

- #weareUEG: сила єдності, що рухає гастроентерологію вперед
- Рекомендації Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з менеджменту синдрому циклічного блювання в дітей (2025)
- Гендерні та статеві відмінності у скринінгу, діагностиці й лікуванні колоректального раку



Abbott

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



ПРЕПАРАТ РОКУ  
в конкурсі "Панацея"\*\*\*



відновлює структуру та функції печінки<sup>2,5</sup>



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист<sup>4,7</sup>



усуває гепатогенну втому\*\* і покращує самопочуття<sup>2,4,6,7</sup>

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

**Оклад.** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізований містить 549 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг капіону адеметіоніну. **Фармакотерапевтична 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. Гепатичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або стримують гомостазію та/або гіпероміцетемією (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повторювалися при розвитку серотонінового синдрому у пацієнтів, яким застосовували адеметіонін на тлі прийому клопіраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), трициклічними антидепресантами (такими як клопіраміном), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміану у пацієнтів з прецедентною або циротичною стадією гіпераміанією, які застосовують таблетки адеметіоніну. Особливі застереження: 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 вживати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам з біполярними розладами. Появлялися про пацієнтів, у яких відбувся період від депресії до епізодів або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо суїцидальних або інших серйозних виснажень, 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 ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик набригати або спробувати самогубство. Адеметіонін впливає на імунізаційний 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 найменування методи визначення рівня гомостазу у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніном пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у хворих на хронічний захворювання 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 розпочинати 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): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (середню): 800-1600 мг/добу. Мінімальна початкова і підтримуюча доза повинна визначитися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням навики в об'єму дозу 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 Гентрал® слід вживати з бістери 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 внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно діалізувати у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з іншими розчинами або розчинниками, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтого через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури, необхідно утримуватися 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 Гентрал®. **Категорія варту.** За рецептом. **Товарна інформація.** Представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гентрал®, таблетки кишечносорбційні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гентрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація про виробника та фармацевтичних працівників, розповсюджувачів та сервісний, контактний та медичний контакти.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного зображення.

\*мається на увазі зникнення рівня білірубіну показників печінки та гепатогенної втоми, як одного з симптомів БТХ, у 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 Гентрал® 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 – аспартат/аспіриновий; 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, Surtip & 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 цупочка" і адеметіонін / Н. Б. Губергріц, П. Г. Фоміненко, О. А. Попілоба, Г. М. Лукашук, Н. В. Бенісева, А. Н. Кірилоба // *Современная гастроентерология*. - 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/BF03283896>. 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 Гентрал® (НПТРАЛ®).

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](http://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)  
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](http://www.doctorstar.com.ua)

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

Підписано до друку 17.11.2025 р.  
Загальний наклад 6 100 прим.

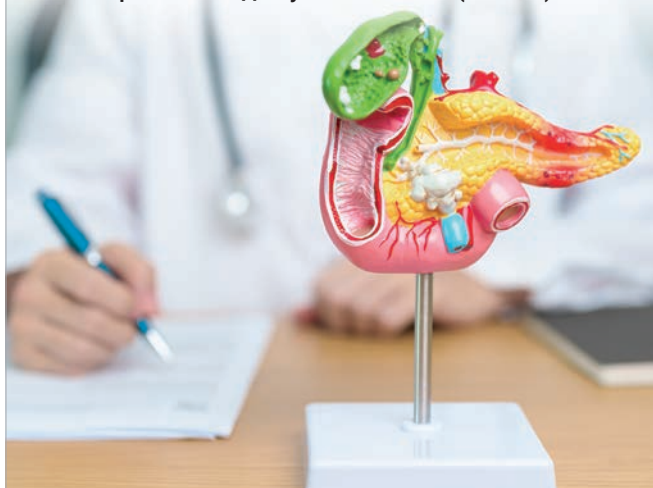
Виходить 4 рази на рік



# Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

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

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

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

<sup>1</sup>Jain D, Ratur R, Jain V, Bansal P, Singh R. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. Biomater. 2011 Jul-Sep;31(1):57-65.

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

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

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників.

UA-Mez-27-2025-V1\_press. Затв. 02.10.2025.

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

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



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

У номері:

КОНГРЕС

- 5 #weareUEG: сила єдності, що рухає гастроентерологію вперед

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 35 Роль екзокринної панкреатичної недостатності в етіології функціональної диспепсії, резистентної до стандартного лікування

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 16 Рекомендації Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з менеджменту синдрому циклічного блювання в дітей (2025)

ГЕПАТОЛОГІЯ

- 20 Ефективність і безпека трирічного застосування рифаксиміну в японських пацієнтів з печінковою енцефалопатією в умовах реальної клінічної практики: багатоцентрове ретроспективне дослідження

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 25 Хронічний панкреатит: один пацієнт – численні етіологічні чинники

GASTROREVIEW

- 10 Прогностичні шкали при цирозі печінки: від теорії до клінічної практики
- 28 Сучасні погляди на проблему поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки та саркопенії
- 39 Гендерні та статеві відмінності у скринінгу, діагностиці й лікуванні колоректального раку



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

## #WEAREUEG: СИЛА ЄДНОСТІ, ЩО РУХАЄ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЮ ВПЕРЕД

Світова гастроентерологічна спільнота цього-річ зібралася 4-7 жовтня в серці Європи, в Берліні (Німеччина) – місті, в якому неймовірно поєднуються минуле, сучасне та майбутнє. Приводом для зустрічі стала значна наукова подія – тиждень Об'єднаної європейської гастроентерології (**UEG Week 2025**). У залах конгрес-холу Messe Berlin усе нагадувало про спадкоємність і спільні цінності UEG. На екранах і стендах сяяв знайомий зелений логотип – стилізоване зображення шлунково-кишкового тракту, ніби символ живого руху знань і єдності всього організму. Проте головним акцентом цього року став новий девіз – **#weareUEG** («Ми є UEG»). Він лунав у кожному виступі, на кожній панелі, відлунював у розмовах між колегами – як нагадування, що наука має справжню силу лише тоді, коли вона об'єднує.

Традиційно роботу конференції відкрив **президент UEG, професор Matthias Löhr**. Він привітав учасників і підкреслив, що з кожним роком UEG Week стає дедалі масштабнішим та інклюзивнішим заходом. Саме цього року активність спільноти сягнула рекордних показників: до події долучилися

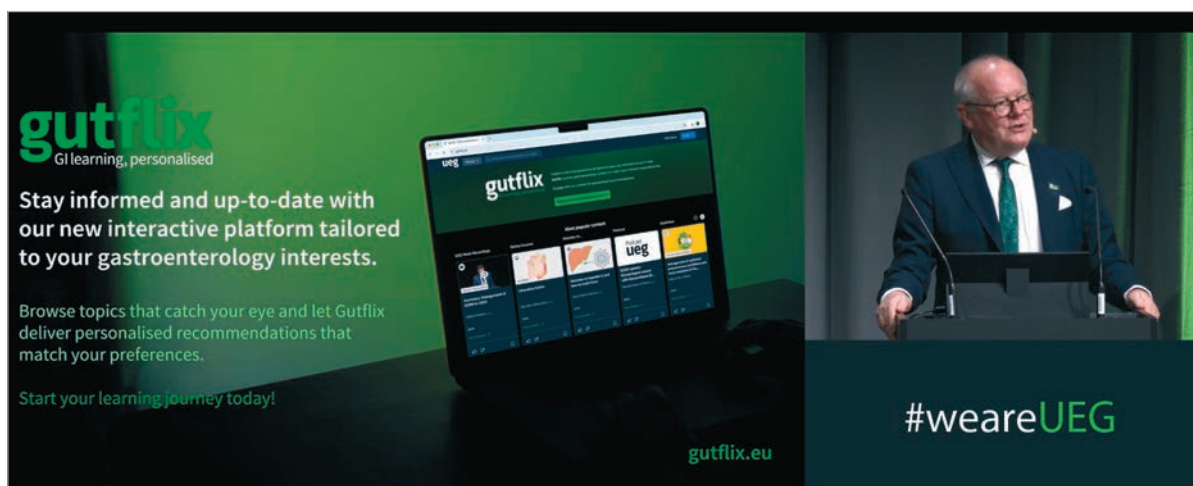
12 230 делегатів зі 115 країн світу, які прослухали 178 лекцій і взяли участь у 21 індустріальному симпозиумі. Крім того, 5289 осіб узяли участь у програмі післядипломного навчання, що підтверджує зростання інтересу до поглибленого навчання та професійного розвитку. «Це робить UEG Week 2025 дійсно світовою подією в гастроентерології», – підкреслив М. Löhr.

### КОМУНІКАЦІЯ ТА ДЕЗІНФОРМАЦІЯ

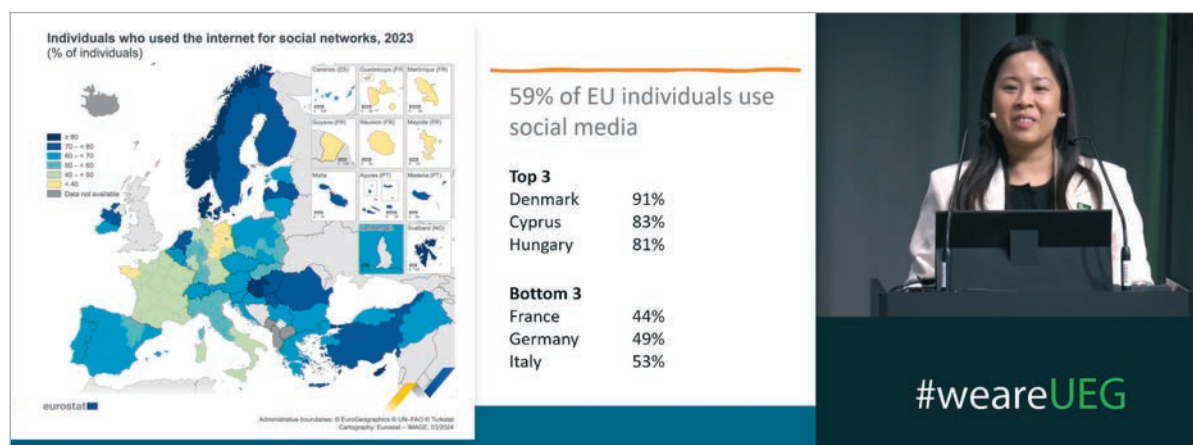
Особливу увагу делегати традиційно звертають на першу лекцію – почесний виступ, який зазвичай присвячений найсвіжішим і найвагомішим науковим відкриттям у галузі. Цього разу організатори вирішили здивувати делегатів. Тема першого виступу була геть несподіваною: **«Як боротися з фейковими новинами в медицині?»**. Цю лекцію представила **професорка Wendi LeBrett (США)**. Замість традиційного триумфу наукових новин слухачі отримали глибокий і критичний аналіз того, як міфи та недостовірна інформація впливають на пацієнтів і професійну спільноту. Доповідачка



Messe Berlin вітає делегатів UEG Week 2025



Президент UEG, професор М. Löhr вітає учасників UEG Week 2025 і закликає користуватися спеціалізованою навчальною онлайн-платформою gutflix



Вступна лекція на UEG Week 2025: професорка W. LeBrett (США) про боротьбу з фейковими новинами в медицині

констатувала сучасний тренд: пацієнти дедалі частіше отримують відомості про здоров'я через онлайн-платформи та соціальні мережі. Останні мають величезну аудиторію, і нерідко відео з недостовірними медичними порадами набирають мільйони переглядів: кількість переглядів таких відео може охоплювати аудиторію, порівнянну з населенням Данії. Лише 20% контенту про закрепи, запальні хвороби кишківника створено медичними фахівцями, а решта поширює недостовірну інформацію.

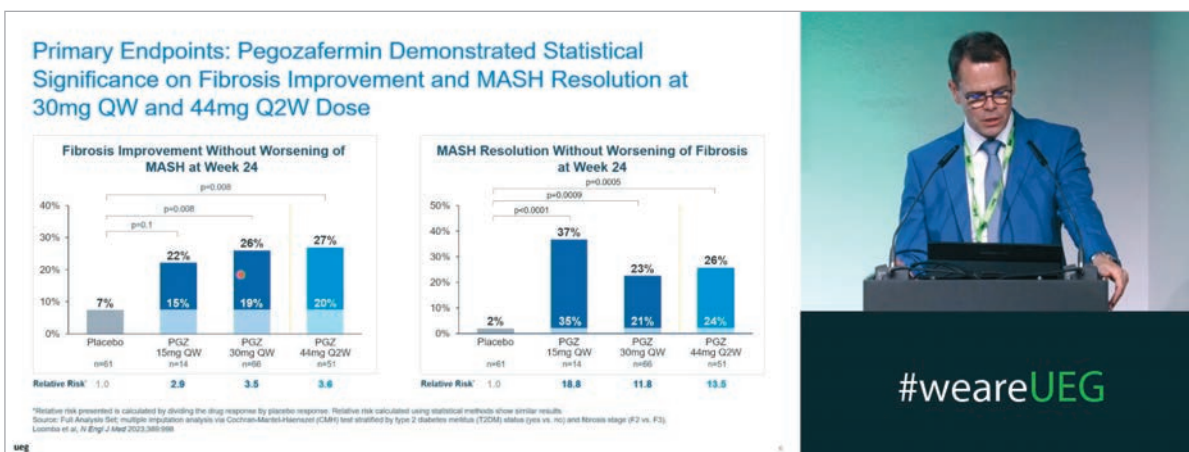
Доповідачка закликала колег ставати надійним джерелом інформації для громадськості, медичні організації – підтримувати наукову комунікацію, адаптуючи матеріали для онлайн-аудиторії та співпрацюючи з пацієнтськими організаціями.

## МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНА СТЕАТОТИЧНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ (МАСХП): НОВІ ДАНІ

Після пленарної частини конгрес буквально «розгорнувся» на повну силу – десятки залів, сотні

тем, тисячі учасників. Кожен міг знайти дискусію чи доповідь, найближчу до власних професійних інтересів. Серед численних наукових напрямів, представлених на цьогорічному конгресі, особливою увагою користувалися секції, присвячені МАСХП. Значну увагу на UEG Week 2025 привернула секція «Модифікація способу життя та терапія МАСХП», що зібрала рекордну кількість слухачів і стала однією з найдинамічніших. Відкрив її **професор Jörn Schattenberg (Німеччина)**, представивши результати рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) ENLIVEN, яке вперше показало, що експериментальний препарат пегозафермін не лише знижує активність метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ), а й сприяє регресу фіброзу печінки.

У РКД ENLIVEN (фаза IIb), проведеному за участю 222 пацієнтів з МАСГ і фіброзом F2-F3, через 24 тижні лікування констатовано регрес фіброзу печінки у 22-27% пацієнтів порівняно із 7% у групі плацебо ( $p < 0,05$ ). Зникнення ознак МАСГ відзначено майже в 37% пацієнтів. Препарат також покращував



### Професор J. Schattenberg (Німеччина) презентує результати РКД ENLIVEN: ефективність пегозаферміну при MACГ

неінвазивні маркери хвороби: знижував рівні транс-аміназ, жорсткість печінки та вміст жиру за даними MPT. На думку професора Schattenberg, пегозафермін є одним з найперспективніших кандидатів для схвалення як препарату для лікування MACГ.

Не менше зацікавлення викликала секція «**Нова ера в лікуванні MACГ: як цільові терапії змінюють правила гри**», присвячена препарату **ресметиром** – першому схваленому цільовому засобу для лікування MACГ. Ресметиром, селективний агоніст β-рецепторів тиреоїдних гормонів, активує β-оксидацию жирних кислот і знижує запалення та фіброз. У РКД MAESTRO-NASH (фаза III) через 52 тижні лікування гістологічне розрішення MACГ досягнуто у 26-30% пацієнтів порівняно з 9,7% у групі плацебо, а регрес фіброзу зафіксовано у 24-26% хворих. Ресметиром рекомендований Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA, 2024) і Європейським агентством з лікарських засобів (EMA, 2025) для лікування MACГ у хворих з фіброзом F2-F3. Перспективним вважається вивчення ефективності комбінованої терапії ресметиромом з агоністами глюкагоноподібного пептиду-1 (зокрема семаглутидом). Імовірно, саме така комбінація сформує нову парадигму персоналізованої терапії MACГ, де вибір лікування проводиться з урахуванням фенотипу пацієнта.

### САРКОПЕНІЯ: ЩО РОБИТИ КЛІНІЦИСТУ

Одним з найпомітніших тематичних напрямів UEG Week 2025 стало обговорення ускладнень хронічних захворювань печінки. На сесії «**Що нового в ускладненнях хронічних захворювань печінки 2025 року?**» експерти представили оновлені стратегії ведення пацієнтів з портальною гіпертензією, енцефалопатією та метаболічними порушеннями, приділивши особливу увагу профілактиці й ранній діагностиці супутніх станів.

Жваву дискусію викликала доповідь професорки **Francesca Ponziani (Італія) «Діагностика та лікування саркопенії при ураженнях печінки»**. Вона наголосила, що саркопенія (втрата м'язової маси та сили) виявляється майже в 40% пацієнтів із цирозом печінки й істотно погіршує прогноз, підвищуючи ризик енцефалопатії, інфекцій і смерті. Для клініцистів важливо не лише підтверджувати цей стан за допомогою тестів на силу хвату чи підведення з положення сидячи, а й оцінювати м'язову масу за допомогою MPT, КТ або біоімпедансу. У своїй лекції професорка Ponziani розмежувала поняття саркопенії та крихкості (frailty): якщо перше характеризує суто втрату м'язів, то друге охоплює ширше зниження функціонального резерву організму. Серед ключових чинників розвитку саркопенії вона назвала мальнутрицію, гормональні зрушення, гіподинамію та порушення мікробіоти кишківника. Доповідачка закликала проводити регулярний моніторинг саркопенії (зокрема з використанням Liver Frailty Index) і здійснювати триступеневу профілактику: первинна – освіта пацієнтів, збалансоване харчування, фізична активність; вторинна – корекція виявлених дефіцитів, ведення багатодисциплінарною командою; третинна – спеціалізована реабілітація в тяжких випадках. Серед практичних порад: уникати тривалого голодування, допускати пізні перекуси, розглядати гормональну підтримку тестостероном у чоловіків і антиміостатинову терапію, що наразі активно досліджується.

### РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВІДНИХ РКД

UEG Week 2025 традиційно став майданчиком для представлення найразючіших результатів РКД, здатних змінити підходи до ведення гастроентерологічної патології. Цьогоріч серед найобговорюваніших тем стали наступні дані. У межах двох



According to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), sarcopenia is a progressive and generalised skeletal muscle disorder defined by 3 criteria:



1. muscle strength

+



2. muscle quantity or quality

+



3. physical performance

doi: 10.1093/ageing/afy169



Професорка F. Ponziani (Італія) знаходить спосіб пожартувати навіть під час обговорення поняття саркопенії, ілюструючи його за допомогою фото Дональда Трампа

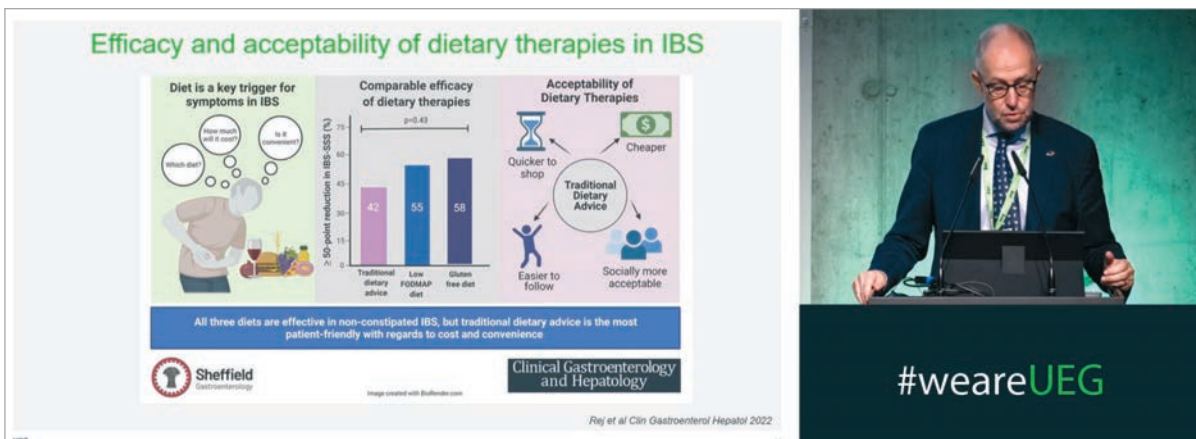
доповідей представлено результати РКД АВТЕСТ-1 і АВТЕСТ-2 (фаза III), які оцінювали ефективність нового перорального засобу obefazimod у пацієнтів з помірним/тяжким активним виразковим колітом, стійким до біологічної терапії чи інгібіторів Янускінази. Obezazimod – експериментальний препарат першого класу, що підсилює експресію мікроРНК-124, регулюючи запальну відповідь і відновлюючи мукозальний гомеостаз. У випробуваннях понад 1200 пацієнтів були рандомізовані до приймання 50, 25 мг або плацебо; клінічної ремісії досягли 20-24% пацієнтів із груп активного лікування

порівняно з 2-6% хворих з контрольної групи. Експерти зазначають, що obefazimod може стати перспективною опцією для пацієнтів, які вичерпали інші можливості лікування, та зручним засобом для ранніх етапів ведення виразкового коліту. Ще однією ключовою подією стало представлення результатів III фази РКД GLISTEN, у якому оцінювали ефективність нового перорального інгібітора транспортера жовчних кислот лінерксіблату в лікуванні холестатичного свербіж при первинному біліарному холангіті. Як повідомив **професор Andreas E. Kremer (Швейцарія)**, препарат швидко



Представники української делегації на UEG Week 2025





«Не протиставляйте дієту та фармакотерапію СПК», – закликає професор M. Simréén (Швеція)

й істотно зменшує інтенсивність свербіжів, покращує сон і має прийнятну переносимість. Через 24 тижні спостерігалось зниження інтенсивності свербіжів за шкалою WI-NRS (Worst Itch Numeric Rating Scale) на 2,86 бала порівняно з 2,15 бала в групі плацебо ( $p=0,001$ ), причому позитивну динаміку відзначали вже через 2 тижні. Поліпшення сну та зменшення частоти епізодів свербіжів відзначала понад половина пацієнтів, а кожен п'ятий повідомив про повне зникнення симптомів. На думку **професора Frank Tacke (Німеччина)**, це перший препарат, спрямований на контроль симптомів первинного біліарного холангіту, а не лише на досягнення біохімічної відповіді.

## ФУНКЦІОНАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ ТА ДІЄТА

Відомий дослідник нейрогастромоторики, **професор Magnus Simréén (Швеція)** представив доповідь «**Терапевтичний підхід до порушень взаємодії кишківник – мозок: ліки чи дієта?**», в якій наголосив на важливості функціонування осі кишківник – мозок. Хронічні або рецидивні функціональні розлади, які виникають при порушенні взаємодії центральної й ентеральної нервових систем, стають дедалі поширенішими. Найдослідженішим серед них є синдром подразненого кишківника (СПК), саме тому доповідач проаналізував місце дієтичних і фармакологічних підходів у терапії цієї патології. Більшість пацієнтів з СПК самі відзначають зв'язок симптомів з харчуванням, тому першим кроком у лікуванні є модифікація харчового раціону. У клінічних настановах Британського товариства гастроентерології й Американської гастроентерологічної асоціації саме дієтичні рекомендації стоять на початку алгоритму ведення пацієнта. На початковому етапі радять запроваджувати прості зміни: регулярно харчуватися невеликими

порціями, зменшити частку жирної їжі, відмовитися від уживання кофеїну, алкоголю та зосередитися на виявленні індивідуальних тригерів. Якщо ці заходи неефективні, то призначають спеціальні дієти. Найчастіше рекомендують дієту з мінімальним умістом FODMAP (ферментовані оліго-, ди-, моносахариди й поліолі), яка обмежує споживання ферментованих вуглеводів. Саме вона, за даними метааналізів, демонструє найвищу ефективність, але є дуже складною для дотримання та може несприятливо впливати на кишкову мікробіоту.

Доповідач навів результати останніх досліджень, проведених під його керівництвом. Вони довели, що дієта зі зниженим умістом крохмалю та сахарози має подібну до дієти FODMAP ефективність, але є простішою й соціально прийнятнішою. У великому порівняльному дослідженні ефективність обидвох дієтичних стратегій перевершила таку оптимізовану медикаментозну терапію, зокрема в зменшенні здуття та болю в животі. Ефект зберігався навіть через пів року після завершення активного втручання, що свідчить про його стійкість. На думку доповідача, не варто протиставляти дієту й медикаментозну терапію. Оптимальний підхід полягає в поєднанні дієтичних, фармакологічних і поведінкових стратегій, адаптованих до індивідуальних потреб пацієнта. «Мета не в тому, щоб пацієнт дотримувався жорстких обмежень, – наголосив професор M. Simréén. – Головне навчити його розуміти свій організм і знаходити баланс між харчуванням, лікуванням та якістю життя».

**UEG Week 2025** завершився, але його енергія продовжує надихати на нові ідеї, відкриття та співпрацю. Попереду UEG Week 2026 у Барселоні (Іспанія), котрий стане черговим підтвердженням того, що всі гастроентерологи у світі мають спільну мету та професійну пристрасть, і саме це втілює девіз **#weareUEG**.

# ПРОГНОСТИЧНІ ШКАЛИ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ: ВІД ТЕОРІЇ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Традиційна зустріч, яка щорічно об'єднує фахівців внутрішньої медицини з усієї України, – П'яті наукові читання пам'яті професора А.С. Свінціцького «Внутрішня медицина: наука та практика» – відбулася 15-17 жовтня.



Серед великої кількості доповідей, які пролунали під час конгресу, лікарів-практиків зацікавив виступ завідувачки кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), докторки медичних наук, професорки **Галини Анатоліївни Соловйової** на тему «Прогностичні шкали при цирозі печінки».

Перші описи змін, подібних до цирозу печінки (ЦП), трапляються ще в працях античних лікарів. За сучасним визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, цироз (від грец. *kirros* – жовтувато-бурий) є дифузним процесом, що характеризується фіброзом і супроводжується перебудовою нормальної структури печінки з утворенням вузлів регенерації. Макроскопічно печінка при ЦП зменшується в розмірах, стає щільною, з горбистою поверхнею; мікроскопічно спостерігають дифузний фіброз, порушення архітекτονіки часточок, формування «хибних часточок», дистрофію та некроз гепатоцитів, проліферацію дрібних жовчних проток. Такі морфологічні зміни стають основою для розвитку різноманітних ускладнень: портальної гіпертензії, асцити, печінкової енцефалопатії, гепаторенального синдрому, коагулопатій, гепатопульмонального синдрому. Саме на стадії декомпенсації перебіг ЦП стає життєзагрозливим, а оцінка прогнозу – клінічно значущою.

На початкових етапах розвитку медицини тяжкість ЦП оцінювалася переважно за клінічними проявами, що обмежувало точність прогнозу. З розвитком лабораторної діагностики оцінка тяжкості хвороби стала точнішою, однак залишалася частково суб'єктивною, оскільки значною мірою ґрунтувалася на клінічному досвіді. Поступово виникла потреба у створенні стандартизованих підходів, які давали б можливість об'єктивно оцінювати функціональний стан печінки,

прогнозувати перебіг хвороби та визначати тактику лікування. Так з'явилися перші прогностичні шкали, які згодом стали підґрунтям для створення нових систем оцінювання, що й сформували основу сучасної клінічної гепатології.

## ШКАЛИ ПРИ ЦП: ВІД ЧАЙЛДА – П'Ю ДО MELD

Протягом багатьох років основним інструментом для оцінювання тяжкості ЦП була шкала Чайлда – П'ю, запропонована ще в 1973 р. Вона ґрунтується на поєднанні клінічних і лабораторних показників (табл. 1). Утім, ця шкала має певну суб'єктивність, що обмежує її використання в порівнянні стану різних пацієнтів, особливо при відборі кандидатів на трансплантацію. Тому згодом було розроблено шкалу MELD, засновану виключно на лабораторних показниках: умісті креатиніну, білірубіну та міжнародному нормалізованому відношенні (MHB). Її оновлена версія, відома під назвою MELD-Na, додатково враховує вміст натрію в сироватці крові, що дає змогу підвищити точність прогнозу (табл. 1). Перевагами цієї моделі є її об'єктивність і можливість кількісно оцінити ризик летального наслідку протягом 3 місяців. Для зручності створено численні онлайн-калькулятори MELD і MELD-Na, які дають змогу швидко розрахувати бал за введеними лабораторними показниками.

Сьогодні використання шкал Чайлда – П'ю та MELD/MELD-Na офіційно рекомендовано низкою провідних професійних спільнот: Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (AASLD) та консенсусом Baveno VII. Водночас експерти наголошують, що зазначені шкали слід використовувати для різних цілей: Чайлда – П'ю – для клінічного оцінювання тяжкості ЦП, а MELD/MELD-Na – з метою об'єктивного прогнозування перебігу хвороби й визначення показань до трансплантації печінки.

**ТАБЛИЦЯ 1. Шкали Чайлда – П'ю й MELD: основні показники та значення**

| Шкала                            | Чайлда – П'ю                                                                                                                                                                                    | MELD/MELD-Na                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип показників                   | Клінічні та лабораторні                                                                                                                                                                         | Лабораторні                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Основні параметри                | Білірубін, альбумін, протромбіновий час (або МНВ), асцит, печінкова енцефалопатія                                                                                                               | Білірубін, креатинін, МНВ; у модифікації MELD-Na – додатково натрій сироватки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Оцінювання                       | Кожен параметр оцінюють в 1-3 бали; сумарно 5-15 балів                                                                                                                                          | Розраховують за допомогою онлайн-калькуляторів                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Класифікація/інтерпретація       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клас А (5-6 балів): компенсований ЦП</li> <li>• Клас В (7-9 балів): субкомпенсований ЦП</li> <li>• Клас С (10-15 балів): декомпенсований ЦП</li> </ul> | Вища оцінка відповідає гіршому прогнозу: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 9</math> – низький ризик (<math>\approx 1,9\%</math>)</li> <li>• 10-19 – помірний (<math>\approx 6,0\%</math>)</li> <li>• 20-29 – помірно високий (<math>\approx 19,6\%</math>)</li> <li>• 30-39 – високий (<math>\approx 52,6\%</math>)</li> <li>• <math>&gt; 40</math> – дуже високий (<math>\approx 71,3\%</math>)</li> </ul> |
| Переваги                         | Простота використання; придатна для клінічного оцінювання ступеня тяжкості ЦП                                                                                                                   | Об'єктивність; точність прогнозу; використовується для визначення показань до трансплантації                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Схвалена EASL, AASLD, Baveno VII | Для клінічного оцінювання тяжкості ЦП                                                                                                                                                           | Стандартизований інструмент прогнозування перебігу ЦП і визначення показань до трансплантації                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## ОЦІНЮВАННЯ ГОСТРОЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ЦП: ГРУПА ШКАЛ CLIF-C

Якщо шкали Чайлда – П'ю та MELD/MELD-Na застосовують переважно для оцінювання хронічного перебігу ЦП, то в разі гострої декомпенсації або розвитку синдрому гострої печінкової недостатності на тлі хронічної (ГПНХ) потрібні деталізованіші інструменти.

Синдром ГПНХ виникає у хворих із хронічними захворюваннями печінки та характеризується гострою декомпенсацією, що призводить до печінкової недостатності й поліорганної дисфункції. ГПНХ асоціюється з високим ризиком летальності протягом перших 28 днів – 3 місяців від початку загострення. На відміну від «традиційної» гострої декомпенсації, яка проявляється асцитом, енцефалопатією, жовтяницею та не має тяжких системних порушень,

ГПНХ супроводжується поліорганною недостатністю, яка визначає прогноз хвороби.

Саме це стало підставою для створення спеціалізованих шкал, які дають змогу не лише оцінити тяжкість стану, а й стратифікувати ризики, визначити доцільність і ймовірну ефективність трансплантації печінки. Із цією метою консорціум EASL-CLIF (Chronic Liver Failure) розробив низку спеціалізованих шкал CLIF-C (Chronic Liver Failure Consortium): *CLIF-C AD* (Acute Decompensation – гостра декомпенсація), *CLIF-C OF* (Organ Failure – органна недостатність), *CLIF-SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment; шкала динамічного оцінювання органної недостатності, адаптована для пацієнтів із ЦП) і *CLIF-C ACLF* (Acute-on-Chronic Liver Failure – ГПНХ). Ці шкали допомагають оцінити ступінь органної дисфункції, визначити прогноз виживаності й оптимізувати тактику лікування у хворих з тяжкими формами ЦП (табл. 2).

**ТАБЛИЦЯ 2. Порівняльна характеристика шкал CLIF-C**

| Шкала                 | CLIF-C OF                                                                                                      | CLIF-SOFA                                                                   | CLIF-C ACLF                                                                   |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Мета                  | Визначення органної недостатності різних систем, оцінювання ступеня її вираженості                             | Оцінювання тяжкості поліорганної недостатності в динаміці спостереження     | Прогнозування короткострокової (28-90 днів) смертності при ГПНХ               |
| Оцінюється стан       | Печінка, нирки, мозок, система коагуляції, кровообіг, дихання                                                  | Ті самі шість систем органів, але з більшою деталізацією                    | Базується на CLIF-C OF + враховує додаткові клініко-лабораторні фактори       |
| Основні показники     | Білірубін, креатинін, МНВ, середній артеріальний тиск, $PaO_2/FiO_2$ або $SpO_2/FiO_2$ , ступінь енцефалопатії | Ті самі показники, але з уточненими пороговими значеннями                   | Білірубін, креатинін, МНВ, натрій, лейкоцити, вік, кількість уражених органів |
| Спосіб розрахування   | Доступні спеціальні калькулятори на різних онлайн-платформах                                                   |                                                                             |                                                                               |
| Клінічне застосування | Початкове оцінювання органної дисфункції у хворих на ЦП                                                        | Моніторинг перебігу гострої декомпенсації, динамічний контроль у стаціонарі | Прийняття рішень щодо інтенсивної терапії або трансплантації печінки          |

Примітки:  $PaO_2/FiO_2$  – співвідношення парціального тиску кисню в артеріальній крові ( $PaO_2$ ) до фракції кисню у вдихуваному повітрі ( $FiO_2$ );  $SpO_2/FiO_2$  – співвідношення сатурації периферичної крові киснем ( $SpO_2$ ) до фракції кисню у вдихуваному повітрі ( $FiO_2$ ).



Першим етапом у сучасному алгоритмі ведення хворих на ЦП з гострою декомпенсацією є оцінювання за шкалою CLIF-C OF (рис. 1). Ця шкала визначає функціональний стан шести ключових органів і систем організму: печінки, нирок, мозку, системи коагуляції, кровообігу та легень. Для кожного органа визначають три рівні порушення функціонування: від помірної дисфункції до тяжкої недостатності; беруть до уваги також потребу в підтримувальній терапії (вазопресори, діаліз, вентиляція). Сумарна оцінка за шкалою CLIF-C OF дає змогу підтвердити наявність або відсутність ГПНХ.

За умови підтвердження ГПНХ оцінюють стан пацієнта за шкалою CLIF-C ACLF, яка допомагає визначити ступінь тяжкості та прогноз виживаності. Якщо ГПНХ немає, то стан оцінюють за іншою шкалою – CLIF-C AD, яка відображає ризик декомпенсації (низький, середній і високий) (рис. 1). Ці моделі дають змогу кількісно оцінити ступінь органної дисфункції, визначити прогноз виживаності й оптимізувати тактику лікування у хворих з тяжкими формами ЦП.

Так у гепатології розпочалася епоха широкого застосування прогностичних шкал. Нині шкали Чайлда – П'ю, MELD/MELD-Na та група шкал CLIF-C становлять основу сучасної стратифікації ризику у хворих на ЦП. Якщо шкали Чайлда – П'ю й MELD відображають ступінь хронічного ураження та прогноз довгострокової виживаності, то шкали CLIF-C дають змогу оцінити тяжкість гострої декомпенсації та прогнозувати короткострокові наслідки при ГПНХ.

### ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ПРОГНОСТИЧНИХ ШКАЛ: КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД

Для ілюстрації використання прогностичних шкал професорка Г.А. Соловйова навела клінічний приклад пацієнтки К. віком 44 роки, яка в липні 2021 р. звернулася до стаціонару зі скаргами на пожовтіння шкіри, періодичну нудоту та блювання. Пацієнтка вважала себе хворою з 2016 р., коли почали з'являтися

епізоди нудоти після вживання алкоголю (щоденно вона вживала до 50 мл міцних напоїв, із 2019 р. споживання алкоголю зросло до 300 мл на добу). В анамнезі життя – без значущих особливостей.

При госпіталізації стан пацієнтки оцінювався як середньої тяжкості. Температура тіла становила 36,8 °С. Шкіра бліда, склери іктеричні. Живіт збільшений у розмірах через незначне скупчення рідини в черевній порожнині. Печінка виступала на 2,5 см з-під реберної дуги, при пальпації – м'якої консистенції, неболюча. Сечовипускання вільне, безболісне. Дихання ритмічне, SpO<sub>2</sub> – 97%. Інших патологічних змін під час об'єктивного огляду не виявлено.

При лабораторному обстеженні встановлено численні зміни. Відзначили ознаки гіпохромної нормоцитарної анемії (гемоглобін – 80 г/л, гематокрит – 22,4%, еритроцити –  $4,78 \times 10^{12}/л$ ) зі зниженням умісту фолієвої кислоти (2,2 нг/мл; норма – 3-17 нг/мл) і незмінним рівнем вітаміну B<sub>12</sub> (497 пг/мл). Гематолог діагностував вторинну анемію хронічного захворювання змішаного генезу (печінкова та фолієводефіцитна). Спостерігали явища цитолітичного синдрому (АСТ – 68,1 Од/л, АЛТ – 21,0 Од/л; співвідношення АСТ/АЛТ >3, що підтверджує алкогольне ураження печінки) та внутрішньопечінкового холестазу – ВПХ (γ-глутамілтранспептидаза (ГГТП) – 840 Од/л (норма – до 71 Од/л), загальний білірубін – 135,9 мкмоль/л, прямий – 93,7 мкмоль/л, лужна фосфатаза – в нормі). Одночасно простежувалися ознаки гепатоцелюлярної недостатності через гіпоальбумінемію (28,0 г/л), гіпопротеїнемію (61 г/л), гіпергаммаглобулінемію (23%; норма – 13-19%). Порушення білоксинтетичної функції поєднувалося з коагулопатією: протромбінний час – 17,7 с (норма – 10,1-14,6 с), протромбіновий індекс – 67,4%, МНВ – 1,66. Рівень аміаку в крові становив 477 мкмоль/л (норма <60 мкмоль/л), що свідчило про порушення детоксикаційної функції печінки та розвиток печінкової енцефалопатії 1-го ступеня. Показники системного запалення також були змінені: підвищені С-реактивний білок – СРБ (19,9 мг/л; норма <5), прокальцитонін (1,33 нг/мл;

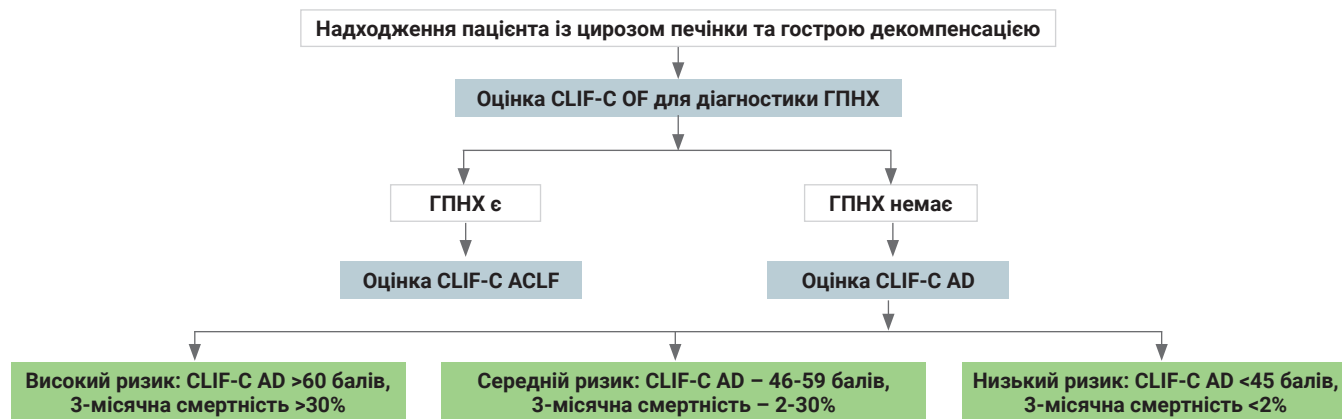


Рис. 1. Алгоритм послідовного застосування шкал CLIF-C у хворих на ЦП

норма <0,5) за відсутності ознак бактеріємії (отримано негативні результати посівів крові та сечі). Зростання феритину (1091 нг/мл) і заліза (24,9 мкмоль/л) відображало опосередковану цитокином реакцію запалення або вторинне перевантаження залізом. Констатували порушення водно-електролітного балансу внаслідок гіпонатріємії (118,9 ммоль/л), гіпохлоремії (92,9 ммоль/л) за збереженого рівня калію (4,07 ммоль/л); гіпоосмолярний синдром виник на тлі збереженої функції нирок: креатинін – 64,9 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації – 99,5 мл/хв. Виявлено значущі атерогенні зміни ліпідного обміну: загальний холестерин – 4,44 ммоль/л, ліпопротеїни низької щільності – 3,16 ммоль/л, ліпопротеїни високої щільності – 0,3 ммоль/л, тригліцериди – 2,73 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 7,0.

Імунологічне та вірусологічне обстеження дало змогу виключити вірусну й автоімунну етіологію ураження печінки: не виявлені HBsAg, сумарні антитіла до HCV, антимітохондріальні, антинуклеарні, антимікросомальні антитіла. Виключена ймовірна трансформація в гепатоцелюлярну карциному (α-фетопротейн, раково-ембріональний антиген – у межах норми). Дослідження асцитичної рідини підтвердило неускладнений асцит портального генезу: отримано 30 мл прозорої серозної рідини з низьким умістом білка (14,8 г/л), нормальним співвідношенням альбуміну до глобуліну (0,96), відсутністю бактеріального росту; цитологічно визначено поодинокі лімфоїдні клітини з дистрофічними змінами.

Отримані клініко-лабораторні результати дали можливість оцінити стан пацієнтки за допомогою міжнародно визнаних прогностичних шкал. За шкалою Чайлда – П'ю стан хворої відповідав класу C, що свідчило про тяжке ураження печінки. Показник MELD становив 28 балів і вказував на високий ризик 3-місячної летальності, а значення індексу Maddrey Discriminant Function – mDF (34 бали) підтверджувало тяжкий перебіг алкогольного гепатиту. Додаткове оцінювання за шкалою CLIF-C ACLF (39 балів) відображало ймовірність смерті на рівні близько 10% протягом 1 місяця та 32% протягом року, що підкреслювало потребу в інтенсивній терапії й динамічному моніторингу стану пацієнтки.

Сформульовано такий діагноз: гострий алкогольний гепатит; індекс mDF – 34; алкогольний ЦП, клас C за Чайлдом – П'ю, MELD – 28; портальна гіпертензія; асцит; спленомегалія; печінкова енцефалопатія, тип C, клас 1, рецидивна, спровокована (алкоголем), гіпонатріємія. CLIF-C ACLF – 39.

Тактика лікування формувалася відповідно до положень міжнародних настанов EASL (2018) і Baveno VII (2022). Окрім відмови від алкоголю та дотримання дієти призначили метилпреднізолон (32 мг на добу) з огляду на тяжкий перебіг алкогольного

гепатиту для зниження запальної активності, обмеження цитокинового каскаду та покращення короткострокової виживаності. Базисну терапію доповнили цефтріаксон як антибактеріальна терапія, спіронолактон і фуросемід для контролю асциту, β-блокатор для профілактики варикозних кровотеч, лактулоза (Дуфалак®) і рифаксимін для запобігання прогресуванню енцефалопатії. Відновлення білоксинтетичної функції печінки та зменшення ендогенної інтоксикації проводили, відповідно, за допомогою інфузій альбуміну (20% розчин, по 200 мл внутрішньовенно курсом 5 днів) і S-адеметіоніну – SAME (Гептрал®) у дозі 500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно протягом 2 тижнів. Додатково проводилися корекція дефіциту фолієвої кислоти (5 мг на добу), вітаміну D, підтримка нутритивного статусу та регулярний моніторинг лабораторних показників, динаміки прогностичних шкал.

## ЗАСТОСУВАННЯ SAME ПРИ ЦП

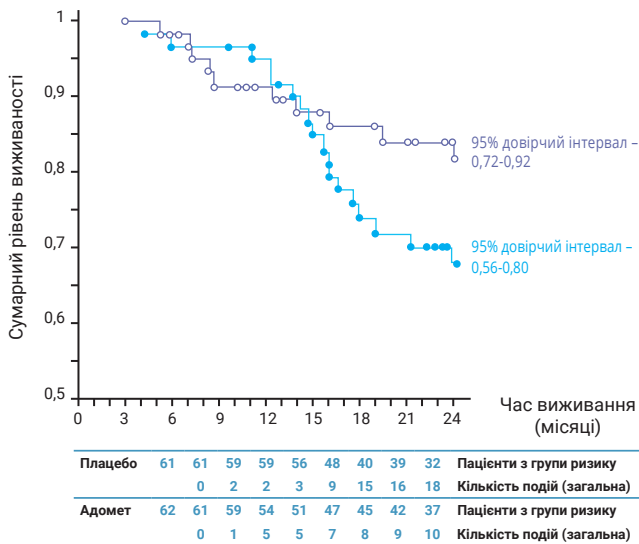
Важливою складовою лікування пацієнтки стала метаболічна підтримка функції печінки, спрямована на зменшення цитолітичного синдрому та ВПХ, корекцію оксидативного стресу й поліпшення енергетичного обміну в гепатоцитах. Із цією метою використовували препарат адеметіоніну (SAME).

