом стравоходу. Усі симптоми ЕоЕ є неспецифічними та мають широкую диференційну діагностику.

ЕоЕ діагностується за такими трьома критеріями: симптоми дисфункції стравоходу; принаймні 15 еозинофілів у полі зору (еоз/пз) при великому збільшенні; оцінювання розладів, не пов'язаних з ЕоЕ, які спричиняють або можуть спричинити еозинофілію стравоходу.

Критичним аспектом обстеження є оцінювання результатів ЕоЕ за допомогою ендоскопічної контрольної шкали (EREFS), яка класифікує 5 ключових ознак ЕоЕ за ступенем тяжкості, включно з набряками, кільцями, ексудатами, борознами та стриктурами, що дає змогу отримати оцінку в діапазоні від 0 до 9, при цьому кожна ознака оцінюється за найгіршим виглядом ділянки стравоходу (рис. 1).

❖ Рекомендації

1. *Рекомендується діагностувати еозинофілію стравоходу на підставі наявності симптомів дисфункції стравоходу та не менш ніж 15 еоз/пз при великому збільшенні під час біопсії стравоходу після оцінювання порушень, не пов'язаних з еозинофілією, які спричиняють або можуть спричинити еозинофілію стравоходу (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).*
2. *Рекомендовано використовувати систематичну ендоскопічну систему оцінювання, наприклад ендоскопічну контрольну шкалу EREFS для характеристики ендоскопічних знахідок ЕоЕ під час*

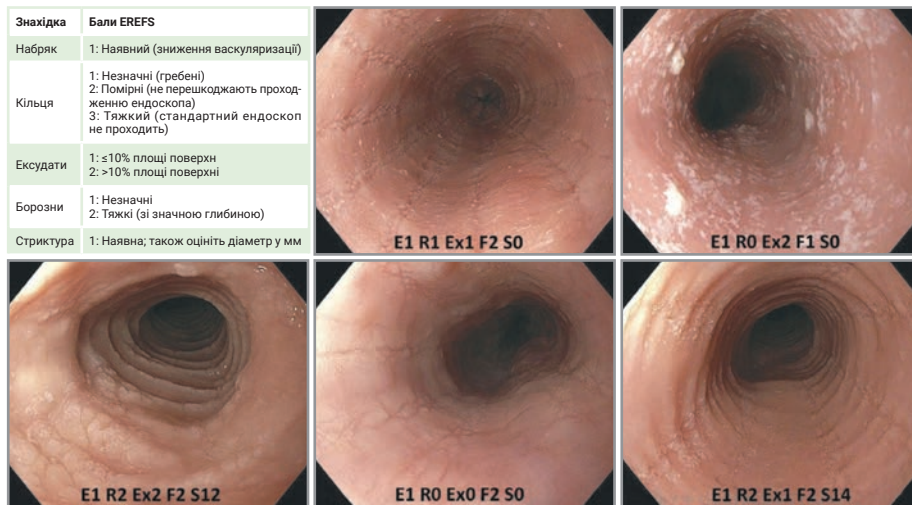


Рис. 1. Ендоскопічна контрольна шкала ЕоЕ (EREFS) із прикладом оцінки

кожної ендоскопії (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).

3. Рекомендовано отримати щонайменше 6 біопсій стравоходу принаймні з 2 рівнів стравоходу (наприклад, проксимального/середнього та дистального), орієнтуючись на результати ендоскопії ЕоЕ, якщо можливо, для оцінювання гістологічних особливостей, які відповідають ЕоЕ (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).
4. Рекомендовано визначати кількість еозинофілів за біопсії стравоходу під час кожної ендоскопії, що виконується для ЕоЕ (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).

ВЕДЕННЯ

Цілі лікування ЕоЕ полягають у покращенні симптомів і якості життя пацієнта, покращенні або нормалізації ендоскопічного та гістологічного вигляду стравоходу, нормалізації росту й розвитку дітей, підтриманні харчування та запобіганні ускладненням, як-от защемлення їжі, звуження стравоходу й перфорація.