SAME є природним коферментом, який необхідний для реакцій метилювання, синтезу фосфоліпідів, глутатіону, цистеїну й таурину. Його рівень у гепатоцитах знижується при хронічних ураженнях печінки будь-якої етіології, особливо при алкогольному та неалкогольному стеатогепатиті. Дефіцит адеметіоніну призводить до порушення синтезу фосфоліпідів клітинних мембран, накопичення токсичних жовчних кислот і зниження антиоксидантного потенціалу.

Механізм дії цієї активної речовини багатоконпонентний. Доведено, що на рівні гепатоцитів SAME сприяє синтезу фосфатидилхоліну, відновленню мембран гепатоцитів, зниженню активності цитолітичних ферментів (АЛТ, АСТ), ВПХ. На метаболічному рівні SAME посилює синтез глутатіону, який забезпечує нейтралізацію вільних радикалів і детоксикацію ксенобіотиків. На нейрогуморальному рівні SAME стимулює утворення серотоніну, дофаміну й інших нейромедіаторів, що сприяє зниженню проявів гепатогенної втоми (як одного із симптомів ВПХ) та енцефалопатії.

Клінічні ефекти SAME підтверджено низкою досліджень. У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), виконаному під керівництвом Jose Mato, аналізували ефективність препарату при алкогольному ЦП. У випробуванні взяли участь 123 хворих (за шкалою Чайлда – П'ю клас А – 75 осіб, клас В – 40, клас С – 8), яких рандомізували для перорального

приймання Гептрал® (1200 мг на добу) чи плацебо протягом 2 років. Первинною кінцевою точкою була летальність або потреба в трансплантації печінки. Зареєстровано тенденцію до зниження смертності та потреби в трансплантації в групі SAME порівняно з плацебо (16 проти 30% відповідно;  $p=0,077$ ). Після вилучення хворих з тяжким цирозом (клас C за Чайлдом – П'ю) міжгрупова різниця стала статистично достовірною: 12 проти 29% відповідно ( $p=0,025$ ). Кумулятивна 2-річна виживаність також була вищою в групі Гептрал® ( $p<0,046$ ), що свідчить про здатність препарату покращувати прогноз і відстрочувати необхідність трансплантації у хворих на алкогольний ЦП (рис. 2).



**Рис. 2. Кумулятивна виживаність пацієнтів з алкогольним ЦП (n=123) на тлі терапії SAME (n=62) або плацебо (n=61). Міжгрупова різниця статистично недостовірна ( $p=0,14$ ). Виживаність визначали як час до смерті або трансплантації печінки**

В іншому РКД, проведеному під началом G. Choudhuri, хворим на алкогольну хворобу печінки з ВПХ (n=250) призначали SAME (800-1600 мг на добу).

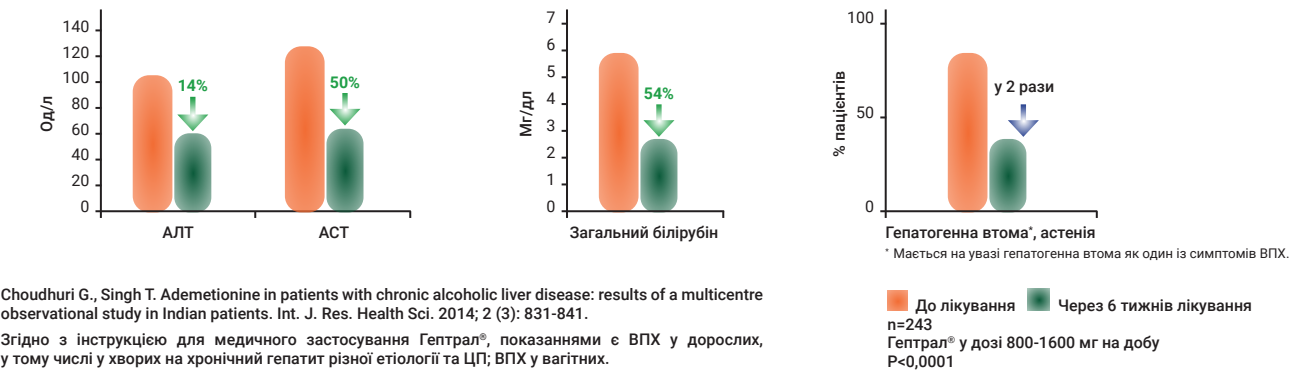
Терапія SAME достовірно зменшувала інтенсивність цитолізу й холестазу (рис. 3), а також скорочувала тривалість госпіталізації в 4 рази та зменшувала тривалість тимчасової непрацездатності в 1,6 раза порівняно з контролем.

Важливим компонентом гепатопротекторної дії Гептрал® є підвищення рівня ендogenous глутатіону в печінці. У пацієнтів з алкогольним ураженням печінки середній рівень глутатіону за приймання плацебо становив  $2,2\pm0,2$  мкмоль/г, тоді як на тлі терапії SAME він зріс до  $3,2\pm0,1$  мкмоль/г. Аналогічну тенденцію спостерігали при неалкогольній хворобі печінки: введення SAME сприяло зростанню рівня глутатіону (з  $2,5\pm0,2$  до  $3,3\pm0,2$  мкмоль/г) і його наближенню до показників здорових осіб ( $4,0\pm0,8$  мкмоль/г). Результати цього РКД підтверджують, що SAME чинить комплексну дію: покращує структурну та функціональну цілісність гепатоцитів, нормалізує процеси метилування, відновлює антиоксидантну систему організму, знижує вираженість цитолізу й холестазу, потенційно покращує виживаність хворих на ЦП.

КЛІНІЧНА ДИНАМІКА  
ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

Проведене лікування сприяло поетапній стабілізації стану пацієнтки. На момент виписки спостерігали позитивну клінічну динаміку: зменшилися жовтяниця й асцит, покращився апетит, нормалізувалося загальне самопочуття. Водночас зберігалися ознаки залишкової системної запальної реакції: рівень СРБ залишався високим (16,5 мг/л), як і ШОЕ (77 мм/год), прокальцитонін (0,49 нг/мл). Вираженість цитолізу та холестазу зменшилася, але деякі показники перевищували нормативні значення (АСТ – 130,1 Од/л, АЛТ – 106,2 Од/л, ГГТП – 690 Од/л, загальний білірубін – 129,9 мкмоль/л, прямий білірубін – 86,3 мкмоль/л). Покращилися показники білкового (альбумін – 42,5 г/л) і електролітного (натрій – 142,1 ммоль/л, хлор – 105,8 ммоль/л) обмінів. Подальше 2-місячне амбулаторне комбіноване лікування

Адеметіонін достовірно знижував клініко-лабораторні ознаки холестазу



**Рис. 3. Вплив SAME на біохімічні маркери цитолізу та холестазу**

Choudhuri G., Singh T. Ademetionine in patients with chronic alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in Indian patients. Int. J. Res. Health Sci. 2014; 2 (3): 831-841.  
Згідно з інструкцією для медичного застосування Гептрал®, показаннями є ВПХ у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та ЦП; ВПХ у вагітних.



## Динаміка стану пацієнтки на тлі лікування



Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, показання – ВПХ у дорослих.

Власні дані авторки.

Рис. 4. Динаміка стану пацієнтки на тлі стаціонарного й амбулаторного лікування

із застосуванням SAME (рис. 4) забезпечило стійке покращення лабораторних і клінічних показників. У вересні 2021 р. стан пацієнтки оцінювався вже як стабільний: значно покращилися рівні трансаміназ, ГГТП, білірубину, СРБ, ШОЕ. Такий перебіг відображає ефективність поетапного ведення пацієнтки з гострою декомпенсацією алкогольного ЦП і підтверджує клінічну доцільність застосування SAME (Гептрал®) у складі комплексної терапії.

## ВИСНОВКИ

Сучасна гепатологія ґрунтується на використанні стандартизованих кількісних підходів до оцінювання

стану хворих на ЦП. Шкали Чайлда – П'ю, MELD/ MELD-Na та група шкал CLIF-C дають змогу комплексно оцінити як хронічний перебіг ЦП, так і гостру декомпенсацію, включно з ГПНХ. Їх застосування має важливе клінічне значення, оскільки допомагає об'єктивно визначати ступінь тяжкості ураження печінки, прогнозувати перебіг хвороби, своєчасно виявляти розвиток поліорганної недостатності й оптимізувати тактику лікування. Включення SAME (Гептрал®) у схему тривалого комплексного лікування алкогольного ЦП сприяє покращенню загального стану, нормалізації біохімічних показників, зменшенню проявів холестазу та гепатогенної втоми при ВПХ.

# РЕКОМЕНДАЦІЇ ПІВНІЧНОАМЕРИКАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ, ГЕПАТОЛОГІЇ ТА ХАРЧУВАННЯ З МЕНЕДЖМЕНТУ СИНДРОМУ ЦИКЛІЧНОГО БЛЮВАННЯ В ДІТЕЙ (2025)

*Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька*

Синдром циклічного блювання (СЦБ) – це інвалідизувальний розлад, який має істотний вплив на якість життя та спричиняє значне навантаження на систему охорону здоров'я. Рекомендації Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) з лікування СЦБ у дітей 2025 року мають замінити експертний консенсусний документ 2008 року та ґрунтуються на оновлених систематичних оглядах доказів, зібраних і оцінених групою багатодисциплінарних експертів відповідно до системи класифікації, оцінювання, розроблення й експертизи рекомендацій GRADE.

## **СЦБ: ВІД ДИТИНСТВА ДО ДОРОСЛОГО ВІКУ**

СЦБ – це розлад, що поширений у 1,9-2,3% дітей, відомий через унікальну інтенсивність нападів блювання та надмірний вплив на якість життя. СЦБ характеризується рецидивними стереотипними нападами виснажливої нудоти та блювання, котрі тривають від кількох годин до тижня. Напади супроводжують дегідратація й інтоксикація, гемодинамічні порушення, гіпоглікемія тощо. СЦБ досягає піку серед дітей шкільного віку та часто переростає в мігрень у підлітків. У великій підгрупі пацієнтів розвиваються хронічні симптоми вегетативної дисфункції в підлітковому віці, що зумовлює плутанину в діагностиці та лікуванні. У 56% дітей СЦБ зникає протягом 29 місяців (діапазон – від 6 місяців до 7 років), тоді як у решті зберігається в дорослому віці.

Якість життя значно погіршується через тяжкість нападів і супутню тривожність, що призводить до тривалої відсутності в школі.

Прогалини щодо патофізіології та брак алгоритмів лікування, заснованих на доказах, зумовлюють невідповідність і низький консенсус серед лікарів-практиків щодо лікування дитячого СЦБ. Терапія зазвичай є емпіричною та/або спрямованою на поширені супутні хвороби, зі значним акцентом на фармакологічних утручаннях.

Нові дані підтверджують необхідність вирішення супутніх захворювань за допомогою біопсихосоціального підходу та нефармакологічних лікувальних утручвань.

Експерти NASPGHAN пріоритезували основні питання, котрі турбують медичних працівників і пацієнтів, що дало змогу сформулювати рекомендації стосовно екстрених і профілактичних утручвань з використанням нефармакологічних і фармакологічних підходів.

Графічне резюме рекомендацій представлено на рисунку 1.

При формулюванні рекомендацій група розробників оцінила такі результати втручання як найважливіші: зменшення частоти, тривалості та/або тяжкості епізодів СЦБ, зменшення кількості візитів до відділення невідкладної допомоги та госпіталізацій, покращення якості життя пацієнтів, а також уникнення побічних ефектів лікування.

Рекомендації охоплюють використання препаратів поза показаннями, що залишається важливою проблемою громадського здоров'я в дітей. Натомість у заяві Американської академії педіатрії наголошується, щоб використання ліків базувалося на обґрунтованих наукових доказах, експертних медичних рішеннях або опублікованій літературі, коли це можливо. Жоден зі включених препаратів чи методів терапії наразі не маркований Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) спеціально для використання в дітей із СЦБ. Однак як нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), так і триптани схвалені FDA для лікування дитячої мігрені, тоді як ентеральне та внутрішньовенне введення антагоніста рецептора нейрокініну-1 (NK-1) схвалене FDA для дітей з нудотою та блюванням, що спричинені хіміотерапією.



Рис. 1. Оновлені практичні рекомендації щодо лікування СЦБ у дітей

## ЕКСТРЕНІ ВТРУЧАННЯ

**Рекомендація 1.** Експертна група пропонує використовувати нефармакологічні методи лікування (нейромодуляцію, акупунктуру, поведінкові втручання) для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків, які віддають перевагу нефармакологічним підходам та/або відчувають побічні ефекти фармакологічних препаратів (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

**Рекомендація 2.** Експертна група рекомендує використовувати протимігренозні засоби (наприклад, НПЗЗ, триптани) для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків з особистим або сімейним анамнезом мігрені (сильна рекомендація, помірна впевненість у доказах).

Експертна група наголосила на тісному перетині СЦБ та мігрені, а також на тому, що дані з літератури про дитячу мігрень переконливо підтверджують використання НПЗЗ та триптанів як екстрених засобів за перших симптомів.

**Рекомендація 3.** Експертна група пропонує використовувати антагоніст рецепторів NK-1 (апрепітант) для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

Гостре лікування антагоністом рецепторів NK-1 треба продовжувати протягом 3 днів поспіль. Експерти визначили: бажані ефекти підкріплюються позитивним клінічним досвідом, що потенційно пом'якшує деякі докази низької якості. Однак сильну рекомендацію не можна було підтримати через дуже низьку достовірність доказів, а також аспекти вартості та доцільності.

**Рекомендація 4.** Експертна група пропонує використовувати антагоністи рецепторів 5-HT<sub>3</sub>

(ондансетрон) для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

**Рекомендація 5.** Експертна група пропонує раннє звернення до лікаря та негайне внутрішньовенне введення рідин для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків, які не реагують на амбулаторну екстрену терапію (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах).

**Рекомендація 6.** Експертна група пропонує регідrataцію внутрішньовенною рідиною для лікування гострих епізодів СЦБ з огляду на вік пацієнта, тяжкість симптомів і ступінь зневоднення (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах).

Раннє звернення до лікаря та негайне внутрішньовенне введення рідин для переривання епізоду СЦБ є необхідним, коли амбулаторна терапія не дала результатів. Лікар, який оцінює стан пацієнта, має призначати внутрішньовенні рідини дитині з СЦБ так само, як й іншим дітям з гострим блюванням, з метою регідrataції та полегшення електrolітичних порушень і кетозу.

**Рекомендація 7.** Експертна група пропонує використовувати внутрішньовенний антагоніст рецепторів NK-1 (наприклад, фосапрепітант) для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків, які не реагують на амбулаторну екстрену терапію (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах).

**Рекомендація 8.** Експертна група пропонує використовувати внутрішньовенний антагоніст рецепторів 5-HT<sub>3</sub> (наприклад, ондансетрон) для лікування гострих епізодів СЦБ у дітей і підлітків, які не реагують на амбулаторну медикаментозну терапію (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах).



## ПРОФІЛАКТИЧНІ ВТРУЧАННЯ

**Рекомендація 9.** Експертна група пропонує уникати тригерів (дотримуватися правильного режиму сну) для запобігання епізодам СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах).

Хоча уникнення інших потенційних тригерів (наприклад, голодування, зневоднення, перенапруження та вживання певних продуктів) вважалося потенційно релевантним для окремих пацієнтів, не було суттєвих наукових доказів, які посилювали б зазначену рекомендацію.

**Рекомендація 10.** Експертна група пропонує використовувати певні добавки (наприклад, коензим  $Q_{10}$ , рибофлавін, магній) для запобігання епізодам СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, низька чи помірна впевненість у доказах).

Коензим  $Q_{10}$ : експертна група підкреслює важливість спільного прийняття рішень і врахування економічної ефективності щодо призначення коензиму  $Q_{10}$ . Імовірна незначна шкода, невеликі бажані переваги, помірні витрати та змінна біодоступність потребують проведення обмеженого в часі дослідження (наприклад, 3-6 місяців) й оцінювання відповіді (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

Рибофлавін: експерти пропонують використовувати рибофлавін у високих дозах двічі на день на підставі досліджень дитячої мігрені (умовна рекомендація, помірна впевненість у доказах ефектів).

Магній: експерти застерігають, що певні форми магнію (наприклад, оксид магнію та цитрат магнію) частіше спричиняють рідкі випорожнення порівняно з гліцинатом магнію (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

L-карнітин: експертна група не знайшла доказів ефективності L-карнітину, крім використання в комбінації з коензимом  $Q_{10}$ , і застерегла від застосування через побоювання щодо атеросклерозу у тварин.

**Рекомендація 11.** Експертна група пропонує використовувати нефармакологічні методи лікування для запобігання епізодам СЦБ та лікування супутніх захворювань у дітей і підлітків із СЦБ (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

Рекомендація передбачає застосування різних психологічних методів лікування, корекцію способу життя та втручання щодо дотримання режиму лікування.

**Рекомендація 12.** Експертна група пропонує використовувати  $\beta$ -блокатори (наприклад, пропранолол) для запобігання епізодам СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, низька впевненість у доказах ефектів).

Зазначається, що пропранолол широко використовується в пацієнтів різних вікових груп,

включно з немовлятами. Експертна група застерегла від використання пропранололу в пацієнтів з реактивним захворюванням дихальних шляхів.

**Рекомендація 13.** Експертна група пропонує використовувати антагоністи рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> (наприклад, ципрогептадин) для запобігання епізодам СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

При цьому експерти застерігають щодо побічних ефектів антагоністів рецепторів 5-гідрокситриптаміну-2A (5-HT<sub>2A</sub>), як-от сонливість і збільшення ваги.

**Рекомендація 14.** Експертна група пропонує використовувати антагоністи рецепторів NK-1 (наприклад, апрепітант) для профілактики епізодів СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

**Рекомендація 15.** Експертна група пропонує використовувати трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін) для профілактики епізодів СЦБ у дітей і підлітків (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

Експертна група пропонує резервувати цей препарат для тих, хто має тяжкий СЦБ із частими епізодами та не реагує на терапію зі сприятливішими профілями побічних ефектів.

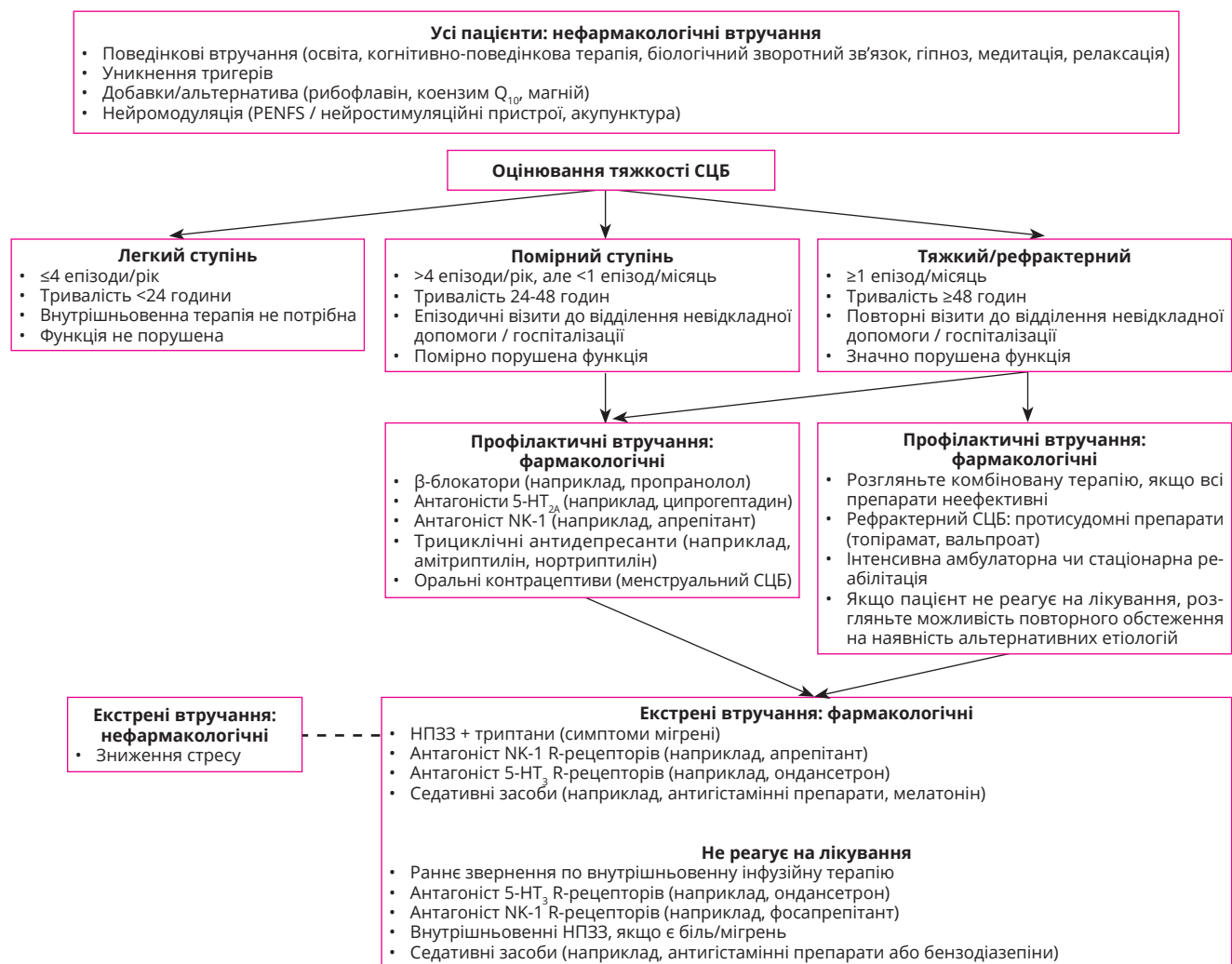
**Рекомендація 16.** Експертна група пропонує не використовувати протисудомні препарати (наприклад, топірамат або вальпроат) для профілактики епізодів СЦБ у дітей і підлітків, за винятком рефрактерного СЦБ (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказах ефектів).

## АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ СЦБ

Запропоновані пріоритети для ранжування рекомендацій щодо лікування СЦБ наведено на рисунку 2. Алгоритм лікування ґрунтується на тяжкості хвороби й експертному консенсусі з урахуванням наявних доказів і можливих побічних ефектів терапії.

Категоризація тяжкості СЦБ:

- легкий ступінь: симптоми, які можна контролювати за допомогою змін способу життя, нефармакологічних підходів та/або екстреної терапії;
- помірний ступінь: симптоми потребують профілактичної й екстреної терапії, а також розгляду питання про лікування супутніх захворювань. Помірне порушення функціонування (часті пропуски школи);
- тяжкий/рефрактерний ступінь: стан погіршується психосоціальними факторами й важко контролюється, незважаючи на поведінкові втручання та фармакотерапію. Значне порушення функціонування (часте пропускання школи / функціональна інвалідність).



**Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнтів із СЦБ на підставі доказів GRADE та рекомендацій експертів**

## ПІДСУМКИ

Експертна група сформулювала наполегливу рекомендацію щодо використання протимігренозних засобів для усунення епізодів СЦБ у пацієнтів з індивідуальним або сімейним анамнезом мігрень. Умовні рекомендації щодо екстреної терапії СЦБ передбачають використання пероральних і внутрішньовенних антагоністів рецепторів 5-HT<sub>3</sub> та NK-1 і раннє звернення до лікаря, коли потрібне внутрішньовенне втручання.

Умовні рекомендації щодо профілактичної терапії СЦБ передбачають нефармакологічне лікування, як-от уникнення тригерів, добавки та різні біоповедінкові й нейромодуляційні втручання.

Умовні рекомендації щодо профілактичної фармакологічної терапії передбачають застосування β-блокаторів, антагоністів рецепторів NK-1 і 5-HT<sub>2A</sub> та трициклічних антидепресантів.

Група експертів застерегла щодо потенційних побічних ефектів кількох фармакологічних засобів і наголосила на можливості використання протисудомних препаратів лише при рефрактерному СЦБ.

## Література

Karrento K., et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 2025 guidelines for management of cyclic vomiting syndrome in children. doi: 10.1002/jpn3.70020.

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

# ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ТРИРІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РИФАКСИМІНУ В ЯПОНСЬКИХ ПАЦІЄНТІВ З ПЕЧІНКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ: БАГАТОЦЕНТРОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є поширеним ускладненням цирозу печінки. Вона спричиняє нейропсихологічні та нейром'язові порушення різного ступеня [1].

ПЕ корелює з низькою виживаністю та значним зниженням якості життя, зумовленої станом здоров'я [2]. ПЕ визначається як нейропсихіатричний синдром, зумовлений печінковою дисфункцією та портосистемним шунтуванням, який маніфестує різноманітними неврологічними або психіатричними розладами [3].

Виділяють три типи ПЕ. Перший, ПЕ типу А (гостра), пов'язаний з гострою печінковою недостатністю або фульмінантним гепатитом. Другий, ПЕ типу В (шунтова), асоційований із внутрішньопечінковим портальним шунтом і виникає в пацієнтів без захворювання печінки. Третій, ПЕ типу С (циротична), розвивається у хворих на цироз печінки [4-7]. За критеріями Міжнародного товариства з вивчення ПЕ й азотного метаболізму (ISHEN) ПЕ поділяється на приховану та явну [8]. За критеріями West Haven (WHC) прихована ПЕ поділяється на мінімальну та ПЕ 1-го ступеня. Прихована ПЕ характеризується порушенням когнітивних функцій, як-от увага, пильність й інтегративна функція, проте явні клінічні прояви відсутні. Тому прихована ПЕ діагностується лише за допомогою нейропсихологічних тестів, нейровізуалізації чи нейрофізіологічних досліджень [5, 9]. Явна ПЕ поділяється на II-IV ступені та проявляється розладами свідомості й рухової активності. Після розвитку явної ПЕ прогноз погіршується: смертність становить 64% протягом 1 року та 85% протягом 5 років [10]. Прихована ПЕ виявляється у 80% пацієнтів із цирозом

печінки; як прихована, так і явна ПЕ асоціюються з несприятливим прогнозом і підвищеним ризиком госпіталізації [11].

Рифаксимін-α є кишковоспецифічним пероральним антибіотиком, що мінімально абсорбується; він ефективний проти широкого спектра мікроорганізмів з надзвичайно низьким ризиком розвитку антибіотикорезистентності та незначною кількістю побічних ефектів [12]. Рифаксимін знижує ризик рецидиву явної ПЕ й рекомендований Національним інститутом здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) у поєднанні із синтетичними дисахаридами як терапія першої лінії при ПЕ. У Японії для лікування ПЕ застосовували погано всмоктувані антибіотики, як-от канаміцин чи поліміксин В [13]. Рифаксимін зареєстрований у Японії для лікування ПЕ в листопаді 2016 р. [14], однак доступні дані стосувалися лише 12 тижнів застосування [15], а довгострокові ефективність і безпека терапії рифаксиміном залишалися недостатньо вивченими [16-19]. Раніше ми повідомляли про ефективність і безпеку 12-місячного застосування рифаксиміну [20]; проте дані щодо тривалішого (понад 1 рік) лікування були відсутні [21, 22]. Відомі



результати п'ятирічного застосування рифаксиміну в межах одноцентрового дослідження у Великій Британії [23]. Оскільки мікробіота кишківника має популяційні особливості [24], ефективність рифаксиміну може варіюватися в різних популяціях. Саме тому це багатоцентрове ретроспективне дослідження проведене для оцінювання ефективності та безпеки трирічного лікування рифаксиміном у реальній клінічній практиці Японії.



## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### ❖ **Пацієнти**

Це ретроспективне обсерваційне когортне дослідження проведене у 12 японських центрах [20]. Загалом 215 пацієнтів із цирозом печінки, які безперервно приймали 1200 мг рифаксиміну протягом 1 року в межах нашого попереднього випробування, були залучені в нинішнє дослідження в період із січня 2017 р. до липня 2020 р. Із цієї групи вилучили 25 пацієнтів, які не відвідували лікарню або припинили приймання рифаксиміну менш ніж через 1 рік ( $n=25$ ). Отже, в дослідження залучено 190 пацієнтів із цирозом печінки, які мали явну або приховану ПЕ й отримували рифаксимін. Усі випадки ПЕ належали до типу С. Критеріями залучення для призначення рифаксиміну були: ПЕ  $\geq 1$ -го ступеня або випадки, коли лікар вважав за потрібне застосування рифаксиміну (прихована ПЕ). Як первинну кінцеву точку обрано ефективність трирічного лікування рифаксиміном, як вторинні – його безпеку, функціональний резерв печінки, кумулятивну частоту випадків явної ПЕ та загальні показники виживаності.

### ❖ **Статистичний аналіз**

Дані представлено у вигляді медіана  $\pm$  міжквартильний розмах; для порівняння безперервних змінних на вихідному етапі та після призначення рифаксиміну через 3, 6, 12, 18, 24, 30 і 36 місяців застосовували дисперсійний аналіз з повторними вимірюваннями з подальшим порівнянням результатів між точками спостереження. Загальну виживаність оцінювали методом Каплана – Меєра, під «подією» розуміли летальний випадок; для аналізу кумулятивної частоти виникнення ПЕ застосовували тест Грея. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущим.



## РЕЗУЛЬТАТИ

### ❖ **Характеристики пацієнтів**

Середній вік пацієнтів, які отримували рифаксимін, становив 71,0 року, при цьому 61,1% обстежених були чоловіками (116 чоловіків, 74 жінки).

Структура етіології ураження печінки охоплювала вірусний гепатит В ( $n=19$ ), гепатит С ( $n=33$ ), алкогольну хворобу ( $n=57$ ), метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки ( $n=27$ ), а також інші причини, включно з аутоімунним гепатитом або первинним біліарним холангітом ( $n=54$ ). В анамнезі 47 (24,7%) пацієнтів були наявні дані щодо ПЕ; за класифікацією Чайлда – Пію 14 пацієнтів мали цироз печінки класу А, 154 хворих – класу В, 22 особи – класу С. Ускладнення цирозу охоплювали: варикозне розширення вен стравоходу ( $n=105$ ; 55,3%), портосистемні шунти ( $n=99$ ; 52,1%), спленомегалію ( $n=143$ ; 75,3%), асцит ( $n=69$ ; 36,3%), гепатоцелюлярну карциному – ГЦК ( $n=61$ ; 32,1%); біліарний перитоніт не виявлено в жодному випадку. У сформованій когорті у 21, 27, 8 та 5 пацієнтів діагностували ГЦК, відповідно, 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї стадій. Загалом 62 пацієнти отримували лактулозу, а 21 хворий – амінокислоти з розгалуженим ланцюгом. Чоловіки мали достовірно вище значення медіани індексу маси тіла, ніж жінки ( $p=0,022$ ). Достовірно менше чоловіків мали портосистемний шунт ( $p < 0,001$ ). Значно більше чоловіків порівняно із жінками страждали на ГЦК ( $p=0,038$ ). Серед пацієнтів віком  $\geq 65$  років достовірно переважали жінки ( $p=0,021$ ). У пацієнтів віком  $< 65$  років вірогідно частіше діагностували спленомегалію порівняно з пацієнтами віком  $\geq 65$  років ( $p=0,042$ ). Пацієнти з явною ПЕ були достовірно старші за хворих із прихованою ПЕ ( $p < 0,001$ ). Вірогідно більша кількість пацієнтів із прихованою ПЕ мала в анамнезі дані щодо перенесеної явної ПЕ порівняно з пацієнтами з явною ПЕ ( $p < 0,001$ ).

### ❖ **Ефективність лікування рифаксиміном**

Рівні аміаку значно знизилися вже через 3 місяці після початку приймання рифаксиміну й залишалися низькими протягом 3 років у всіх пацієнтів ( $p < 0,001$ ; рис. 1а). Це зменшення спостерігали в чоловіків і жінок ( $p < 0,001$  та  $p < 0,05$  відповідно), в пацієнтів похилого ( $\geq 65$  років) і молодшого ( $< 65$  років) віку ( $p < 0,001$  для обох груп), а також у пацієнтів із прихованою та явною ПЕ ( $p < 0,001$  для обох груп).

Рівні сироваткового альбуміну значно підвищилися після 3 років лікування рифаксиміном ( $p < 0,001$ ; рис. 1б). Це підвищення спостерігали в жінок, але не в чоловіків ( $p=0,0011$  та  $p=0,08$ ), у пацієнтів похилого віку ( $\geq 65$  років), але не в молодших ( $< 65$  років) осіб ( $p=0,002$  та  $p=0,23$ ), а також у пацієнтів із прихованою ПЕ, але не у хворих з явною ПЕ ( $p=0,0022$  та  $p=0,16$  відповідно).

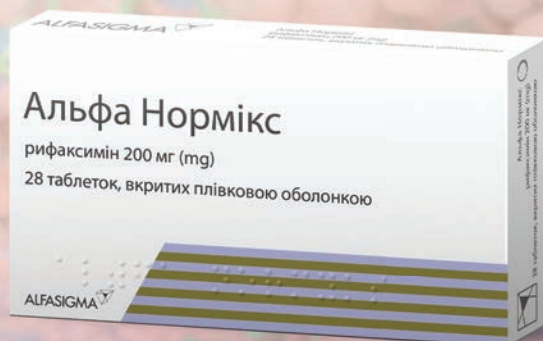
Активність протромбіну значно підвищилася після 3 років лікування рифаксиміном ( $p < 0,001$ ; рис. 1с). Це зростання спостерігали в жінок, але не в чоловіків ( $p=0,021$  та  $p=0,029$ ), у молодших ( $< 65$  років) осіб, але не в пацієнтів похилого віку ( $\geq 65$  років);



**АЛЬФА НОРМІКС**  
Рифаксимін-α 200мг

**ОДИН ІНСТРУМЕНТ<sup>1</sup> —  
БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ**

**ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ БАЛАНСУ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ<sup>2</sup>**



## ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

### Показання<sup>3</sup>

- синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці
- синдром подразненого кишечника<sup>4</sup>
- печінкова енцефалопатія
- дивертикулярна хвороба кишечника
- запальні захворювання кишечника
- гострі шлунково-кишкові інфекції та діарея мандрівників
- профілактика інфекційних ускладнень при колоректальних хірургічних втручаннях

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com

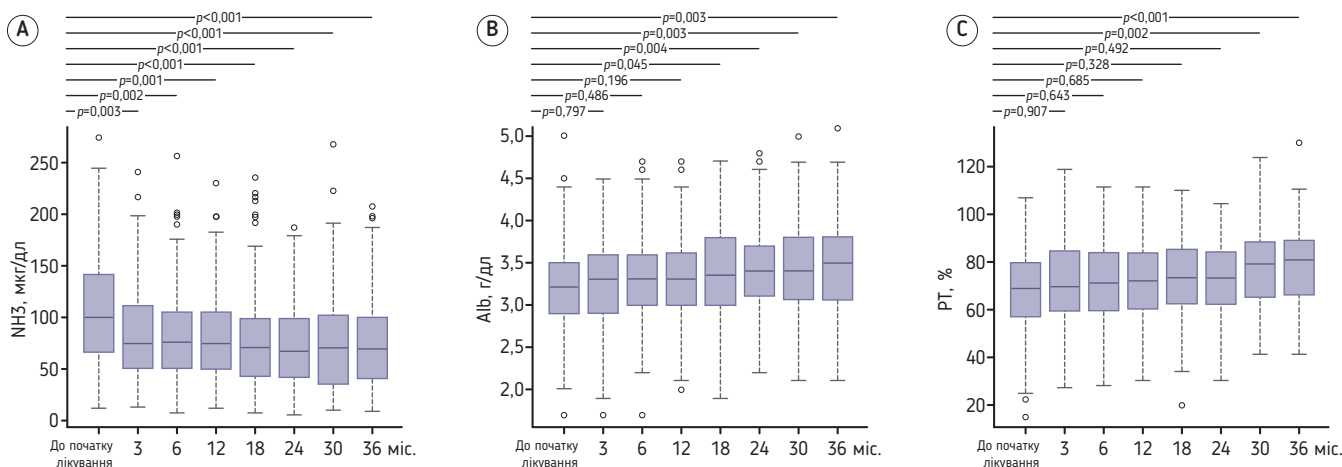


www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я. Скарги на якість лікарського засобу, або виробу медичного призначення просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09

Інформацію з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (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



**Рис. 1. Сироватковий уміст аміаку й альбуміну, протромбіновий час (%) після призначення рифаксими́ну**

**А – аміак (NH<sub>3</sub>, мкг/дл).** Рівень аміаку значно знизився на тлі лікування рифаксими́ном: від 100,0 (66,5-141,5) мкг/дл на початковому етапі до 74,0 (49,8-111,3), 75,4 (49,5-105,0), 74,4 (48,5-105,0), 70,2 (42,0-99,0), 67,0 (41,0-99,0), 70,0 (35,3-97,5) та 69,0 (40,0-99,8) мкг/дл через 3, 6, 12, 18, 24, 30 і 36 місяців відповідно. Статистично значущі відмінності спостерігали між вихідним рівнем і показниками після 3 місяців лікування та далі. **В – альбумін (Alb, г/дл).** Рівні сироваткового альбуміну значно підвищилися на тлі лікування рифаксими́ном: від 3,2 (2,9-3,5) г/дл на початку до 3,3 (2,9-3,6), 3,3 (3,0-3,6), 3,3 (3,0-3,6), 3,4 (3,0-3,8), 3,4 (3,1-3,7), 3,4 (3,1-3,8) та 3,5 (3,1-3,8) г/дл через 3, 6, 12, 18, 24, 30 і 36 місяців відповідно. Статистично значущі відмінності спостерігали між вихідним рівнем і показниками після 3 місяців лікування та далі. **С – протромбіновий час (PT, %).** Активність протромбіну значно підвищилася на тлі лікування рифаксими́ном: від 69,0% (57,0-80,1) на початку до 69,5 (59,0-84,3), 71,0 (59,4-84,2), 72,0 (60,0-83,7), 73,0 (62,2-84,0), 72,8 (62,0-84,0), 79,0 (64,6-88,7) та 80,6% (66,1-89,1) через 3, 6, 12, 18, 24, 30 і 36 місяців відповідно. Статистично значущі відмінності спостерігали між вихідним рівнем і показниками після 3 місяців лікування та далі.

$p=0,002$  та  $p=0,074$ ), а також у пацієнтів як із прихованою, так і з явною ПЕ ( $p=0,016$  та  $p=0,0043$  відповідно). Статистично значущі зміни в рівнях загального білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білка не виявлено.

#### ❖ Кумулятивна частота явної ПЕ та виживаність

Кумулятивна частота виникнення явної ПЕ становила 12,1; 19,7 та 24,9% протягом 1, 2 і 3 років відповідно (рис. 2а). Медіана виживаності після 3 років лікування рифаксими́ном не була досягнута. Рівень виживаності через 1 рік лікування становив 100%, а через 2 та 3 роки – 88,9% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,830-0,926) та 77,8% (95% ДІ 0,703-0,831) відповідно (рис. 2б). Серед 190 пацієнтів причина смерті була встановлена в 43. Із них 89% летальних випадків були зумовлені ураженням печінки ( $n=38$ ): декомпенсація печінки ( $n=24$ ; 56%), рак печінки ( $n=13$ ; 31%) та інфекції ( $n=1$ ; 2%).

#### ❖ Безпека лікування рифаксими́ном

Рівні АСТ, АЛТ залишалися без змін протягом лікування рифаксими́ном. Також не спостерігали змін у рівнях сечовини, креатиніну. Концентрації натрію та калію в сироватці крові не змінювалися під час лікування. Жоден пацієнт не зазнав серйозних побічних ефектів, пов'язаних з функцією нирок.

У 15 пацієнтів (7,9%) спостерігали діарею. У 12 пацієнтів симптоми покращилися після зниження дози рифаксими́ну або після призначення пробіотиків. Лише 3 пацієнти (1,6%) припинили терапію рифаксими́ном через тяжку діарею; проте ПЕ в цих пацієнтів не розвинулася навіть після припинення лікування.

Протягом періоду спостереження померли 43 пацієнти. Серйозних побічних ефектів, як-от печінкова недостатність, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу або спонтанний бактеріальний перитоніт, протягом трирічного періоду не спостерігали. Інші побічні ефекти також не зафіксовані.

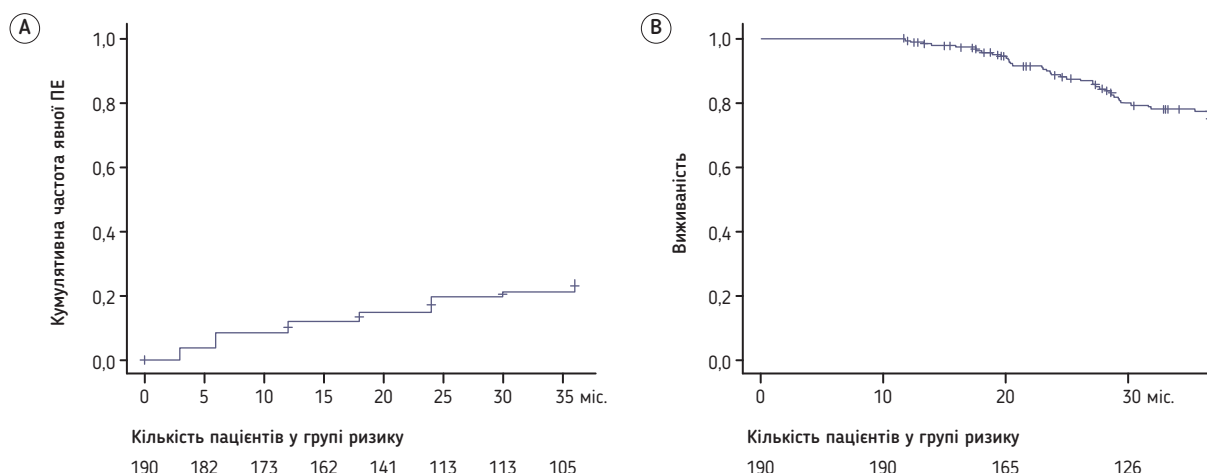
Припинили приймання рифаксими́ну протягом року 23 пацієнти через переривання спостереження внаслідок переведення в інші лікарні. Через зменшення ПЕ припинили приймати рифаксими́н 8 пацієнтів. Безперервно отримували рифаксими́н протягом 3 років 113 пацієнтів.



## ОБГОВОРЕННЯ

Це багатоцентрове трирічне дослідження наводить докази довгострокової безпеки й ефективності лікування рифаксими́ном. Раніше ми повідомляли про безпеку й ефективність 12-місячного лікування в цій когорті [24]. Трирічне лікування рифаксими́ном сприяло стабільному зниженню рівня аміаку й одночасному поступовому підвищенню рівня альбуміну,





**Рис. 2. Кумулятивна частота явної ПЕ та виживаність пацієнтів після лікування рифаксиміном**

А – кумулятивна частота явної ПЕ. Частота явної ПЕ становила 12,1; 19,7 та 24,9% через 1, 2 та 3 роки відповідно. В – виживаність пацієнтів після лікування рифаксиміном. Рівень виживаності через 1 рік лікування становив 100%, а через 2 та 3 роки – 88,9% (95% ДІ 0,830-0,926) та 77,8% (95% ДІ 0,703-0,831) відповідно.

активності протромбіну. Крім того, функція нирок (сечовина, креатинін) та електроліти не змінилися після 3 років лікування. Лише поодинокі випадки явної ПЕ були зареєстровані (кумулятивна частота явної ПЕ через 3 роки – 24,9%). Це свідчить про добру ефективність і безпеку рифаксиміну протягом тривалого лікування та можливість його застосування без перерви.

Результати метааналізу 28 рандомізованих контрольованих досліджень підтверджують ефективність і безпеку рифаксиміну в пацієнтів з ПЕ, доводячи значне зменшення ступеня ПЕ, когнітивних порушень і запобігання рецидивам [25]. Недавній систематичний огляд і мережевий метааналіз довели, що поєднання лактулози та рифаксиміну значно зменшувало частоту явної ПЕ порівняно з плацебо (відносний ризик 0,19; 95% ДІ 0,09-0,40) [26]. Це свідчить про високу ефективність рифаксиміну в зменшенні ПЕ. Для оцінювання ПЕ використовували критерії WHC та ISHEN [27]; проте обидва підходи недостатні для виявлення прихованої ПЕ. Рівень аміаку сам по собі не пов'язаний з неврологічними ускладненнями або тяжкістю ПЕ [3]; проте при застосуванні препаратів, що знижують аміак, повторні вимірювання його рівня корисні для оцінювання відповіді на лікування. Нейропсихологічне тестування також є корисним для виявлення прихованої ПЕ [28].