Для цього потрібно звернути увагу як на запальний, так і на фібростенозний аспекти хвороби. Фармакологічна чи дієтична терапія може лікувати запальний компонент, а також сприяти покращенню калібру стравоходу. Розширення (дилатація) стравоходу використовується для лікування стриктур і звуження просвіту. Рішення про вибір терапії приймається індивідуально на підставі характеристик захворювання та переваг пацієнта. Загалом доцільно спочатку обрати одну протизапальну терапію, а відповідь на лікування оцінювати за клінічною, ендоскопічною та гістологічною активністю хвороби (рис. 2).

❖ Рекомендації

5. ІПП рекомендовано для лікування ЕоЕ (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).

Обґрунтування використання ІПП для лікування ЕоЕ виходить за межі антисекреторного ефекту. ІПП мають численні ефекти, крім блокування протонної помпи, і при ЕоЕ було описано кілька потенційних нових механізмів, включно зі зниженням експресії еотаксину-3 (основного цитокіну, який залучає еозинофіли до стравоходу), покращенням бар'єрної функції стравоходу й підтриманням транскрипційного гомеостазу епітелію стравоходу.

Із практичного погляду пропонується початкове лікування ЕоЕ «високими дозами» ІПП, які вдвічі перевищують затверджену рефлюксну дозу. ІПП можна застосовувати 1 або 2 рази на добу, виходячи з міркувань дотримання прихильності, оскільки дані про ефективність дозування є змінними: наприклад, гістологічна ремісія була значно вищою при застосуванні омепразолу 20-40 мг двічі на добу (53-54%), ніж 20-40 мг 1 раз на добу (10-12%; $P < 0,0001$).

І навпаки, проспективне когортне дослідження показало, що >80% пацієнтів, які реагували на ІПП, підтримували гістологічну ремісію після переходу із 40 мг омепразолу 2 рази на день до 40 мг 1 раз на день і до 20 мг 1 раз на день. Отже, використання одноразових доз у пацієнтів з ЕоЕ є можливим. Зокрема, було виявлено 61% гістологічної відповіді на приймання езомепразолу 40 мг 1 раз на добу.

6. Використання топічних стероїдів для внутрішнього застосування рекомендовано для лікування ЕоЕ (якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).
7. Пацієнтам з ЕоЕ, яким призначено топічні стероїди, запропоновано використовувати або



Рис. 2. Алгоритм лікування та моніторингу ЕоЕ

Примітки. ¹ Протизапальне лікування потрібне всім пацієнтам, навіть якщо проводиться дилатація. Дилатацію можна розглядати перед супутнім протизапальним лікуванням, якщо наявна критична стриктура. ² Спочатку розгляньте можливість відмовитися від дієти з меншими обмеженнями. ³ Відповідь слід оцінювати за симптомами, ендоскопічними результатами за допомогою EREFS і гістологічними особливостями, включно з кількістю еозинофілів за біопсії стравоходу. ⁴ Пацієнти, які отримують дупілумаб, зазвичай не відповідають на ІПП або мають їх непереносимість; розглянути можливість раннього застосування дупілумабу, якщо наявна астма чи екзема середнього та важкого ступенів, після відповідної консультації спеціаліста. ⁵ Може включати зміну ліків, дози чи форми, перехід на більш обмежувальну дієту або розгляд клінічного випробування.

флутиказону пропіонат, або будесонід (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).

8. Емпіричну елімінаційну дієту (ЕЕД) запропоновано як лікування ЕоЕ (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).

За даними досліджень, частота гістологічної відповіді на елементарну дієту становила 93,6% порівняно з 13,3% у групі порівняння (плацебо). ЕЕД, що передбачає уникання продуктів, які найпевніше спричиняють ЕоЕ, є кращою як лікування першої лінії. З емпіричних дієтичних терапій, доступних для ЕоЕ, найкраще вивчена дієта з виключенням 6 продуктів, що передбачає відмову від загальних алергенів тваринного молока / молочних продуктів, пшениці, сої, яєць, горіхів/арахісу та риби/молюсків.

9. Не пропонується використовувати наявні наразі алергопроби для прямого застосування ЕЕД при лікуванні ЕоЕ (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації: умовна).
10. Дупілумаб запропоновано для лікування ЕоЕ в осіб віком від 12 років, які не реагують на терапію ІПП (якість доказів: середня; сила рекомендації: умовна).