Проведене багатоцентрове ретроспективне дослідження свідчить, що лікування рифаксиміном протягом 3 років є ефективним і безпечним

для пацієнтів з ПЕ. Значне покращення рівня аміаку, сироваткового альбуміну й активності протромбіну вказує на позитивний вплив рифаксиміну на функцію печінки, що є важливим у веденні ПЕ. Відносно низька частота явної ПЕ (12,1; 19,7 та 24,9% через 1, 2 та 3 роки відповідно) й високі показники виживаності (100; 88,9 та 77,8% через 1, 2 та 3 роки відповідно) додатково підтверджують довгострокову ефективність рифаксиміну. Лікування добре переносилося, і лише невелика частина пацієнтів припинила його через побічні ефекти, переважно тяжку діарею. Стабільними залишалися показники сечовини, креатиніну, натрію, калію, тоді як рівні альбуміну й активність протромбіну значно зросли після 3 років лікування порівняно з вихідними значеннями. Це свідчить про те, що тривале застосування рифаксиміну не погіршує функції нирок і не порушує балансу електролітів. Загалом результати дослідження підкреслюють значні переваги рифаксиміну для пацієнтів з ПЕ.



## ВИСНОВКИ

Ми дійшли висновку, що трирічне безперервне лікування рифаксиміном є ефективним і безпечним для пацієнтів з ПЕ. Функція печінки не погіршувалася протягом лікування. Слід особливо зазначити, що це перше багатоцентрове дослідження з трирічним спостереженням, яке надає докази довгострокової безпеки й ефективності рифаксиміну в японських пацієнтів з ПЕ.

## Література

Kawaratan H., Namisaki T., Kondo Y., et al. Real-world setting of efficacy and safety of 3 years of rifaximin administration in Japanese patients with hepatic encephalopathy: a multicenter retrospective study. *J. Clin. Med.* 2025 Feb 18; 14 (4): 1358. doi: 10.3390/jcm14041358.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



# ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ОДИН ПАЦІЄНТ – ЧИСЛЕННІ ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується запаленням і фіброзом тканини підшлункової залози (ПЗ) зі втратою ацинарних і острівцевих клітин. Поширеність ХП становить  $\approx 120$  випадків на 100 тисяч населення.

Етіологія цього стану є багатофакторною й охоплює вживання алкоголю (основна причина ХП у Європі), тютюнопаління (у 25% випадків; має синергетичний ефект з алкоголем), гіпертригліцеридемію, цукровий діабет, гіперкальціємію, генетичні чинники, автоімунні процеси, гострий панкреатит (ГП), обструктивні явища. У більшості пацієнтів наявні кілька причин.

Клінічна картина ХП характеризується абдомінальним болем, зазвичай у епігастральній ділянці з іррадіацією в спину. Також спостерігаються нудота, блювання, анорексія та стеаторея; в рідкісних випадках пацієнти можуть бути безсимптомними.

Лабораторні показники включають підвищення рівнів амілази та ліпази під час загострень (з перевищенням верхньої межі норми більш ніж утричі й тенденцією до зниження пікових значень за кожного наступного загострення); підвищення білірубіну та лужної фосфатази; дефіцит жиророзчинних вітамінів; підвищений уміст тригліцеридів (у разі ХП, зумовленого гіпертригліцеридемією); та підвищення рівнів імуноглобулінів (Ig) G4 при автоімунному панкреатиті (АІП) 1-го типу.

Серед візуалізаційних діагностичних методів застосовують оглядову рентгенографію органів черевної порожнини, яка може виявити кальцифікати ПЗ на пізніх стадіях; ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини (виявляє підвищену ехогенність і атрофію); а також методи пошарової візуалізації – комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ). На ранніх стадіях ХП останні два методи можуть бути недосить інформативними; в таких випадках показане проведення прямого функціонального тесту із секретинном або ендоскопічного УЗД.

Лікування ХП передбачає відмову від уживання алкоголю та тютюну, дієту з низьким вмістом жирів і високим вмістом білка, застосування прокінетиків (у разі гастропарезу) та вітамінну підтримку. Більшість пацієнтів потребує знеболення, при цьому препаратами першої лінії є нестероїдні протизапальні

препарати (НПЗП) та парацетамол; опіоїди слід застосовувати лише за неефективності першої лінії лікування. Зазвичай опіоїди комбінують із трициклічними антидепресантами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну чи габапентиноїдами. При рефрактерному болю можливе застосування інвазивних методів (блокада черевного сплетення, хірургічна резекція або ендоскопічний дренаж). У разі зовнішньосекреторної недостатності слід розпочати замісну ферментну терапію, а при ендокринній недостатності препаратом вибору є метформін.

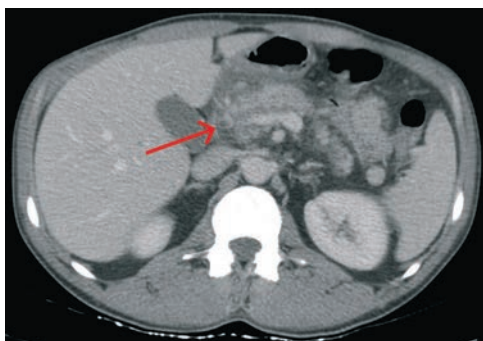
## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

44-річний чоловік звернувся до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на біль у животі, який виникав після їди, іррадіював у попереk, супроводжувався нудотою та блюванням. Пацієнт повідомив про втрату маси тіла на 15 кг протягом останніх 6 місяців. Він заперечував наявність гарячки, закрепу або діареї, стеатореї, мелени та ректальної кровотечі; також не відзначав перенесених у минулому інфекцій. Протягом поточного року пацієнт тричі госпіталізувався з приводу ГП й утримувався від уживання алкоголю з моменту першого встановлення цього діагнозу, водночас залишаючись активним курцем. В анамнезі – хронічне обструктивне захворювання легень, зумовлене тривалим курінням (близько 38 пачко-років), хронічний гастрит і артеріальна гіпертензія. Сімейний анамнез виявив, що батько пацієнта також мав численні епізоди панкреатиту.

Під час госпіталізації у хворого спостерігалися виражена саркопенія й болючість у животі, переважно в епігастральній ділянці та справа. В епігастрії пальпувалося пухлиноподібне новоутворення розміром 3-4 см, перистальтика була відсутня. Пацієнта госпіталізували з метою знеболення та проведення інфузійної терапії через неможливість прийому їжі перорально. Основні лабораторні показники були

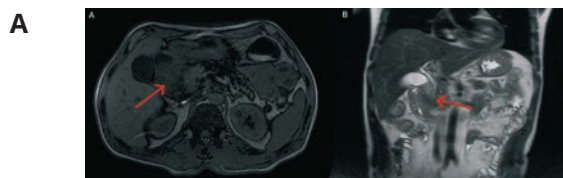
подібними до результатів під час попередніх госпіталізацій і включали підвищення рівнів амілази й ліпази за нормальних значень тригліцеридів, печінкових проб, IgG та IgG4.

КТ органів черевної та тазової порожнин виявила дифузне набрякове збільшення ПЗ, особливо в ділянці головки, з гетерогенністю її тканин, розширенням проток і зниженням щільності паренхіми, що відповідає картині гострого набрякового панкреатиту (рис. 1).



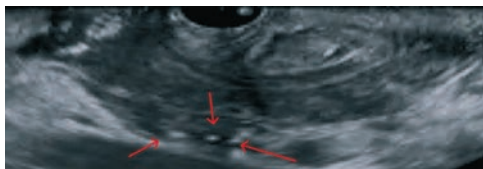
**Рис. 1. КТ черевної порожнини.**  
Червона стрілка вказує на дифузне набрякове збільшення головки ПЗ

Езофагогастродуоденоскопія засвідчила наявність гастробульбіту, ймовірно, пов'язаного з панкреатитом, а МРХПГ виявила ознаки ГП без ознак біліарного чи панкреатичного новоутворення (рис. 2).



**Рис. 2. МРХПГ: А – аксіальний зріз у режимі T1; Б – корональний зріз у режимі T2.**  
Червона стрілка вказує на набряк ПЗ, що відповідає картині ГП

На ендоскопічному УЗД було відзначено гетерогенність ПЗ та наявність численних кальцинатів, що відповідає картині ХП (рис. 3).



**Рис. 3. Ендоскопічне УЗД, яке демонструє множинні кальцифікати в ПЗ (позначено червоними стрілками)**

Біопсія зафіксувала помірний лімфоплазмодитарний інфільтрат з еозинофілами та поодинокими

позитивними на IgG4 клітинами, а також відсутність ознак злоякісного процесу. Генетичне тестування виявило патогенну мутацію в гені CFTR у гетерозиготному стані, асоційовану з аутосомно-домінантним типом успадкування.

Як і під час попередніх госпіталізацій, контроль абдомінального болю та потягу до куріння був утруднений. Знеболення досягалося за допомогою опіоїдів (трамадол 50 мг що 6 годин) і допоміжних засобів (габапентин 100 мг 3 рази на добу, амітриптілін 25 мг 1 раз на добу, ферментна підтримка). Незважаючи на активну співпрацю з психологами та психіатрами під час перебування в стаціонарі, хворий не припинив курити. Під час контрольного огляду через 2 місяці пацієнт повідомив про зменшення болю в животі, відсутність нудоти та блювання, а також про збільшення маси тіла.

## ОБГОВОРЕННЯ

Існує багато причин ХП, і зазвичай він зумовлений більш ніж одним чинником. Вважається, що спільний патогенетичний механізм цієї хвороби починається з первинного ушкодження, після чого відбувається спроба загоєння через фіброз і регенерацію. Зрештою, незалежно від причини при ХП відбуваються втрата ацинарних, острівцевих і протокових клітин, фіброзування та втрата функції ПЗ. Цей пацієнт мав кілька можливих етіологічних чинників розвитку ХП: тютюнопаління, мутація гена CFTR і рецидивні епізоди ГП.

Алкоголь є найпоширенішою причиною ХП. Однак ХП розвивається лише в <5% осіб, які зловживають алкоголем, що свідчить про наявність інших важливих кофакторів, які впливають на розвиток цієї хвороби. Вважається, що синергетичний ефект з алкоголем притаманний тютюну, який і сам по собі є важливим чинником рецидивування болю. З розвитком ХП пов'язані також генетичні мутації, зокрема мутація гена CFTR – іонного каналу, що проводить хлорид- і бікарбонат-іони через мембрани епітеліальних клітин. Мутації цього гена спричиняють розвиток муковісцидозу, проте гетерозиготні носії мутацій CFTR не хворіють на муковісцидоз, але мають підвищений ризик розвитку панкреатиту. Рецидивний і тяжкий ГП є одним з найважливіших факторів ризику прогресування до ХП і, ймовірно, в цьому випадку також сприяв хронізації процесу.

Клінічна картина та лабораторні зміни при ХП дуже подібні до змін у разі ГП: біль у надчеревній ділянці з іррадіацією в спину, нудота, блювання й анорексія. КТ та МРХПГ дають змогу встановити діагноз, однак на ранніх стадіях зміни можуть бути непомітними, і в такому разі альтернативним методом є ендоскопічне УЗД. У цього пацієнта КТ

та МРХПГ виявили лише ознаки ГП, тоді як ендоскопічне УЗД підтвердило наявність ХП.

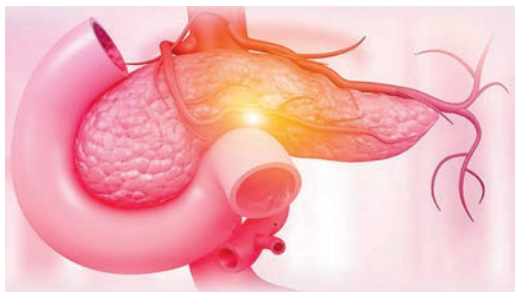
Можливою причиною ХП є також АІП. АІП 1-го типу пов'язаний з IgG4-асоційованим захворюванням, за якого рівень IgG4 у сироватці перевищує верхню межу норми щонайменше вдвічі, а гістологічне дослідження виявляє лімфоплазмочитарний склерозивний панкреатит або наявність >10 IgG4-позитивних клітин з перидуктальним лімфоплазмочитарним інфільтратом, облітерувальним флебітом та/або завихреними колагеновими волокнами. АІП 2-го типу не пов'язаний з наявністю IgG4-позитивних клітин або підвищенням рівня IgG4 у сироватці. У цього пацієнта перелічених діагностичних критеріїв виявлено не було.

Основою лікування ХП є відмова від алкоголю та тютюну й адаптована дієта; більшість пацієнтів також потребують знеболення. У цьому випадку НПЗП й ацетаминофен не дали ефекту, тому було

розпочато терапію опіоїдами в низьких дозах у комбінації з трициклічним антидепресантом, габапентином і замісною ферментною терапією. Така терапевтична стратегія дала змогу досягти контролю болю.

## ВИСНОВКИ

ХП являє собою складну хворобу, що виникає внаслідок поєднання кількох етіологічних факторів (тютюнопаління, вживання алкоголю, попередні епізоди ГП, генетична схильність). Контроль симптомів, зокрема абдомінального болю, залишається викликом для клініцистів. Незважаючи на важливість індивідуалізованого підходу до лікування, ключовими чинниками зменшення запалення та профілактики рецидивів панкреатиту виступають відмова від алкоголю й куріння, адекватне знеболення та нутриціологічна підтримка.



## Література

Vieira Afonso J.F.F., Santos M.M., Vieira J., Durão-Carvalho G., Rodrigues A.F. Chronic pancreatitis: one patient, multiple etiologies. *Cureus*. 2025; 17 (1): e77947. doi: 10.7759/cureus.77947.



# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПОЄДНАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА САРКОПЕНІЇ



Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Світова пандемія ожиріння призвела до збільшення поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Щоб підкреслити вагому патогенетичну роль інсулінорезистентності та метаболічних розладів, віднедавна для цього стану запропоновано інший термін – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки. За різними оцінками, це захворювання вражає від чверті до третини дорослого населення планети, а серед осіб з ожирінням її поширеність сягає 70% [1-3]. НАЖХП діагностують, коли жирові зміни в печінці відбуваються за відсутності значного вживання алкоголю [3]. Найчастішими причинами смерті в цій когорті є серцево-судинні захворювання та стани, пов'язані з печінкою, – стеатогепатит, цироз, гепатоцелюлярна карцинома [1].

Саркопенія характеризується прогресивною втратою м'язової маси, сили або функції скелетних м'язів. Існують різні визначення саркопенії, зокрема запропоновані Європейською робочою групою з питань саркопенії в людей похилого віку (EWGSOP) 2010 р. з переглядом 2019 р., Азійською робочою групою з питань саркопенії (AWGS), Міжнародною робочою групою із саркопенії (IWGS) та Фондом національних інститутів здоров'я (FNIH) (табл.).

Хоча саркопенія частіше вражає людей похилого віку, її початок можливий у молодших вікових групах за наявності інших розладів, як-от резистентність до інсуліну, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, остеопороз. Існує багато чинників ризику саркопенії, зокрема вік, стать, недоїдання, недостатня фізична активність, хронічні хвороби та використання певних ліків [11, 12]. Через неоднорідність діагностичних критеріїв, різноманітність методів

**ТАБЛИЦЯ. Класифікації саркопенії за визначеннями різних настанов [1]**

| Класифікація та визначення                             | ММ, кг/м <sup>2</sup>  |                        |          | СС, кг |     | ШХ, м/с |
|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|--------|-----|---------|
|                                                        | ♂                      | ♀                      | метод    | ♂      | ♀   |         |
| EWGSOP, 2020 [4]: низька ММ, низька СС або повільна ШХ | <8,87<br><7,26         | <6,42<br><5,5          | BIA, DXA | <30    | <20 | <0,8    |
| EWGSOP2, 2019 [5]: низька ММ, низька СС                | <7,0                   | <5,5                   | DXA      | <27    | <16 | –       |
| IWGS, 2011 [6]: низька ММ, повільна ШХ                 | ≤7,23                  | ≤5,67                  | BIA/DXA  | –      | –   | <1,0    |
| AWGS, 2014 [7]: низька ММ, низька СС або повільна ШХ   | <7,0<br><7,0           | <5,7<br><5,4           | BIA, DXA | <26    | <18 | <0,8    |
| AWGS2, 2019 [8]: низька ММ, низька СС або повільна ШХ  | <7,0<br><7,0           | <5,7<br><5,4           | BIA, DXA | <28    | <18 | <1,0    |
| FNIH, 2014 [9]: низька ММ, низька СС                   | <0,789<br>(<19,75 кг)* | <0,512<br>(<15,02 кг)* | BIA/DXA  | <26    | <16 | –       |
| SDOC, 2020 [10]: низька СС, повільна ШХ                | –                      | –                      | –        | <35,5  | <20 | <0,8    |

Примітки: ММ – м'язова маса; СС – сила стиснення; ШХ – швидкість ходи; DXA – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія; BIA – аналіз біоелектричного імпедансу.

\* Інші граничні одиниці пояснюються рекомендацією використання апендикулярної нежирної маси, скорегованої за індексом маси тіла (чи апендикулярної нежирної маси).

вимірювання м'язової маси та різні порогові значення (табл.) оцінки поширеності саркопенії суттєво коливаються: 5-13% у віці 60-70 років, 11-50% у віці понад 80 років [13]. Початок і прогресування саркопенії зазвичай непомітні, але цей стан погіршує якість і тривалість життя, а також підвищує ризик низки захворювань, зокрема опорно-рухового апарату, збільшуючи потребу в госпіталізації. Крім того, діагностика саркопенії передбачає комплексне оцінювання м'язової маси та сили із застосуванням сучасних методів візуалізації, використання котрих обмежене в рутинній клінічній практиці [1]. Отже, поширеність саркопенії часто недооцінюється.

Пацієнтам з НАЖХП притаманний високий рівень втрати м'язової маси та сили [14]. Дедалі більше досліджень підтверджують наявність зв'язку між саркопенією та НАЖХП, які поділяють низку чинників ризику (рис. 1) [15, 16].

Дефекти та погіршення функції печінки впливають на кровообіг і метаболізм у скелетних м'язах, а атрофія скелетних м'язів унаслідок саркопенії посилює НАЖХП [17]. Проте в сучасній літературі є певний конфлікт між результатами різних досліджень щодо зв'язку між саркопенією та НАЖХП і впливом НАЖХП на скелетну масу пацієнтів із саркопенією [2, 18]. До того ж не завжди зрозуміло, який саме стан передує іншому. Існують також проблеми діагностики саркопенії в пацієнтів з НАЖХП. Зокрема, такі симптоми саркопенії, як м'язова слабкість, утомлюваність, зниження працездатності, можуть бути зумовлені прогресуванням НАЖХП, а клінічні ознаки саркопенії часто приховані через патологічне ожиріння.

Крім того, немає єдиного консенсусу щодо вибору інструментів для діагностики саркопенії.

Наприклад, такі методи вимірювання м'язової маси, як двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA), аналіз біоелектричного імпедансу (BIA), комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), можуть давати різні результати й мають певні обмеження [1]. Золотим стандартом неінвазивного оцінювання кількості та якості м'язів є МРТ і КТ, але через високу вартість, дороге й не завжди доступне обладнання, відсутність портативності та потребу спеціалізованого персоналу ці методи зазвичай не використовуються для початкового оцінювання. Настанови здебільшого рекомендують DXA чи BIA (табл.). Принцип методу DXA полягає в аналізі диференційного поглинання двох енергій рентгенівського випромінювання, коли вони проходять крізь тканини тіла. Висока точність і відтворюваність методу роблять його придатним для точних вимірювань складу тіла. Проте через високу вартість обладнання, використання малих доз рентгенівського випромінювання та потребу кваліфікованих фахівців DXA не підходить для частого використання. Натомість BIA оцінює склад тіла шляхом вимірювання імпедансу під час проходження струму крізь рідини та тканини організму, що дає змогу аналізувати склад як усього тіла, так і певної ділянки. Перевагами BIA є економічність, широка доступність, неінвазивність і портативність. Проте точність BIA поступається DXA, оскільки м'язова маса оцінюється не безпосередньо, а на підставі провідності всього тіла за допомогою рівнянь перетворення [1].

Розуміння механізмів і клінічних особливостей поєднання саркопенії та НАЖХП украй важливе для ранньої діагностики та своєчасного проведення відповідних профілактичних і лікувальних утручань.

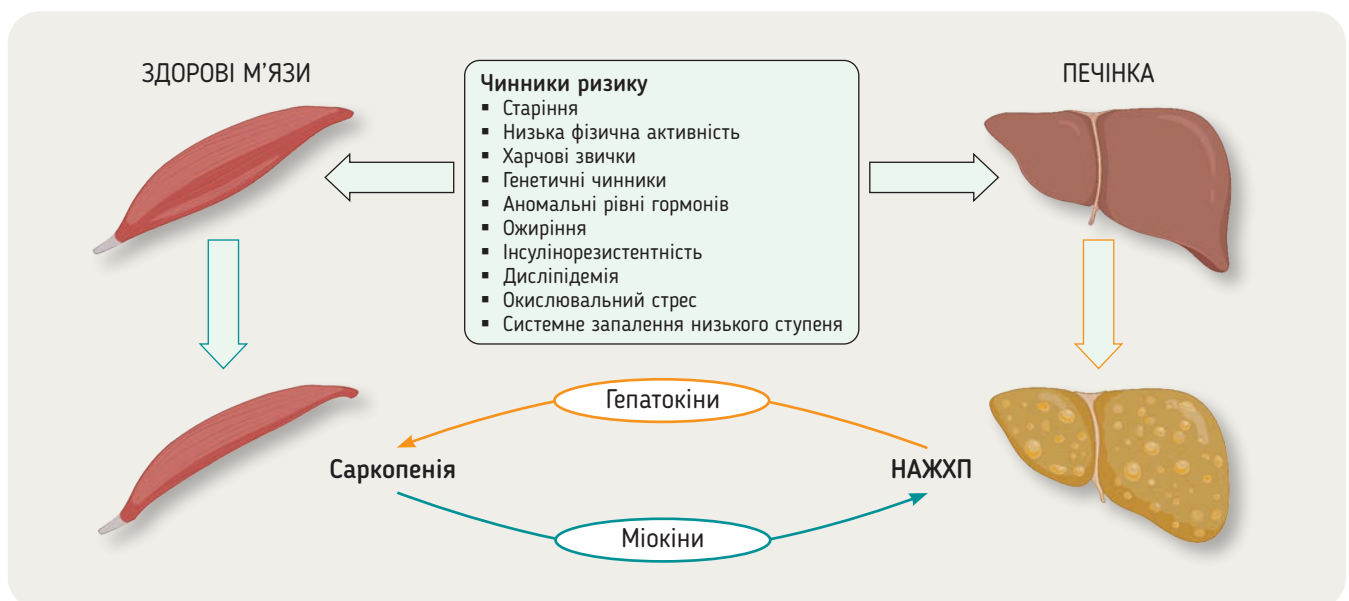


Рис. 1. Спільні чинники ризику НАЖХП і саркопенії [1, 15, 16]

Із цією метою проаналізовано результати трьох систематичних оглядів, проведених у 2024 р., які включали метааналізи досліджень за період останніх 10-15 років.