Дупілумаб – це моноклональне антитіло проти рецептора α інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), котре блокує дію як інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-13), так і цитокінів, що є центральними для запального каскаду 2-го типу. Через спільні патогенетичні компоненти між atopічним дерматитом і ЕоЕ було проведено дослідження ІІ фази, яке показало покращення при застосуванні дупілумабу порівняно з плацебо щодо симптомів дисфагії, гістологічної відповіді й ендоскопічної тяжкості після 12 тижнів лікування.

11. Дупілумаб запропоновано для лікування ЕоЕ в педіатричних пацієнтів (віком від 1 до 11 років), які не реагують на терапію ІПП (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).
12. Немає можливості надати рекомендації за чи проти центакімабу, бенраліумабу, лірентелімабу, меполіумабу або ресліумабу як лікування ЕоЕ.

Декілька цільових біологічних препаратів або вивчаються, або є експериментальними, або клінічно недоступними, або не мають достатніх доказів, щоб рекомендувати чи забороняти їх у разі ЕоЕ.

13. *Не рекомендовано використовувати омалізумаб як засіб лікування ЕоЕ (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).*

Омалізумаб є антитілом проти імуноглобуліну Е (IgE), що схвалений для лікування астми та хронічної кропив'янки. Зважаючи на алергічний патогенез ЕоЕ, омалізумаб був протестований у рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні ЕоЕ, але не було відмінностей у результатах між активним препаратом і групою плацебо, хоча рівні IgE знизилися, як і очікувалося, під час лікування (це дослідження підтвердило, що ЕоЕ не є захворюванням, опосередкованим IgE).

14. *Не рекомендовано використовувати кромолін і монтелукаст для лікування ЕоЕ (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації: умовна).*

Дані, що підтверджують використання малих молекул при ЕоЕ, обмежені недостатнім розміром вибірки та відсутністю плацебо-контрольованих досліджень, хоча ця галузь швидко розвивається завдяки дослідженню кількох нових, але експериментальних агентів.

15. *Пропонується використовувати ендоскопічну дилатацію як доповнення до медикаментозної терапії для лікування стриктур стравоходу, що спричиняють дисфагію, в пацієнтів з ЕоЕ (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).*

Рекомендовано поєднувати дилатацію стравоходу з протизапальною терапією на підставі даних, що демонструють зниження потреби в дилатації стравоходу після гістологічної відповіді.

16. *Пропонується продовжувати ефективну дієтичну або фармакологічну терапію ЕоЕ, щоб запобігти рецидивам симптомів, гістологічному запаленню й ендоскопічним відхиленням (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).*

17. *Рекомендовано оцінювати відповідь на лікування ЕоЕ з огляду на симптоматичні, ендоскопічні та гістологічні результати (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).*

Повна нормалізація стравоходу відповідає EREFS 0, але було запропоновано й оцінено поріг ендоскопічної відповіді EREFS ≤ 2 (з використанням шкали 0-9). Для гістології кількість еозинофілів <15 еоз/пз (<60 еоз/мм²) є прийнятною метою для більшості пацієнтів, тому біопсію стравоходу слід виконувати під час кожної ендоскопії, де оцінюється ЕоЕ.

18. *У дітей з ЕоЕ та дисфагією запропоновано езофаграму для оцінювання фібростенозу (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації: умовна).*

19. *У дітей з ЕоЕ й порушенням харчової поведінки як додаткове терапевтичне втручання пропонується оцінювання лікарем-терапевтом з харчування та/або дієтологом (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації: умовна).*

Зростання (зріст, вага й індекс маси тіла), розвиток харчових навичок і харчування (правильне споживання поживних речовин) залишаються цілями лікування на додаток до симптоматичного, ендоскопічного та гістологічного покращення в дітей з ЕоЕ.



Актуальні напрями охоплюють порівняльні дослідження ефективності терапевтичних агентів, вивчення біомаркерів для прогнозування відповіді на лікування з метою індивідуального вибору терапії (що також може включати використання генетичних, епігенетичних і негенетичних предикторів).

Крім того, необхідними є ідентифікація фенотипів і ендотипів, пов'язаних із прогресуванням фібростенозу, пошук нових методів ідентифікації харчових тригерів, а також ширше використання неінвазивних і мінімально інвазивних методів моніторингу.

Література

Dellon E.S. ACG clinical guideline: diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2025; 120 (1): 31-59. doi: 10.14309/ajg.0000000000003194.

ВАГІТНІСТЬ І ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічні хвороби печінки, цироз і стан після трансплантації можуть спричиняти сексуальну дисфункцію та безпліддя. Крім того, перебіг хвороб печінки може погіршуватися під час або після вагітності й несприятливо впливати на здоров'я матері та дитини. У зв'язку з цим перед ухваленням рішення щодо вагітності потрібно провести детальне обстеження.

У жінок із хворобами печінки важливим аспектом є консультування щодо контрацепції. Контрацептиви, що містять лише прогестерон, асоціюються з мінімальним ризиком загострення хвороб печінки, а комбіновані гормональні препарати характеризуються вищим ризиком через уміст естрогену, який підвищує ймовірність тромбоемболічних ускладнень і росту аденом печінки. Через це комбіновані засоби протипоказані жінкам з анамнезом венозних тромбоемболій, аденوماми печінки, синдромом Бадда – Кіарі, декомпенсованим цирозом або проведеною трансплантацією печінки.

Хвороби печінки під час вагітності поділяються на три групи: специфічні для вагітності хвороби печінки (внутрішньопечінковий холестаза, гостра жирова дистрофія печінки, прееклампсія/еклампсія/HELLP-синдром, надмірне блювання вагітних); наявні раніше хвороби печінки, що загострюються під час вагітності (вірусні гепатити, метаболічні або автоімунні ураження печінки, стан після трансплантації печінки); не пов'язані з вагітністю хвороби печінки, що виникли під час вагітності. Оскільки ведення пацієнток з останньою групою хвороб не відрізняється від ведення невагітних пацієнтів, цей огляд містить рекомендації щодо ведення пацієнток перших двох груп.

НАЯВНІ ДО ВАГІТНОСТІ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

■ Вірусний гепатит А (ВГА)

ВГА не призводить до хронічного захворювання печінки та рідко відзначається під час вагітності. Хоча зазвичай прогноз ВГА є сприятливим, він здатен спричиняти передчасні пологи, особливо при розвитку в другому або третьому триместрі. ВГА також асоціюється з іншими гестаційними ускладненнями, як-от передчасним відшаруванням плаценти, проте нечасто.

Лікування є підтримувальним і не відрізняється від тактики для невагітних пацієнтів. ВГА не є перешкодою для природних пологів і грудного вигодовування. Захист новонародженого можливий шляхом введення імуноглобуліну та/або вакцинації.

Зважаючи на фекально-оральний шлях передачі, зараженню під час грудного вигодовування можна запобігти, дотримуючись належної гігієни рук та інших заходів гігієни.

■ Вірусний гепатит В (ВГВ)

ВГВ під час вагітності є особливо небезпечним через ризик передачі від матері до дитини, тому всі вагітні мають проходити пренатальний скринінг на HBsAg. У HBsAg-позитивних матерів слід визначати рівень ДНК вірусу гепатиту В. Усім вагітним, які не мають імунітету, має проводитися активна імунізація шляхом вакцинації проти вірусу гепатиту В.

Критично важливим фактором є вірусне навантаження в матері. Зокрема, рівень ДНК вірусу гепатиту В <200 000 корелює з низьким рівнем вертикальної передачі вірусу. У разі вищих рівнів вірусного навантаження рекомендується лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (ТДФ) починаючи з 24-28-го тижня вагітності та протягом 12 тижнів після пологів. Застосування ТДФ рекомендується як для вперше діагностованого, так і для хронічного ВГВ незалежно від ступеня фіброзу.

Ще одним показником високого ризику є позитивний статус за HBeAg. Якщо визначення рівня ДНК вірусу гепатиту В або HBeAg неможливе, Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує проводити лікування ТДФ усім HBsAg-позитивним жінкам.

Стратегії профілактики передачі вірусу дитині охоплюють введення імуноглобуліну проти ВГВ протягом 12 годин після народження, а також вакцинацію в 0, 1-2 та 6 місяців. Комбінація вакцинації та раннього початку приймання ТДФ (із 16-го тижня вагітності) є не менш ефективною стратегією, ніж стандартна схема (імуноглобулін + вакцинація + початок приймання ТДФ із 28-го тижня), для профілактики передачі вірусу від матері до дитини в тих регіонах, де імуноглобулін до вірусу гепатиту В недоступний.