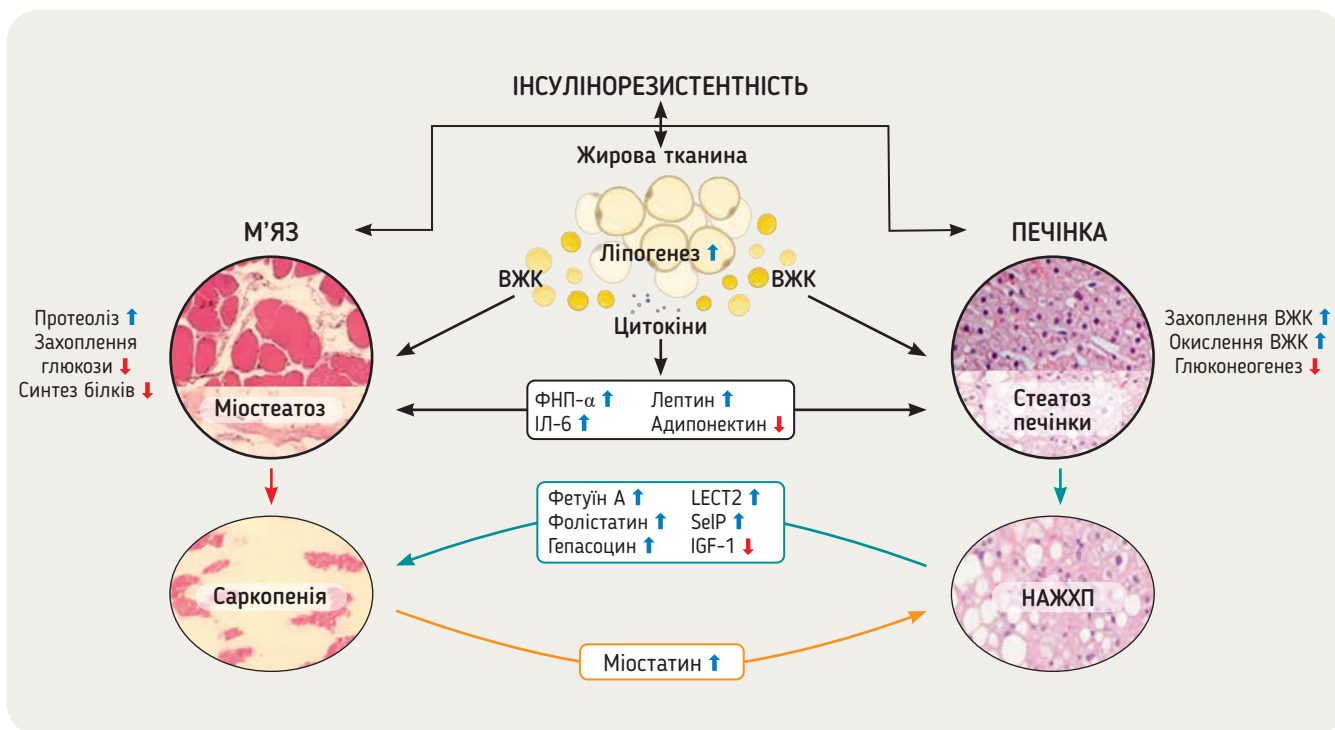
Систематичний огляд і метааналіз, проведений С. Deng і колегами, включали 24 дослідження. Усі включені дослідження відповідали таким критеріям: 1) діагноз НАЖХП і саркопенії ґрунтувався на добре встановлених критеріях або встановлювався клініцистом; 2) учасники групи контролю не мали в анамнезі НАЖХП або саркопенії, без обмежень щодо статі та віку; 3) тип дослідження був обсерваційним, включаючи перехресні, когортні та дослідження «випадок – контроль»; 4) основним результатом була кореляція між саркопенією та НАЖХП, надано відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ) або була змога їх розрахунку за вихідними даними. Загальна кількість учасників становила 88 609 осіб (середній вік – від 39,32±15,6 до 71,28±7,67 року); 16 досліджень залучали осіб загальної популяції, 3 дослідження – пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, 2 дослідження – пацієнтів із хронічною хворобою печінки та трансплантацією печінки, решта 3 дослідження – пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, запальним захворюванням кишківника та стаціонарних пацієнтів з відділення геріатрії й ендокринології відповідно. Позитивну кореляцію між НАЖХП і ризиком саркопенії продемонструвало 21 з 24 досліджень: шанси виникнення саркопенії в пацієнтів з НАЖХП були значно вищими, ніж у групі контролю (ВШ 1,74; 95% ДІ 1,39-2,17;  $p < 0,001$ ). Аналіз підгруп за регіонами охоплював Азію (18 досліджень), Америку (4 дослідження) та Європу (2 дослідження). Результати виявили різні ризики саркопенії в пацієнтів з НАЖХП у різних регіонах: в азіатській групі виявлено кореляцію між НАЖХП і ризиком саркопенії (ВШ 1,97; 95% ДІ 1,54-2,51;  $p < 0,001$ ), тоді як у пацієнтів з НАЖХП в американській і європейській підгрупах не було статистично значущих кореляцій з ризиком саркопенії (ВШ 1,31; 95% ДІ 0,71-2,40 та ВШ 0,99; 95% ДІ 0,21-4,69 відповідно). Автори дійшли висновку, що НАЖХП значною мірою та незалежно пов'язана з підвищеним ризиком саркопенії – на 74% вищий ризик, аніж у групі контролю. Регіональні чинники можуть вплинути на результати, ймовірно, через різницю в діагностичних критеріях саркопенії та НАЖХП. Результати багатофакторного аналізу підтвердили гіпотезу про те, що НАЖХП є незалежним чинником ризику саркопенії. Проте, оскільки узагальнювалися дані лише перехресних досліджень, причинно-наслідковий зв'язок між НАЖХП і саркопенією встановити не вдалося [3].

З одного боку, НАЖХП може відігравати роль у виникненні та прогресуванні саркопенії, адже

в патогенезі НАЖХП важливу роль відіграють інсулінорезистентність, метаболічні розлади й запалення, котрі не лише спричиняють накопичення жиру в печінці, а й мають несприятливий вплив на інші органи, зокрема м'язи (рис. 2) [16, 19].

Порушення передачі сигналів інсуліну внаслідок впливу запальних цитокінів за ожиріння підвищує рівень вільних жирних кислот у плазмі крові, що призводить до накопичення ліпідів у печінці та м'язах. Інсулінорезистентність опосередковано впливає на метаболізм глюкози й ліпідів у печінці шляхом збільшення субстратів (глюкоза, жирні кислоти, гліцерин), які спричиняють ліпогенез і гліюконеогенез [16]. Як відомо, інсулін підтримує м'язову масу через активацію мішені рапаміцину ссавців (mTOR) і відіграє важливу роль в анаболізмі скелетних м'язів. Отже, інсулінорезистентність у скелетних м'язах призводить до посиленої деградації м'язів, зниження вмісту мітохондрій і порушення окислювальної здатності в міоцитах [20]. Певну роль у прогресуванні саркопенії можуть відігравати цитокіни, що посилено вивільняються за НАЖХП. Окрім того, клітини печінки виділяють гепатокіни – білки, що виділяються автокринними, паракринними й ендокринними шляхами, зокрема фетуїн А, фолістатин, гепасоцин, хемотаксин-2 лейкоцитарного походження (LECT2), селенопротеїн Р (рис. 2). Підвищення фетуїну А зумовлює печінковий гліюконеогенез і синтез ліпідів, посилюючи інсулінорезистентність і запалення та спричиняючи саркопенію. Підвищення рівня LECT2 опосередковує ожиріння й інсулінорезистентність у скелетних м'язах. Експансія та ремоделювання білої жирової тканини в умовах ожиріння призводить до утворення депо вісцерального жиру, що спричиняє або посилює ліпотоксичність, запалення й порушує нейроендокринну функцію. Ліпотоксичність зумовлює проникнення макрофагів та інших імунних клітин у жирову тканину, що призводить до вивільнення фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 й інших запальних цитокінів; це спричиняє хронічне системне запалення низького ступеня. Запальні медіатори знижують реакцію м'язів на інсулін та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), що призводить до стресу ендоплазматичного ретикулу, мітохондріальної дисфункції та деградації м'язів [16, 21].

З іншого боку, саркопенія здатна прискорити прогресування НАЖХП. Скелетні м'язи є основним органом для підтримання гомеостазу глюкози в усьому тілі через експресію інсулінозалежного транспортера глюкози GLUT-4. Втрата м'язової маси може посилити резистентність до інсуліну та НАЖХП [22]. Скелетні м'язи не просто споживають енергію; це активний ендокринний орган, що виділяє міокіни, які мають регуляторний ефект. Зокрема,



**Рис. 2. Взаємодія між жировою тканиною, печінкою та скелетними м'язами за умов інсулінорезистентності [16]**

Примітки: ↓ – зниження; ↑ – підвищення; ВЖК – вільні жирні кислоти; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α; LECT2 – хемотаксин-2 лейкоцитарного походження; SelP – селенопротеїн Р; IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту-1.

міостатин є негативним регулятором маси скелетних м'язів, що порушує сигнальні шляхи mTOR у скелетних м'язах через автофагію й убіквітин-протеасомні шляхи; зрештою це призводить до протеолізу скелетних м'язів [23]. Дослідження показали, що міостатин також може прискорити запалення та фіброз печінки через активні Ilbr-рецептори на зірчастих клітинах печінки [24].

Деякі дослідники вважають, що саркопенія є ускладненням дисфункції печінки; порушення метаболізму глюкози, окислення ліпідів, синтезу кетонів і катаболізму білків призводить до втрати компонентів м'язової тканини. Також пацієнтам із хронічними хворобами печінки притаманна шлунково-кишкова дисфункція; внаслідок недостатнього споживання поживних речовин виникає слабкість м'язів, що обмежує фізичну активність і ще більше посилює втрату м'язової маси [23]. У пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби печінки поширеність саркопенії сягає 60% і є ознакою поганого прогнозу [25]. Натомість інші дослідники вказують на відсутність причинно-наслідкового зв'язку між НАЖХП і саркопенією [26].

Інші систематичний огляд і метааналіз, проведені Т. Ye та колегами, загалом включали дані 9 досліджень за участю 12 601 пацієнта з НАЖХП, серед яких дві третини учасників були з азійського регіону. Для діагностики НАЖХП у більшості досліджень

використовували специфічні ознаки під час візуалізації печінки та різні неінвазивні методи, лише в 1 випробуванні проводили біопсію печінки. Наявність саркопенії здебільшого встановлювали за критеріями FNIIH (2014), але методи оцінювання та граничні точки суттєво відрізнялися. Саркопенію виявлено у 21% пацієнтів. Результати метааналізу вказують, що пацієнти з НАЖХП і саркопенією були старшими за віком. У 5 включених дослідженнях у групі НАЖХП із саркопенією було менше чоловіків, аніж у групі НАЖХП, а в 4 дослідженнях у вказаній групі переважали жінки. До того ж у групі НАЖХП із саркопенією середні показники індексу маси тіла (ІМТ) й окружності талії значно перевищували відповідні середні значення в групі НАЖХП, зазвичай становлячи >27 кг/м<sup>2</sup> і >90 см відповідно. Сім досліджень указують на вищу частку осіб з ожирінням у групі НАЖХП із саркопенією. Найчастішими супутніми хворобами були артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром і діабет; більшість досліджень указували на вищу поширеність цих станів у групі з НАЖХП із саркопенією порівняно з групою НАЖХП. Рівні глюкози, індекс НОМА-ІR, ліпідні профілі, показники функції печінки та нирок були несприятливішими в осіб із саркопенією, але узагальнити результати було складно через неоднакові розміри вибірки та гетерогенність досліджуваних популяцій. Вісім досліджень продемонстрували



вищу поширеність дефіциту вітаміну D у пацієнтів із саркопенією [1].

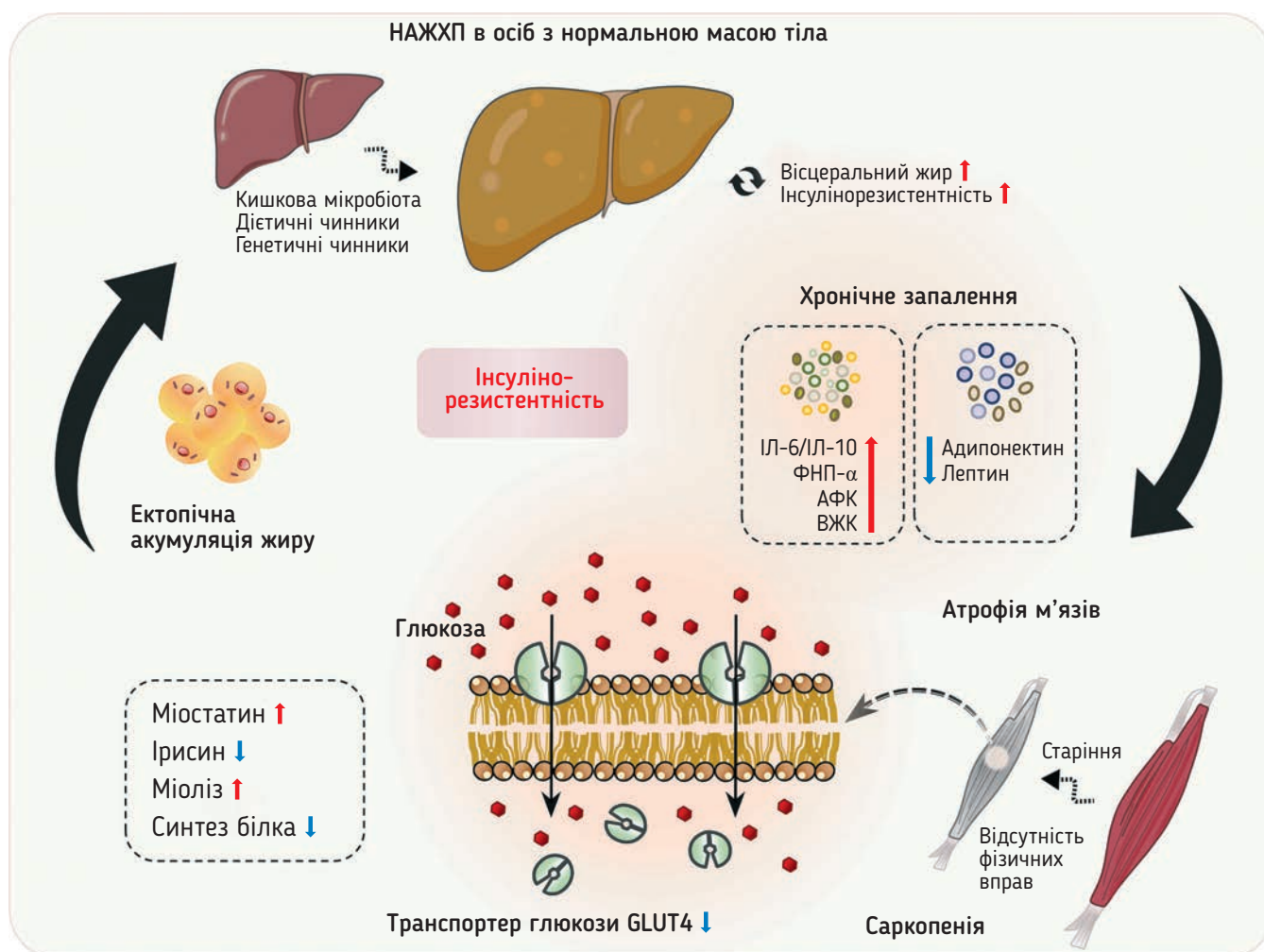
Виявлені дані вказують на складну патофізіологічну взаємодію між двома станами та складні зв'язки цих станів зі старінням, статтю, ожирінням і метаболічним синдромом. Попередні дослідження вказують на гендерні особливості поширеності НАЖХП: у жінок до менопаузи захворюваність є нижчою, ніж у чоловіків відповідного віку; після менопаузи частка жінок істотно збільшується, що пов'язують з гормональними змінами [27]. Крім того, жіноча стать є чинником ризику саркопенії [23]. Існує теорія, що м'язова маса досягає свого фізіологічного zenіту у віці 30 років. Після 40 років починається зниження м'язової маси, часто із супутнім збільшенням жирової тканини. Похилий вік зазвичай корелює зі збільшенням жирової тканини та маси тіла, що посилює схильність до НАЖХП і саркопенії, особливо серед осіб з підвищеним ІМТ [23, 28]. Однак іноді збільшення жирової тканини може відбуватися без відповідного збільшення маси тіла чи навіть з її зменшенням, тобто з переважною втратою м'язової маси. Із цього погляду варто вказати ще на одну цікаву знахідку в огляді Т. Ye та колег: в 1 дослідженні виявлено підгрупу пацієнтів з НАЖХП, нормальним ІМТ і саркопенією, яким був притаманний підвищений ризик серцево-судинних захворювань [29].

Потенційні механізми взаємозв'язку між НАЖХП з нормальним ІМТ та саркопенією насамперед зумовлені інсулінорезистентністю й ектопічним відкладанням жиру. Надмірне споживання їжі та знижене споживання енергії, а також генетична схильність й інші чинники призводять до накопичення вісцерального жиру, інсулінорезистентності та виникнення НАЖХП за відсутності надмірної маси тіла. Одночасно інсулінорезистентність і метаболічні запальні процеси погіршують життєве середовище м'язових клітин, посилюють атрофію м'язів і призводять до виникнення саркопенії. Втрата маси скелетних м'язів пригнічує вісь «гормон росту – IGF-1», що призводить до зниження синтезу м'язового білка та посилення ліполізу. Зменшення експресії інсулінозалежного транспортера глюкози GLUT4 при саркопенії ще більше пригнічує утилізацію глюкози та посилює інсулінорезистентність, замикаючи згубне коло (рис. 3) [30].

Систематичний огляд і метааналіз, проведені A. Malik і колегами, включали 25 проспективних, ретроспективних і перехресних досліджень, які відрізнялися за дизайном, віком пацієнтів (10-70 років), розподілом за статтю (від <1% до 94% чоловіків), ІМТ (21-34 кг/м<sup>2</sup>), ліпідним профілем (загальний холестерин – 175-225 мг/дл, тригліцериди – 95-224 мг/дл) і рівнями ферментів печінки (аспартатамінотрансфераза – 20-72 МО/л, аланінамінотрансфераза –

13-63 МО/л, γ-глутамілтрансфераза – 21,2-98 МО/л). У більшості досліджень для діагностики НАЖХП використовували ультрасонографію. Загальна оцінка показала значущу асоціацію НАЖХП і саркопенії (ВШ 1,25; 95% ДІ 1,08-1,44;  $p=0,003$ ); об'єднані дослідження були гетерогенними ( $p<0,00001$ ;  $I^2=63\%$ ), гетерогенність найкраще вирішувалася шляхом проведення аналізу підгруп відповідно до визначення саркопенії в кожному дослідженні залежно від маси тіла, зросту, ІМТ або інших змінних. У підгрупі, де саркопенія визначалася залежно від маси тіла, НАЖХП значущо асоціювалася із саркопенією (ВШ 1,29; 95% ДІ 1,07-1,56;  $p=0,007$ ). У підгрупі, де саркопенія визначалася залежно від зросту, НАЖХП не асоціювалася із саркопенією (ВШ 0,92; 95% ДІ 0,81-1,03;  $p=0,15$ ). У підгрупі, де саркопенія визначалася залежно від ІМТ, НАЖХП не асоціювалася із саркопенією (ВШ 1,31; 95% ДІ 0,99-1,73;  $p=0,06$ ). Об'єднана оцінка 9 досліджень не показала суттєвого зв'язку між низьким індексом маси скелетних м'язів і НАЖХП (ВШ 1,02; 95% ДІ 0,91-1,15;  $p=0,7$ ). Загальна оцінка показала вищі шанси фіброзу печінки в пацієнтів з НАЖХП і саркопенією порівняно з пацієнтами з НАЖХП (ВШ 1,49; 95% ДІ 1,03-2,14;  $p=0,03$ ) [2].

Отже, в останньому метааналізі не було значного зв'язку між НАЖХП і низькими значеннями індексу маси скелетних м'язів, який розраховують шляхом ділення маси скелетних м'язів кінцівок (кг) на квадрат зросту пацієнта (м<sup>2</sup>). За визначенням, низька м'язова маса відповідає індексу маси скелетних м'язів <7,0 кг/м<sup>2</sup> у чоловіків і <5,7 кг/м<sup>2</sup> у жінок [2]. Ці результати суперечать метааналізу, проведеному Cai та колегами у 2020 р., який виявив, що пацієнти з НАЖХП мають нижчий індекс маси скелетних м'язів, аніж здорові люди [33]. Проте є дані, що зв'язок може змінюватися залежно від вікової групи або менопаузального стану [34]. Втім, у підгрупі, де саркопенія визначалася залежно від маси тіла, асоціація між НАЖХП була значущою. Крім того, в групі НАЖХП із саркопенією ризик фіброзу печінки був вищим, аніж у групі НАЖХП [2]. Декілька перехресних обсерваційних досліджень показали, що саркопенія пов'язана з підвищеним ризиком НАЖХП і прогресивного фіброзу печінки незалежно від ожиріння, метаболічного синдрому й інсулінорезистентності [31]. Фіброгенез у разі НАЖХП є критичним процесом, який погіршує прогноз. Пошкодження печінки виникає внаслідок прямого пошкодження клітин, клітинної дегенерації та смерті шляхом апоптозу або інших форм клітинної смерті, експресії прозапальних цитокінів, активації зірчастих клітин печінки та порушення регенерації, що призводить до фіброзу [32]. Важливу роль у цих процесах відіграє окислювальний



**Рис. 3. Потенційні механізми НАЖХП з нормальним індексом маси тіла та саркопенії [30]**

стрес, а надмірне утворення токсичних метаболітів ліпідів посилює окисне пошкодження клітин печінки [23, 30].

## ВИСНОВКИ

НАЖХП і саркопенія мають багато спільних патогенетичних механізмів, є взаємно причинно-наслідковими станами, що пов'язані між собою складними зв'язками. До чинників ризику відносять порушення харчування, низьке споживання білка, малорухливий спосіб життя, знижений рівень вітаміну D та метаболічні розлади. Клінічні особливості в пацієнтів з НАЖХП і саркопенією включають старший

вік, вищі показники ІМТ й окружності талії, більшу частку жінок та осіб з метаболічним синдромом або окремими його компонентами (абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, діабетом, дисліпідемією). Проте НАЖХП і саркопенія можуть виникати в певної частки пацієнтів з нормальними показниками ІМТ. Виявлено незалежний і позитивний зв'язок між НАЖХП і ризиком саркопенії. Саркопенія асоціюється з вищим ризиком фіброзу печінки в пацієнтів з НАЖХП. Патогенез НАЖХП і саркопенії до кінця не з'ясований і потребує подальших досліджень з використанням уніфікованих діагностичних критеріїв і точних діагностичних інструментів.