Жінкам з ВГВ рекомендуються природні пологи та грудне вигодовування. Відповідно до настанов Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки,

кесарів розтин рекомендований нелікованим жінкам азійської раси, які є HBeAg-позитивними та мають високе вірусне навантаження (ДНК вірусу гепатиту В $>7 \log_{10}$ копій/мл).

■ **Вірусний гепатит С (ВГС)**

Усі вагітні мають проходити скринінг за допомогою серологічного тесту на загальні антитіла до вірусу гепатиту С. Оскільки безпека препаратів прямої противірусної дії для вагітних залишається невстановленою, рутинна терапія ними не рекомендована.

Вагітні з високим рівнем РНК вірусу гепатиту С, особливо з коінфекцією ВІЛ, мають підвищений ризик вертикальної передачі вірусу.

У жінок з позитивними антитілами до вірусу гепатиту С слід уникати інвазивних процедур (наприклад, амніоцентезу) через підвищений ризик передачі інфекції від матері до дитини.

Оскільки антитіла передаються новонародженому, позитивний тест на антитіла до вірусу гепатиту С може зберігатися в дитини до 18 місяців. У зв'язку з цим обстеження новонароджених щодо ВГС слід відкласти до досягнення цього віку.

Для жінок з ВГС природні пологи та грудне вигодовування є безпечними й рекомендованими.

■ **Вірусний гепатит Е (ВГЕ)**

ВГЕ зазвичай має легкий безсимптомний перебіг у загальній популяції, проте у вагітних може проявлятися тяжкими ускладненнями. Оскільки стандартні противірусні препарати (рибавірин, інтерферон- α) протипоказані в період гестації, лікування ВГЕ під час вагітності ґрунтується переважно на підтримувальній терапії.

■ **Інфекції, спричинені вірусом простого герпесу**

Герпесвіруси рідко спричиняють гострий гепатит, але під час вагітності цей ризик значно підвищується. Ацикловір вважається безпечним для застосування у вагітних, тому рання діагностика та негайний початок терапії є критично важливими для успішного лікування.

■ **Холестатичні хвороби: первинний біліарний холангіт і первинний склерозивний холангіт**

За холестатичних захворювань фертильність зазвичай не порушується. Однак у 60% пацієнок зі стабільним перебігом первинного біліарного холангіту, які отримують лікування урсодезоксихолевою кислотою, виникає загострення хвороби під час вагітності. Аналогічно в жінок з первинним склерозивним холангітом під час вагітності часто розвиваються свербіж і жовтяниця, а в третини

пацієнок після пологів спостерігається підвищення рівнів печінкових ферментів.

■ **Автоімунні хвороби печінки**

Під час вагітності рекомендується продовжувати імуносупресивну терапію. У пацієнок з високою активністю хвороби до вагітності або з недостатньою імуносупресією під час вагітності спостерігається підвищений ризик післяпологових загострень. Кортикостероїди й азатіоприн вважаються безпечними для застосування під час вагітності, хоча їх використання пов'язане з підвищеним ризиком гестаційного діабету та гіпертензивних розладів вагітності.

■ **Хвороба Вільсона (ХВ)**

Хоча жінки з ХВ здатні завагітніти, їх потрібно інформувати про потенційні ризики безпліддя та викиднів. Лікування ХВ передбачає застосування цинку, D-пеніциламіну та трієнтину, які є безпечними для матері й дитини. Цинк можна продовжувати приймати без зменшення дози, тоді як дози D-пеніциламіну та трієнтину треба знижувати в другому та третьому триместрах через їхній негативний вплив на загоєння тканин.

■ **Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки**

Вагітним з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки слід рекомендувати корекцію харчування та фізичні вправи, оскільки їм властивий підвищений ризик материнських і фетальних ускладнень.

■ **Аденоми печінки**

Аденоми печінки потребують обстеження жінки перед зачаттям через ризик їхнього росту та розриву, пов'язаний з гормональними змінами під час вагітності. Аденоми розміром >5 см класифікують як новоутворення високого ризику, тому вони потребують або ретельного спостереження протягом вагітності, або хірургічного втручання до її настання (рис. 1).