## Література

1. Ye T., Mi K., Zhu L., Li J., Pan C.Q. Clinical characteristics of sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease: a systemic scoping review. *Obes. Facts.* 2024 Oct 16; 1-14. doi: 10.1159/000541650.
2. Malik A., Javaid S., Malik M.I., Qureshi S. Relationship between sarcopenia and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2024 Nov-Dec; 29 (6): 101544. doi: 10.1016/j.aohp.2024.101544.
3. Deng C., Ou Q., Ou X., Pan D. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024 May 6; 14 (5): e078933. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078933.
4. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul; 39 (4): 412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
5. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1; 48 (1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
6. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin S., Morley J.E., et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011 May; 12 (4): 249-256. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.
7. Chen L.K., Liu L.K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.W., et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014 Feb; 15 (2): 95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
8. Chen L.K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.W., Chou M.Y., et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020 Mar; 21 (3): 300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
9. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014 May; 69 (5): 547-558. doi: 10.1093/gerona/glu010.
10. Bhasin S., Travison T.G., Manini T.M., Patel S., Pencina K.M., et al. Sarcopenia definition: the position statements of the sarcopenia definition and outcomes consortium. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020 Jul; 68 (7): 1410-1418. doi: 10.1111/jgs.16372.
11. Choe H.J., Cho B.L., Park Y.S., Roh E., Kim H.J., et al. Gender differences in risk factors for the 2 year development of sarcopenia in community-dwelling older adults. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022 Jun; 13 (3): 1908-1918. doi: 10.1002/jcsm.12993.
12. Gao Q., Hu K., Yan C., Zhao B., Mei F., et al. Associated factors of sarcopenia in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021 Nov 27; 13 (12): 4291. doi: 10.3390/nu13124291.
13. Santilli V., Bernetti A., Mangone M., Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014 Sep; 11 (3): 177-180.
14. Harring M., Golabi P., Paik J.M., Shah D., Racila A., et al. Sarcopenia among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with advanced fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023 Oct; 21 (11): 2876-2888.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.013.
15. Iwaki M., Kobayashi T., Nogami A., Saito S., Nakajima A., Yoneda M. Impact of sarcopenia on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2023 Feb 10; 15 (4): 891. doi: 10.3390/nu15040891.
16. Arrese M., Cabello-Verrugio C., Arab J.P., Barrera F., Baudrand R., et al. Sarcopenia in the setting of nonalcoholic fatty liver. *Metab. Target Organ Damage.* 2022; 2: 2. <http://dx.doi.org/10.20517/mtod.2021.16>.
17. Linge J., Ekstedt M., Dahlqvist Leinhard O. Adverse muscle composition is linked to poor functional performance and metabolic comorbidities in NAFLD. *JHEP Rep.* 2020 Oct 28; 3 (1): 100197. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100197.
18. Park H., Jun D.W., Park H.K., Park K.Y., Kim M., Hwang H.S. A critical appraisal of the definition of sarcopenia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: pitfall of adjusted muscle mass by body weight. *Life (Basel).* 2020 Sep 23; 10 (10): 218. doi: 10.3390/life10100218.
19. Bril F., Sanyal A., Cusi K. Metabolic syndrome and its association with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2023 May; 27 (2): 187-210. doi: 10.1016/j.cld.2023.01.002.
20. Merz K.E., Thurmond D.C. Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake. *Compr. Physiol.* 2020 Jul 8; 10 (3): 785-809. doi: 10.1002/cphy.c190029.
21. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021 Mar 1; 320 (3): C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
22. Chad A., Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch.* 2020 Sep; 472 (9): 1273-1298. doi: 10.1007/s00424-020-02417-x.
23. Ferenc K., Jarmakiewicz-Czaja S., Filip R. What does sarcopenia have to do with nonalcoholic fatty liver disease? *Life (Basel).* 2023 Dec 25; 14 (1): 37. doi: 10.3390/life14010037.
24. Delogu W., Caligiuri A., Provenzano A., Rosso C., Bugianesi E., et al. Myostatin regulates the fibrogenic phenotype of hepatic stellate cells via c-jun N-terminal kinase activation. *Dig. Liver Dis.* 2019 Oct; 51 (10): 1400-1408. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.002.
25. Khan S., Benjamin J., Maiwall R., Tripathi H., Kapoor P.B., et al. Sarcopenia is the independent predictor of mortality in critically ill patients with cirrhosis. *J. Clin. Transl. Res.* 2022 May 25; 8 (3): 200-208.
26. Zhao Z.H., Zou J., Huang X., Fan Y.C., Wang K. Assessing causal relationships between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front. Nutr.* 2022 Nov 9; 9: 971913. doi: 10.3389/fnut.2022.971913.
27. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jan; 15 (1): 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
28. Polyzos S.A., Vachlitis I.D., Mantzoros C.S. Sarcopenia, sarcopenic obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2023 Oct; 147: 155676. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155676.
29. Zhu X., Huang Q., Ma S., Chen L., Wu Q., et al. Presence of sarcopenia identifies a special group of lean NAFLD in middle-aged and older people. *Hepatol. Int.* 2023 Apr; 17 (2): 313-325. doi: 10.1007/s12072-022-10439-z.
30. Chen M., Cao Y., Ji G., Zhang L. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023 Jun 23; 14: 1217249. doi: 10.3389/fendo.2023.1217249.
31. Li A.A., Kim D., Ahmed A. Association of sarcopenia and NAFLD: an overview. *Clin. Liver Dis. (Hoboken).* 2020 Sep 4; 16 (2): 73-76. doi: 10.1002/cld.900.
32. Kaufmann B., Reza A., Wang B., Friess H., Feldstein A.E., Hartmann D. Mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease and implications for surgery. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021 Feb; 406 (1): 1-17. doi: 10.1007/s00423-020-01965-1.
33. Cai C., Song X., Chen Y., Chen X., Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol. Int.* 2020 Jan; 14 (1): 115-126. doi: 10.1007/s12072-019-09964-1.
34. Kim H.Y., Kim C.W., Park C.H., Choi J.Y., Han K., et al. Low skeletal muscle mass is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2016 Feb; 15 (1): 39-47. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60030-3.

# РОЛЬ ЕКЗОКРИННОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЕТІОЛОГІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ, РЕЗИСТЕНТНОЇ ДО СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

Функціональна диспепсія (ФД) визначається як наявність стійких симптомів з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за відсутності структурної патології. Екзокринна панкреатична недостатність (ЕПН) є недооціненим етіологічним чинником у пацієнтів з ФД, резистентних до традиційної терапії. Її врахування в диференційній діагностиці може підвищити точність і швидкість установлення діагнозу та забезпечити своєчасне призначення замісної ферментної терапії. У цьому матеріалі представлено огляд результатів дослідження, метою якого було оцінювання поширеності ЕПН у пацієнтів з ФД, що не відповідають на стандартне лікування, а також визначення клінічних і біохімічних предикторів цього стану й узагальнення літературних даних щодо коморбідних станів ФД.

Диспепсія проявляється болем в епігастральній ділянці, печією, відчуттям здуття після їди, раннім відчуттям насичення, нудотою та блюванням. Поширеність диспепсії становить близько 16-20% у загальній популяції; приблизно у 80% пацієнтів органічної патології ШКТ не виявляється, і в таких випадках встановлюється діагноз ФД [1, 2]. ФД – це хронічний стан з рецидивним перебігом, який істотно знижує якість життя пацієнтів. Етіологія та патогенез ФД залишаються невизначеними, універсального підходу до лікування не існує, а симптоматична терапія (антациди, інгібітори протонної помпи (ІПП), прокінетики й антидепресанти) є ефективною лише в 40-50% випадків [3]. Через високу поширеність, негативний вплив на повсякденне функціонування та вартість лікування ФД є вагомим соціально-економічним тягарем для пацієнтів.

ЕПН визначається як знижена активність ферментів підшлункової залози (ПЗ) у просвіті кишечника, недостатня для нормального травлення [4]. Її причини поділяють на внутрішньопанкреатичні (хронічний панкреатит, муковісцидоз, новоутворення, резекція, стеатоз ПЗ) й екстрапанкреатичні (целіакія, цукровий діабет (ЦД), резекція шлунка, хвороба Крона тощо) [5, 6]. Надійних даних щодо поширеності ЕПН немає, а клінічні прояви є варіабельними: легкі форми часто імітують диспепсію (біль, здуття живота), а тяжкі супроводжуються стеатореєю, дефіцитом жиророзчинних вітамінів,

втратою ваги та метаболічними ураженнями кісток [7, 8]. Визначення рівня фекальної еластази-1 є ефективним і доступним методом діагностики ЕПН [9, 10]. Через неспецифічність симптомів ЕПН часто не враховується в диференційній діагностиці, що зумовлює затримку встановлення діагнозу. Вчасне виявлення ЕПН і призначення замісної ферментної терапії покращують перебіг захворювань і дають змогу запобігти розвитку серйозних ускладнень.

У цьому дослідженні, проведеному з метою визначення клінічного значення ЕПН у пацієнтів з ФД, резистентних до стандартного лікування, оцінювалася поширеність ЕПН у пацієнтів з ФД та досліджувалися прогностичні клінічні й біохімічні параметри, які можуть допомогти лікарям у діагностиці ЕПН.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 154 пацієнти зі встановленим діагнозом ФД, серед яких 66 не демонстрували клінічної відповіді після щонайменше 4 тижнів стандартної терапії (ІПП, прокінетики й антидепресанти). До контрольної групи було залучено 34 здорових добровольців. У всіх 66 пацієнтів з резистентною ФД органічна патологія ШКТ була виключена за допомогою ендоскопії, біопсії та візуалізаційних методів (ультразвукове дослідження, комп'ютерна й магнітно-резонансна томографія).



Усі учасники дослідження відповідали Римським критеріям IV щодо діагностики ФД [11]. Виразеність симптомів оцінювали за короткою формою Лідського опитувальника диспепсії (SF-LDQ) [12]. Пацієнти отримували стандартне лікування щонайменше 4 тижні перед залученням у дослідження; в дослідження потрапили лише ті, хто не відповідав на терапію. Жоден з добровольців не мав шлунково-кишкових симптомів.

Для діагностики ЕПН в обох групах вимірювали рівень фекальної еластази-1: значення >200 мкг/г трактували як нормальну екзокринну функцію ПЗ, 100-199 мкг/г – як легку/помірну ЕПН, <100 мкг/г – як тяжку ЕПН. Схеми лікування ФД ґрунтувалися на чинних клінічних рекомендаціях: відповідно до клінічних потреб пацієнтів використовували ІПП (20-40 мг на добу), прокінетики (10 мг тричі на день) і за потреби антидепресанти (амітриптилін 10-50 мг).

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було залучено 66 пацієнтів з ФД та 34 здорових добровольців, зіставних за віком і статтю (P=0,76 і P=0,79). Індекс маси тіла в групі ФД був вищим, але різниця не була значущою (P=0,17). Супутні хвороби мали 45,4% пацієнтів з ФД (n=30), у 19,7% (n=13) було діагностовано ЦД. Серед контрольної групи супутні хвороби було відзначено в 14,7% (n=5), але жодного випадку ЦД не було зафіксовано. Середня тривалість симптомів з боку ШКТ становила 27,4±23,7 місяця (діапазон – 7-124). Основні симптоми пацієнтів з резистентною ФД наведено на рисунку 1.

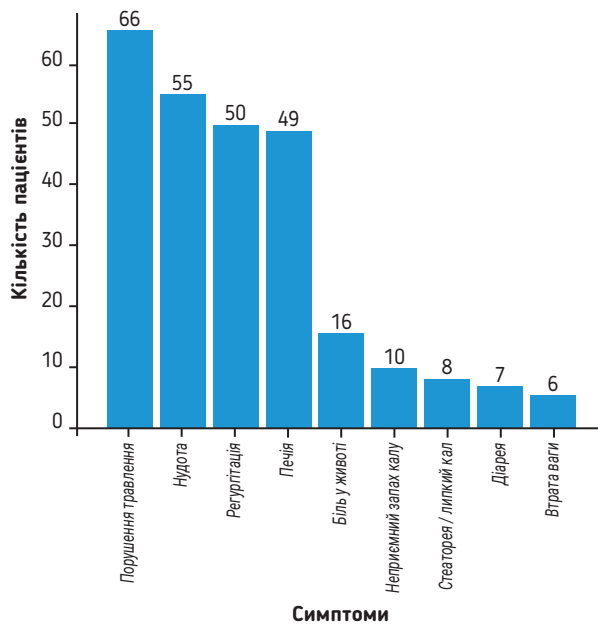


Рис. 1. Частота гастроінтестинальних симптомів у групі пацієнтів з ФД

Серед 66 пацієнтів з резистентною ФД у 5 (7,57%) було виявлено ЕПН: 1 випадок тяжкої та 4 – легкої/помірної. У контрольній групі ЕПН не було виявлено. Серед 13 пацієнтів з коморбідними ФД та ЦД ЕПН спостерігалася в 3 (23,1%), водночас лише у 2 з 53 пацієнтів без ЦД (3,8%) (рис. 2). Частота ЦД у групі ФД з ЕПН була істотно вищою, ніж у групі без ЕПН (P=0,048). ЦД виявився незалежним предиктором розвитку ЕПН у пацієнтів з ФД (P=0,037). *Helicobacter pylori* було виявлено в 15 (22,7%) пацієнтів з ФД, але жоден із хворих на ЕПН не мав гелікобактерної інфекції.

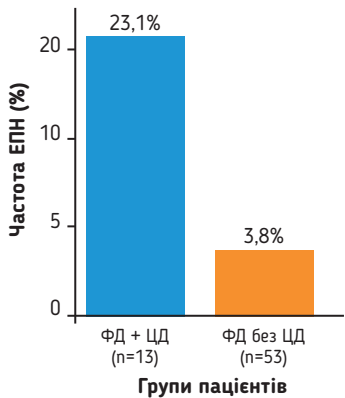


Рис. 2. Частота ЕПН у пацієнтів з ФД (із ЦД та без)

У пацієнтів з ФД й ЕПН діарея відзначалася в 60% (n=3), стеаторея / липкий кал – у 80% (n=4), неприємний запах випорожнень/газів – у 80% (n=4). Ці показники були значно вищими, ніж у пацієнтів без ЕПН (P=0,022; P=0,001; P=0,004 відповідно) (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Клінічні характеристики пацієнтів з ФД

| Симптоми                           | Пацієнти з ЕПН (n=5) | Пацієнти без ЕПН (n=61) | P            |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------|
| Діарея                             | 3 (60%)              | 7 (11,47%)              | <b>0,022</b> |
| Липкий кал / стеаторея             | 4 (80%)              | 6 (9,83%)               | <b>0,001</b> |
| Неприємний запах випорожнень/газів | 4 (80%)              | 9 (14,75%)              | <b>0,004</b> |
| Втрата ваги                        | 1 (20%)              | 5 (8,19%)               | 0,389        |
| Біль у животі                      | 3 (60%)              | 13 (21,31%)             | 0,087        |

Примітка. Жирним виділено статистично значущі відмінності (P<0,05).

У пацієнтів з ФД й ЕПН рівні кальцію, фосфору та магнію сироватки були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі (P=0,018; P=0,011; P=0,001). Рівні вітаміну D у пацієнтів з ЕПН були нижчими, ніж у контрольній групі (17,20 проти 26,67 нг/мл; P=0,085).

ОБГОВОРЕННЯ

Диспепсія є поширеною медичною проблемою та, за даними літератури, є причиною 2-5% усіх госпіталізацій [14]. Коли органічні причини

# Креон®

Панкреатин

## ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>6</sup>



Містить панкреатин у  
наїефективнішій формі випуску<sup>2-4</sup>



Креон мінімікросфери®  
допомагає перетравлювати  
максимальний об'єм їжі<sup>5</sup>



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



Підтримує власне травлення,  
не пригнічуючи роботу підшлункової  
залози<sup>1,5</sup>

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

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

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

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

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

**Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

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

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

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

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

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

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

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

**Побічні реакції.** Дуже часто відмічалась біль у животі\*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея\*. \*Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючими захворюваннями. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

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

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.** Abbott Laboratorios GmbH, 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



виникнення диспепсії за допомогою лабораторних й інструментальних методів дослідження не виявляються, встановлюється діагноз ФД [15]. ФД уражає 16-20% населення та є найчастішим функціональним розладом ШКТ [1, 2, 16]. Попри численні дослідження, проведені за останні десятиліття, етіологія та патогенез цього стану не є остаточно визначеними [17].

Згідно з даними літератури патологія ПЗ може бути асоційована з диспепсією в близько 30% випадків [18]; у дослідженні Worning і співавторів. ЕПН була виявлена в 13,8% пацієнтів з ФД [19]. У нещодавньому подвійно сліпому рандомізованому дослідженні за участю 40 пацієнтів з ФД, серед яких половина отримувала мультиферментний комплекс, а половина – плацебо протягом 2 місяців, у групі ферментної терапії відзначалися значне зниження симптомів і клінічне покращення [20]. У консенсусі Турецької гастроентерологічної асоціації від 2020 року підкреслюється визначна роль патології ПЗ, що призводить до ЕПН, у виникненні диспептичних проявів [21].

Носійство *H. pylori* є однією з найпоширеніших бактерійних інфекцій, її поширеність у популяції становить близько 44,3% [23, 24]. Багато досліджень підтверджують зв'язок між *H. pylori* та диспепсією [25], а проведення ерадикаційної терапії може зменшувати симптоматику в деяких пацієнтів [26, 27]. Якщо в пацієнта з ФД, резистентною до стандартної терапії, відсутня гелікобактерна інфекція, слід розглянути ЕПН як диференційний діагноз.

Найчастішими симптомами ФД є здуття живота після їди, раннє насичення, біль в епігастрії та печія [28]. Водночас у пацієнтів з ЕПН частіше можуть траплятися діарея, липкий кал / стеаторея та неприємний запах випорожнень чи газів, що підтверджується вищенаведеними даними (табл.). Отже, ретельне опитування пацієнтів з ФД з акцентом на порушення випорожнення може допомогти в діагностиці ЕПН.

Недостатність панкреатичних ферментів є частим коморбідним станом у разі ЦД: частота ЕПН серед пацієнтів із ЦД значно вища, ніж у загальній популяції, і залежить від типу діабету, його тривалості, потреби в інсуліні, рівня контролю глікемії та наявності діабетичних ускладнень [29, 30]. У цьому дослідженні ЦД був значно поширеніший

у пацієнтів з резистентною ФД й ЕПН; окрім того, діабет у пацієнтів з резистентною ФД виявився незалежним фактором ризику ЕПН, що підкреслює його роль у формуванні екзокринної недостатності ПЗ. Отже, при резистентній ФД у пацієнтів із ЦД варто розглядати діагноз супутньої ЕПН.

При ЕПН часто виникає дефіцит жиророзчинних вітамінів, зокрема вітаміну D. У цьому дослідженні рівні кальцію, фосфору та магнію були значно нижчими в пацієнтів з ЕПН порівняно з групою контролю. Хоча відмінності в рівні вітаміну D між групами не досягли статистичної значущості, його нижчі показники в групі ЕПН можуть свідчити про прихований дефіцит; зниження рівнів кальцію та фосфору сироватки в групі ЕПН, імовірно, пов'язане з цим станом. Згідно з літературними даними зниження рівнів вітаміну E, магнію та деяких сироваткових білків (як-от ретинолозв'язувальний білок, преальбумін) може слугувати діагностичним маркером ЕПН і використовуватися в моніторингу функції ПЗ для призначення та корекції ферментозамісної терапії. Рівні магнію в сироватці пацієнтів з ФД й ЕПН були зниженими, що узгоджується з вищенаведеними спостереженнями.

Отже, в пацієнтів з ФД, резистентною до стандартного лікування, після виключення органічних причин варто враховувати ЕПН як можливий етіологічний фактор. Наявність діареї, липкого калу, неприємного запаху випорожнень і супутнього ЦД є ключовими клінічними орієнтирами. Біохімічні відхилення, зокрема зниження кальцію, фосфору, магнію та ймовірний дефіцит жиророзчинних вітамінів, можуть допомогти в діагностиці цього стану.

## ВИСНОВКИ

- ЕПН має розглядатися в диференційній діагностиці пацієнтів з ФД, резистентною до стандартного лікування.
- Клінічно ЕПН слід підозрювати в пацієнтів зі скаргами на діарею, стеаторею / липкий кал, неприємний запах випорожнень і газів, а також у пацієнтів із ЦД.
- Зниження рівнів жиророзчинних вітамінів (зокрема вітаміну D), кальцію, фосфору та магнію в сироватці крові є важливими діагностичними маркерами ЕПН.

## Література

Kemik F., Ceylan G., Aydin A.F., et al. The role of pancreatic enzyme insufficiency in the etiology of functional dyspepsia resistant to standard treatment. *Turk. J. Gastroenterol.* 2025 Jun 16; 36 (7): 467-473. doi: 10.5152/tjg.2025.24729.

# ГЕНДЕРНІ ТА СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ У СКРИНІНГУ, ДІАГНОСТИЦІ Й ЛІКУВАННІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук

Колоректальний рак (КРР) є однією з найпоширеніших форм раку у світі. У жінок поширеність КРР посідає друге місце після раку молочної залози, у чоловіків – третє після раку простати й легень. Стандартизовані за віком показники захворюваності та смертності в чоловіків і жінок відрізняються: в чоловіків вищий рівень діагностики (23,4 проти 16,2 на 100 000) та смертності (11,0 проти 7,2 на 100 000) порівняно із жінками.

«Стать» і «гендер» не є взаємозамінними термінами. Стать стосується генетично зумовленої біологічної відмінності, що базується на хромосомах, репродуктивних органах, гормонах і складі тіла. Гендер стосується соціальної конструкції, яка визначає суспільні норми, ролі та поведінку, що очікуються від різних статей. Як стать, так і гендер впливають на результати лікування пацієнтів з КРР через біологічні механізми й відмінності в способі життя, поведінці, пов'язаній зі здоров'ям, і доступі до медичної допомоги. Метою цього огляду є вивчення впливу статі та гендеру на результати лікування пацієнтів з КРР.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ КРР

### ✓ Захворюваність/ризик

За даними світової статистики, в більшості вікових груп захворюваність на КРР вища в чоловіків, але у віковій групі 55-84 роки різниця найпомітніша (рис. 1). Потенційні причини таких відмінностей можуть бути пов'язані з факторами ризику, характерними для статі або гендеру.

### ✓ Стать

Однією з потенційних причин статевих відмінностей у захворюваності на КРР є склад тіла.