■ **Цироз**

У жінок із цирозом без декомпенсації можливі успішні результати вагітності. Дослідження продемонстрували сприятливі материнські та фетальні наслідки у вагітних з показником MELD (Model for End-Stage Liver Disease) <6 балів, водночас у разі оцінки за MELD ≥ 10 балів слід утриматися від вагітності.

Портальна гіпертензія, незалежно від наявності цирозу, потребує особливої уваги. Для скринінгу варикозного розширення вен стравоходу слід виконати езофагогастроуденоскопію протягом



Рис. 1. Ведення вагітних з аденомами печінки

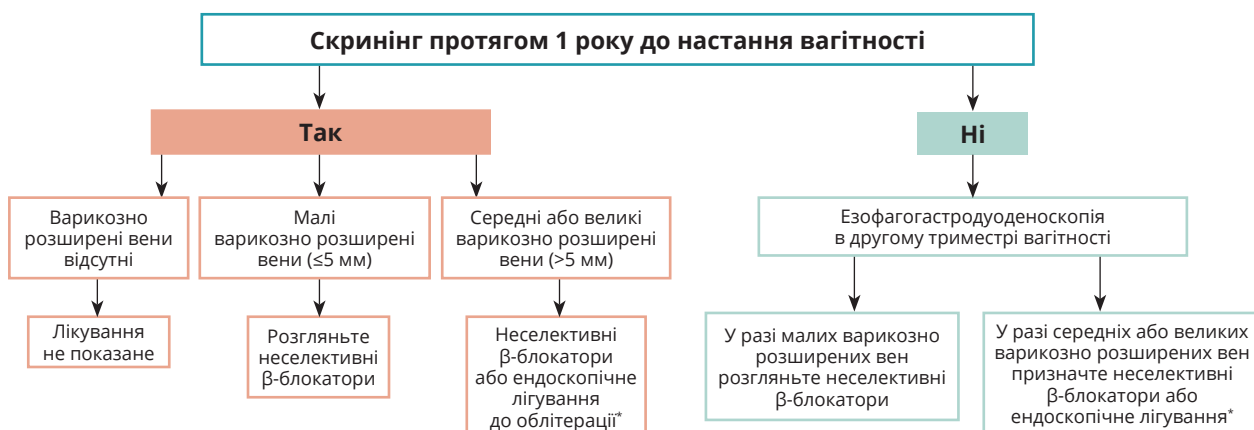


Рис. 2. Скринінг щодо варикозно розширених вен

Примітка. * За наявності ознак високого ризику кровотеч (червоні пухири, плями вишневого кольору) слід віддати перевагу ендоскопічному лігуванню.

року до вагітності або в другому триместрі (рис. 2). Якщо було виявлено середні або великі варикозно розширені вени, потрібно розпочати лікування неселективними β -блокаторами або виконати ендоскопічне лігування цих вен.

Трансплантація печінки

Після трансплантації рекомендується відкласти вагітність щонайменше на 1 рік і забезпечити 6 місяців стабільного функціонування печінки.

Перед плануванням вагітності потрібно ретельно переглянути імуносупресивну терапію. Препарати мікофенолової кислоти протипоказані під час вагітності та грудного вигодовування, тому пацієнтам, які отримують лікування цими препаратами, слід використовувати контрацепцію. Циклоспорин, такролімус, кортикостероїди й азатіоприн/6-меркаптопурин можна безпечно застосовувати як під час вагітності, так і в період лактації.

Застосування такролімусу у вагітних потребує частішого контролю рівня препарату в крові (що 2-4 тижні), ніж у невагітних пацієнтів. Інгібітори mTOR (сиролімус, еверолімус) не рекомендуються вагітним у зв'язку з недостатніми даними щодо їхньої безпеки.

ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ВАГІТНІСТЮ

Під час вагітності спостерігаються підвищення рівнів лужної фосфатази й α -фетопротейну, а також легка гіпоальбумінемія (в усіх трьох триместрах). Для вагітності також характерне зниження рівнів печінкових трансаміназ, γ -глутамілтрансферази, білірубину та загальних жовчних кислот у сироватці внаслідок розведення крові. Часові межі розвитку специфічних для вагітності хвороб печінки представлено на рисунку 3.

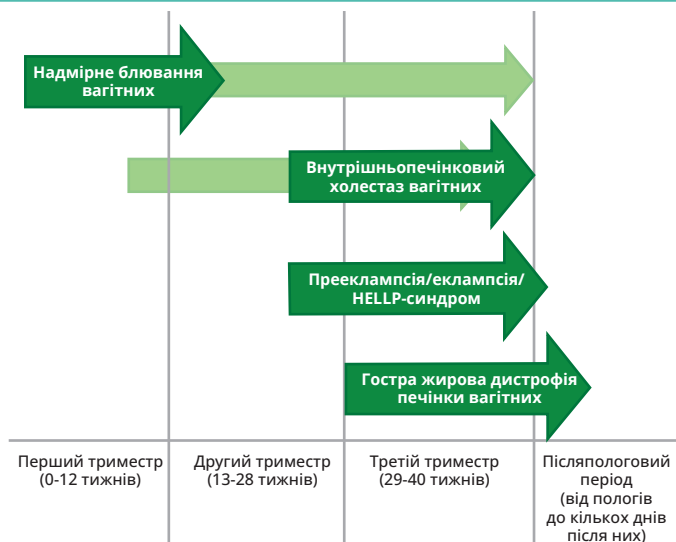


Рис. 3. Часові межі розвитку специфічних для вагітності хвороб печінки

■ **Надмірне блювання вагітних**

Це явище спостерігається в 0,35-2,0% випадків вагітності, зазвичай у першому триместрі. Воно характеризується стійким блюванням, що призводить до втрати понад 5% вихідної маси тіла, зневоднення та кетонурії. Тривале блювання може зумовлювати зміни рівнів печінкових ферментів, але за умов регідратації, вживання мікроелементів і застосування протиблювотних засобів ці зміни зазвичай нормалізуються. Якщо підвищення рівнів печінкових ферментів зберігається, слід виключити інші можливі його причини.

■ **Внутрішньопечінковий холестаза вагітних (ВХВ)**

ВХВ трапляється в 0,4-10% випадків вагітності. Його симптоми охоплюють генералізований свербіж, особливо виражений у ділянці долонь і підшов, без висипу, а також підвищення рівнів трансаміназ. У 80% випадків ВХВ розвивається після 30-го тижня гестації, хоча початок хвороби зазвичай припадає на другий або третій триместр. Діагноз встановлюється на підставі клінічних проявів і підтверджується вимірюванням постпрандіальної концентрації загальних жовчних кислот у сироватці крові: діагностичним є рівень >10 мкмоль/л.

Хоча ускладнення для матері зазвичай є легкими, ВХВ супроводжується значним ризиком несприятливих наслідків для плода (передчасних пологів, забруднення навколоплідних вод меконієм, асфіксії, затримання внутрішньоутробного розвитку). Виражене підвищення рівня жовчних кислот (>100 мкмоль/л) пов'язане з підвищеним ризиком післяпологового розвитку жовчнокам'яної хвороби, прогресивних уражень печінки, холангіту та навіть злоякісних новоутворень печінки.

Стандартним методом лікування є урсодезоксихолева кислота, яка є повністю безпечною під час

вагітності. Для моніторингу стану рекомендується щотижневе вимірювання постпрандіального рівня жовчних кислот у сироватці крові. Час розродження визначається залежно від рівня жовчних кислот (>10 , >40 , >100 мкмоль) і терміну вагітності на момент установлення діагнозу. Пологи можуть бути заплановані на ранній термін (37-39 тижнів) або передчасно (34-37 тижнів) залежно від тяжкості хвороби.

ГІПЕРТЕНЗИВНІ РОЗЛАДИ ВАГІТНОСТІ

■ **Прееклампсія/еклампсія/HELLP-синдром**

Прееклампсія – це стан, що характеризується вперше виниклою після 20-го тижня вагітності артеріальною гіпертензією, яка супроводжується ураженням кількох органів (нирковою, печінковою, неврологічною дисфункцією або порушенням зсідання крові / синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання). Еклампсію визначають як прееклампсію, ускладнену судомами. HELLP-синдром охоплює гемоліз, підвищення рівнів печінкових ферментів і тромбоцитопенію та є тяжким варіантом прееклампсії, який іноді може проявлятися без підвищення артеріального тиску. Пацієнтки можуть бути безсимптомними, але найчастіше скаржаться на жовтяницю, біль у животі, збільшення маси тіла, нудоту та блювання.

Лікування передбачає застосування антигіпертензивних препаратів і ретельний моніторинг показників зсідання крові, печінкових ферментів і протеїнурії. У тяжких випадках може знадобитися внутрішньовенне введення сульфату магнію для профілактики судом, кортикостероїдів – для дозрівання легень плода, а також планування розродження залежно від тяжкості стану. При легких і тяжких формах прееклампсії рекомендується розродження на 34-37-му тижні вагітності,

при еклампсії – негайне розродження. Для мінімізації ризику ускладнень під час пологів рівень тромбоцитів має перевищувати 100 тис./мкл.

Якщо в пацієнтки спостерігаються біль у животі, біль у плечі або гіпотензія, рекомендуються візуалізаційні обстеження абдомінальної ділянки, оскільки ці симптоми можуть свідчити про розрив аденоми печінки або печінкову кровотечу. Остаточним методом лікування є негайне розродження після стабілізації стану матері.

■ **Гостра жирова дистрофія печінки вагітних (ГЖДПВ)**

ГЖДПВ – це невідкладна патологія, що супроводжується значними показниками перинатальної та материнської смертності. На початкових стадіях захворювання може проявлятися неспецифічними симптомами, як-от нудота, блювання, біль у животі та втомлюваність. Проте ГЖДПВ здатна швидко прогресувати, спричиняючи множинні ускладнення, зокрема коагулопатію (52%), асцит (48%), гостру печінкову недостатність (47,3%), гостру ниркову недостатність (80%), енцефалопатію (18%), гепаторенальний синдром (4%), панкреатит (16%), поліорганну недостатність (2%), нецукровий діабет (іноді). Близько 60% пацієнток потребують інтенсивної терапії. Рівень материнської смертності становить 2-18%, перинатальної смертності – 7-11%.

Оскільки ГЖДПВ може швидко призводити до критичних станів, вирішальне значення має рання діагностика. Діагноз ґрунтується на клінічній картині та встановлюється за допомогою критеріїв Swansea. Ці критерії охоплюють блювання, біль у животі, полідипсію/поліурію, енцефалопатію, вміст білірубину >14 мкмоль/л, гіпоглікемію <4 ммоль/л,

уміст сечової кислоти >340 мкмоль/л, лейкоцитоз (>11×10⁶/л) / асцит / «яскраву» печінку під час ультразвукового дослідження, вміст аланін- або аспартатамінотрансферази >42 МО/л, вміст амонію >47 мкмоль/л, вміст креатиніну >150 мкмоль/л, коагулопатію (протромбіновий час >14 с або активований частковий тромбопластиновий час >34 с), мікроезикалярний стеатоз під час біопсії печінки. Для підтвердження діагнозу потрібна наявність щонайменше 6 відхилень, які неможливо пояснити іншими причинами.

Єдиним рекомендованим методом лікування залишається термінове розродження після стабілізації коагулопатії, гіпоглікемії та метаболічного ацидозу. Критичний період не обмежується пологам, тому зберігається потреба в ретельному моніторингу в умовах відділення інтенсивної терапії. У тяжких випадках може знадобитися трансплантація печінки.

ОСОБЛИВОСТІ ПОЛОГІВ І ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ

Керівні вказівки Американської та Європейської асоціацій з вивчення хвороб печінки однотайно підтримують вагінальні пологи при більшості патологій печінки. Однак рекомендації щодо грудного вигодовування відрізняються, особливо при ХВ. Американські фахівці не рекомендують грудне вигодовування через ризик порушення експресії гена АТР7В у тканинах молочної залози, що може спричинити дефіцит міді в немовляти. Європейські фахівці, навпаки, підтримують грудне вигодовування під час лікування, посиляючись на дослідження, котрі не виявили значних відмінностей у рівнях міді та цинку в грудному молоці пацієнток з ХВ порівняно зі здоровими матерями.

Література

Şajom Y.B., Gürbüz B., Balaban H.Y. Pregnancy & liver diseases. World Gastroenterology Organisation. 2025 Mar; 30 (1).



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, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

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

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