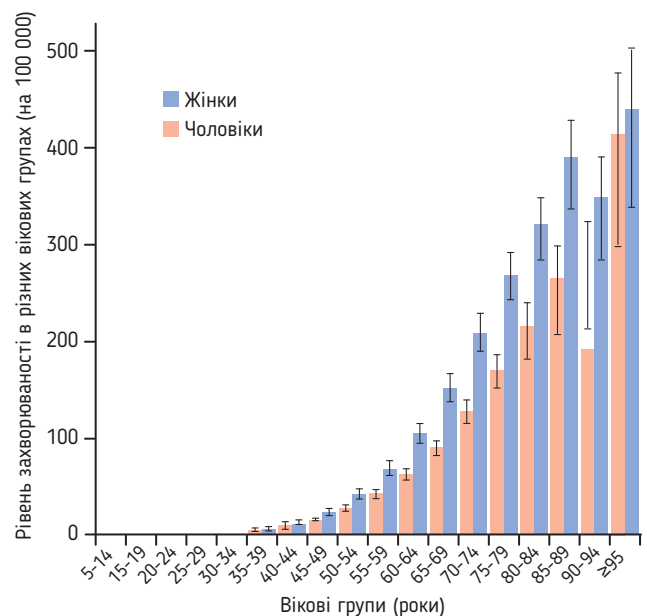
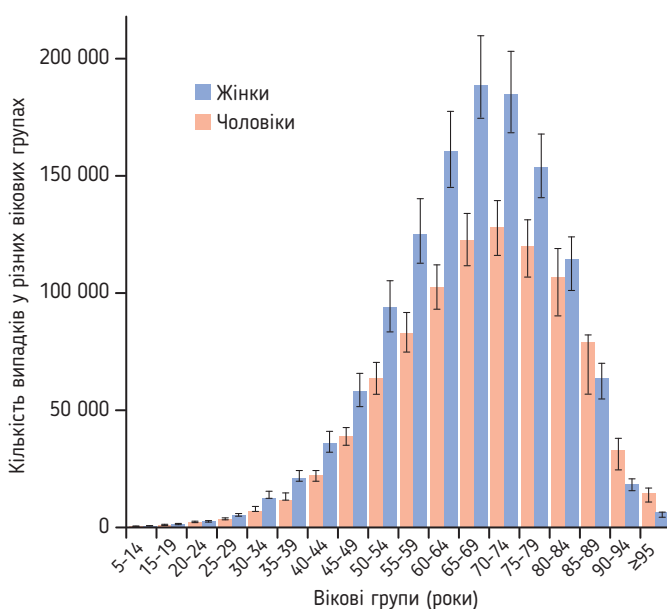


Рис. 1. Захворюваність на КРР у світі станом на 2019 р., стратифікована за віком на момент установлення діагнозу (doi: 10.1016/S2468-1253(22)00044-9)



Ожиріння є відомим фактором ризику КРР незалежно від статі. Індекс маси тіла (ІМТ) є фактором ризику КРР у чоловіків будь-якого віку. Проте в молодому віці ІМТ більше посилює ризик КРР у жінок, аніж у чоловіків. Дослідження здоров'я медичних сестер II (The Nurses' Health Study II) показало, що серед жінок ІМТ у віці 18 років і збільшення маси тіла після 18 років були факторами ризику появи КРР у віці до 50 років; збільшення ІМТ на кожні 5 кг/м<sup>2</sup> асоціювалося зі збільшенням ризику виникнення КРР на 20% (коефіцієнт ризику [КР] 1,20; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,05-1,38; P=0,01), а збільшення маси тіла після 18 років на кожні 5 кг підвищувало ризик КРР на 9% (КР 1,09; 95% ДІ 1,02-1,16; P=0,007). Ключовим фактором ризику може бути абдомінальне ожиріння, оскільки в дорослих жінок співвідношення талії до стегон є сильнішим предиктором ризику КРР, аніж ІМТ.

Іншою причиною відмінностей можуть бути гормональні зміни, хоча результати досліджень взаємозв'язку між рівнями ендогенних статевих гормонів у крові й ризиком КРР неоднозначні. Ендогенні рівні тестостерону та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), були обернено пов'язані з ризиком виникнення КРР у чоловіків; аналогічна обернена залежність існувала між рівнями ендогенного естрадіолу або ГЗСГ та ризиком КРР у жінок після менопаузи. Проте нещодавній метааналіз не виявив жодного зв'язку між рівнями ендогенних статевих гормонів і ризиком КРР у чоловіків і жінок після менопаузи (Bouras E. et al., 2021).

Ендогенний естроген захищає молодих жінок від мікросателітної нестабільності, яка часто спричиняє пухлини після менопаузи; натомість замісна гормональна терапія демонструє захисний ефект. Імовірно, статеві гормони опосередковують вплив ожиріння на ризик раку, оскільки жирова тканина є ключовим джерелом утворення естрогену в чоловіків і жінок після менопаузи, що призводить до збільшення співвідношення естроген/тестостерон. Після корегування на ІМТ високе співвідношення естроген/тестостерон асоціювалося зі значним підвищенням ризику КРР у чоловіків, але значним зниженням ризику в жінок. Отже, ризик КРР зростає в чоловіків за умови втрати тестостерону та підвищення рівнів естрогену, а в жінок навпаки – за умови підвищення рівнів тестостерону та зниження рівнів естрогену.

Потенційно захисний ефект естрогену підтверджують дані, які демонструють імовірність того, що екзогенний естроген здатний захистити від виникнення КРР; отже, жінки, які використовували гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію після менопаузи, мають нижчий ризик розвитку КРР.

## ✓ Гендер

Різницю в захворюваності на КРР можна принаймні частково пояснити відмінностями в способі життя й поведінці, пов'язаній зі здоров'ям, між чоловіками та жінками. Зокрема, чоловіки частіше є завзятими курцями, більш схильні вести малорухливий спосіб життя, їсти більше м'яса та вживати більше алкоголю. Крім того, в чоловіків виявлено більший вплив на КРР прозапального способу життя, що охоплює особливості харчування (вищий запальний бал дієти), низький рівень фізичної активності й абдомінальне ожиріння. Наприклад, серед європейців 22% ризику КРР у чоловіків та 11% – у жінок можна пояснити недотриманням здорового способу життя або поведінки (на підставі маси тіла, фізичної активності, споживання алкоголю, куріння та здорового харчування). Встановлено, що західний тип харчування, багатий на жирні молочні продукти, готові м'ясні вироби, рафіновані злаки з недостатнім споживанням овочів і фруктів, підвищував ризик КРР у іспанських жінок, але не в чоловіків; натомість дотримання середземноморської дієти з високим споживанням риби, овочів, фруктів і бобових захищав від КРР чоловіків, але не жінок.

## ✓ Виживання

Рівень смертності від КРР у жінок здебільшого нижчий, аніж у чоловіків. Зокрема, в Іспанії скореговані за віком показники смертності від КРР у жінок нижчі, ніж у чоловіків, але тут є більше нюансів, аніж простий статевий диморфізм.

Дані двох іспанських реєстрів раку не виявили відмінностей у ранній виживаності (6 або 12 місяців) між чоловіками та жінками з КРР; у цьому аналізі наявність поліморбідності була важливішим прогностичним фактором, аніж стать. Важливим фактором виживання в пацієнтів з КРР виявився соціально-економічний статус. У США визначено географічні «гарячі точки» з високою смертністю та раннім початком КРР серед жінок; у цих районах велика кількість чорношкірих жителів, більша кількість людей з ожирінням, вищий рівень безробіття, низькі рівні освіти й фізичної активності, а також велика кількість дітей. Гендер є важливим фактором соціально-економічного становища. У країнах з гендерною нерівністю жінки перебувають у невигідному становищі щодо можливостей здобуття освіти, працевлаштування й оплати праці порівняно з чоловіками, але виконують непропорційно велику частку домашньої роботи, займаються доглядом і вихованням дітей, що негативно впливає на їхні соціально-економічний статус і спосіб життя.

Іншим важливим чинником смертності є стадія КРР на момент установлення діагнозу. Дані з Канади

вказують, що психосоціальні фактори (наявність життєвого партнера) та харчові звички мали найбільший вплив на ранню діагностику КРР у чоловіків; натомість поведінка, пов'язана зі здоров'ям (регулярне проведення мазків Папаніколау), визначала ранню діагностику КРР у жінок. Усі вказані чинники є гендерними, а не пов'язаними зі статтю.

## ДІАГНОСТИКА

Результати лікування КРР залежать від стадії пухлини на момент установлення діагнозу; 5-річна виживаність при виявленні КРР на локалізованій стадії сягає 90%, що підкреслює важливість ранньої діагностики.

Більшість розвинених країн пропонують популярний скринінг КРР для виявлення пухлин на ранній стадії й оптимізації результатів. Порівняно з діагнозом на підставі симптомів скринінг підвищує ймовірність виявлення КРР I-II стадії. Програми скринінгу зазвичай використовують тести на приховану кров у калі або чутливіші та специфічніші фекальні імунохімічні тести (ФІТ), хоча вибір тесту, частота їх проведення та вікові групи відрізняються між країнами. Особам з позитивним тестом проводиться колоноскопія.

Є чіткі докази статевих відмінностей щодо участі в скринінгу. Зазвичай жінки частіше беруть участь у програмах скринінгу, ніж чоловіки. На участь у скринінгу також впливають соціально-демографічні та контекстуальні фактори, на які впливає гендер, зокрема прибутки (нижча участь серед людей з нижчим соціально-економічним статусом); поведінка, пов'язана зі здоров'ям, супутні хвороби, місце проживання (нижча участь серед міського населення) та підтримка сім'ї (вища участь за більшої підтримки сім'ї). Якісні дослідження показують, що чоловіки частіше, ніж жінки, мають «уникне зволікання з прихованим фаталізмом» стосовно скринінгу КРР (тобто ставлення «те, чого ви не знаєте, не може вам зашкодити») або вважають,

що немає потреби вдаватися до медичних утручань за відсутності симптомів.

Дані зі США свідчать про те, що усунення фінансових бар'єрів збільшує участь жінок, але не чоловіків, у програмах ендоскопічного скринінгу. Певний вплив також мають вікові та гендерні вподобання щодо статі ендоскопічної команди, особливо серед жінок і людей віком 50-60 років.

Окрім того, між чоловіками та жінками існують відмінності в ефективності скринінгу КРР (рис. 2). Зазвичай у жінок скринінг КРР менш чутливий (більше хибнонегативних результатів), але більш специфічний (менше хибнопозитивних результатів), ніж у чоловіків. Оскільки жінки рідше отримують позитивний результат, ніж чоловіки, вони також рідше проходять подальше обстеження. Дослідження, проведене в Іспанії, показало, що популярність пацієнтів, направлених на колоноскопію після позитивного скринінгового тесту, включала 61,2% чоловіків та 38,8% жінок. Утім, такі відмінності, пов'язані зі статтю, не були послідовно описані в інших літературних джерелах.

Однією з причин вищого рівня хибнонегативних результатів у жінок є нижчий рівень гемоглобіну в калі в жінок з КРР. Доведено, що під час інтерпретації результатів ФІТ слід застосовувати специфічні для статі пороги. У разі, коли для інтерпретації ФІТ використовувався однаковий поріг гемоглобіну, жінки частіше мали інтервальний рак (тобто випадки КРР, виявлені між скринінговими тестами), ніж чоловіки. Проте, якщо для жінок застосовувався нижчий поріг гемоглобіну, інтервальний рівень виявлення раку був вищим у чоловіків, що відповідає вищому порогу захворюваності на КРР.

Іншою причиною високого рівня хибнонегативних результатів серед жінок є вища частота виникнення раку правої половини товстої кишки, що асоціюється зі значно вищим рівнем хибнонегативних результатів ФІТ. Окрім того, в жінок аденома під час колоноскопії виявляється рідше, ніж у чоловіків, а виявлення аденоми суттєво

|                                                 | Чоловіки | Жінки |
|-------------------------------------------------|----------|-------|
| Участь у скринінгу                              | ↓        | ↑     |
| Позитивність ФІТ                                | ↑        | ↓     |
| Клінічна чутливість ФІТ                         | ↑        | ↓     |
| Клінічна специфічність ФІТ                      | ↓        | ↑     |
| Рівень скринінгу ФІТ серед осіб з діагнозом КРР | ↑        | ↓     |
| Частота неповної ендоскопії                     | ↓        | ↑     |

Рис. 2. Потенційні причини різниці в ефективності скринінгу КРР між чоловіками та жінками

пов'язане з позитивним результатом ФІТ. У фінсько-му дослідженні повідомлялося, що в осіб, яким проведено колоноскопію після позитивного скринінгу, рівень виявлення аденоми був значно нижчим (КР 0,94; 95% ДІ 0,89-0,99;  $P=0,004$ ), а рівень виявлення муцинозної аденоми значно вищим (КР 1,98; 95% ДІ 1,22-3,25;  $P=0,004$ ) у жінок, аніж у чоловіків.

З іншого боку, в жінок частіше, ніж у чоловіків, виявляються зубчасті ураження під час колоноскопії, які зазвичай не кровоточать, а отже, не виявляються ФІТ. Цікаво, що жінки, які проходили скринінг, значно рідше мали безсимптомний перебіг, аніж чоловіки (КР 0,75; 95% ДІ 0,60-0,93;  $P=0,011$ ); у жінок значно частіше виникав біль у животі (КР 1,65; 95% ДІ 1,20-2,26;  $P=0,002$ ). Тобто навіть за відсутності симптомів чоловіки можуть отримати більшу користь від скринінгу.

### АНАТОМІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ВІДМІННОСТІ

Як указано вище, в жінок частіше виникає проксимальний КРР, тоді як у чоловіків – дистальний КРР й аденоми; клінічні та молекулярні характеристики КРР зазначених локалізацій відрізняються (рис. 3). Відмінності в клітинних і молекулярних характеристиках зумовлюють різницю в перебігу та прогнозі, адже КРР правої половини демонструє агресивніший фенотип і меншу чутливість до хіміотерапії.

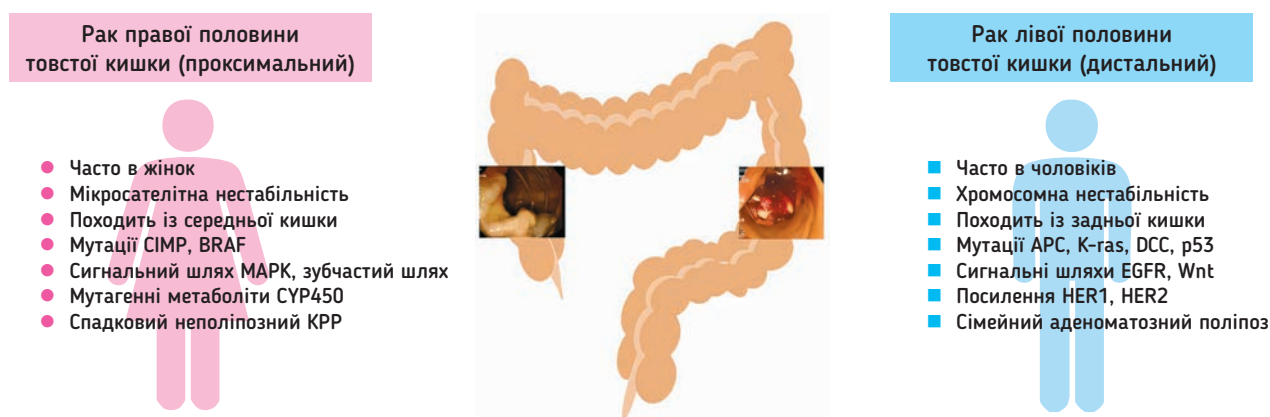
Вважається, що ключову роль у статевому диморфізмі виникнення КРР відіграють гормони. Естроген і мембранозв'язаний із G-білком естрогеновий рецептор (GPER) регулюють ключові

фізіологічні функції в кишківнику, включно з експресією естрогенових рецепторів (ER)  $\beta$  та дією специфічних калієвих каналів (KCNQ1:KCNE3), які контролюють трансепітеліальний транспорт електролітів у товстий кишці та діють як супресори пухлин. Різна експресія ER $\beta$  у чоловіків і жінок може пояснити деякі епідеміологічні відмінності в частоті КРР, зокрема захисний ефект естрогену.

Відомо, що в чоловіків і жінок відрізняється мікрооточення пухлини. У жінок спостерігається вищий рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у пухлинній тканині, лімфатичних вузлах і неуразеній тканині товстої кишки порівняно з чоловіками; рівні CD8<sup>+</sup> у пухлині та лімфатичних вузлах подібні в обох статей, але в жінок спостерігалася більша інфільтрація CD8<sup>+</sup> у неуразеній тканині навколо пухлини.

Крім того, в жінок пухлини демонструють відмінну від чоловіків експресію генів, задіяних у функції імунних клітин: 1) регуляторних Т-клітин (Treg) – вища експресія GOT1, GHR, нижча експресія DAB2, TNFRSF25, LRRC32; 2) відповіді Т-хелперів 1-го типу (Th1) – вища експресія IL18R1, GBP1, STAT4; 3) кистимуляторних Т-клітинних маркерів – вища експресія CD96, DPP4, GZMK, CCL14; 4) виснаження CD8<sup>+</sup>-клітин – вища експресія PD-L1, TIGIT. За даними програми «Атлас геному раку», 57 із 65 генів (87,7%) з різною експресією в чоловіків і жінок з КРР, розташовані на X- або Y-хромосомах.

Іншим фактором, який може пояснити клінічні та молекулярні відмінності КРР у чоловіків і жінок, є експресія мікроРНК, причому пухлини чоловіків демонструють значно вищу експресію miR-21-5p, miR-21-3p та miR-16-3p порівняно з пухлинами в жінок.



**Рис. 3. Клінічні й молекулярні характеристики раку правої та лівої половин товстої кишки**

(doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167)

Примітки: APC – аденоматозний поліпоз кишки; BRAF – гомолог B1 вірусного онкогена саркоми мишей v-raf v-raf; CIMP – фенотип метилатора CpG-острівця; CYP450 – цитохром P450; DCC – делеція при КРР; EGFR – рецептор ендотеліального фактора росту; HER – рецептор епідермального фактора росту людини; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа.

До того ж можливі гендерні відмінності, спричинені епігенетичними змінами у відповідь на зовнішні або поведінкові фактори. Наприклад, у жінок, пацієнтів із проксимальним КРР і низькодиференційованими пухлинами значно частіше виявляється метилювання p16INKa (епігенетичного маркера аберантного заглушення ДНК), ніж у чоловіків, пацієнтів з дистальним КРР і добре диференційованими пухлинами. Існують статеві відмінності в реакції кишкового мікробіому після виникнення КРР: у чоловіків мікробіом був стабільнішим, а в жінок зменшувалася різноманітність видів. Утім, не зрозуміло, якою мірою вказані зміни визначаються статтю, гендером або обома чинниками.

### ВПЛИВ СТАТІ ТА ГЕНДЕРУ НА ВИКОРИСТАННЯ Й ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ КРР

Рішення щодо лікування КРР значною мірою залежать від стадії та локалізації пухлини, а також фізичного стану пацієнта. Схеми лікування відрізняються залежно від статі, оскільки в жінок частіше виявляють проксимальний КРР, пізніші стадії раку, метастази в лімфатичні вузли та старший вік.

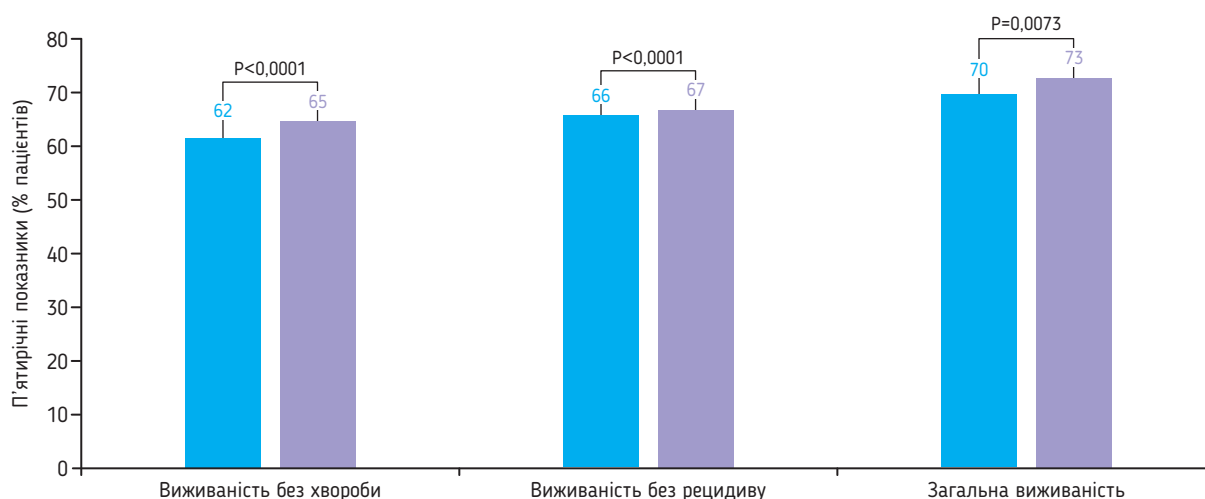
Настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO) рекомендують хірургічне втручання при локалізованому КРР з подальшою ад'ювантною хіміотерапією за схемами, які включають фторпіримідин/оксаліплатин (лейковорин + 5-фторурацил + оксаліплатин [FOLFOX] або капецитабін + оксаліплатин [CAPOX]) для III стадії чи II стадії з високим ризиком. Для більшості пацієнтів з неоперабельним КРР IV стадії рекомендується хіміотерапія; вибір лікування визначається станом пацієнта та молекулярними характеристиками пухлини.

Серед пацієнтів з раком прямої кишки відмінності в анатомії таза між чоловіками та жінками можуть впливати на хірургічні параметри, причому стать і діаметр лобкової кістки вважаються значущими предикторами часу операції. Попереднє хірургічне втручання було значущим предиктором оперативних труднощів і потреби переходу від лапароскопічної до відкритої техніки лише в жінок.

Після операції з приводу КРР чоловіків госпіталізували значно частіше, ніж жінок, навіть після врахування віку та супутніх захворювань. Окрім того, витрати на лікування в чоловіків вищі, ніж у жінок, здебільшого через більші витрати на госпіталізацію на ранніх стадіях КРР і ширше використання цільової терапії на пізніх стадіях хвороби. Ці відмінності можуть відображати певну гендерну упередженість у відборі пацієнтів для госпіталізації/виписки та лікування або ж нерівність у доступі до дорогої терапії.

Інші дослідження показують, що в старших вікових групах жінки із запавненням КРР рідше, ніж чоловіки, отримують системне лікування (включно з ад'ювантною або неоад'ювантною терапією) та частіше отримують підтримувальну терапію чи помирають без лікування. Схоже, що жінки також рідше, ніж чоловіки, отримують будь-яку променеву терапію, навіть коли вона показана, чи адекватну променеву терапію, коли вона проводиться.

Хіміотерапія на основі фторпіримідину широко використовується для лікування КРР, але фармакокінетика препаратів значно залежить від статі, з нижчою елімінацією та більшою системною експозицією в жінок, аніж у чоловіків. Через більшу системну експозицію частота побічних ефектів у жінок вища, ніж у чоловіків. Метааналіз досліджень



**Рис. 4. П'ятирічні показники виживаності в чоловіків (n=18 224) та жінок (n=15 101) з ранніми стадіями раку товстої кишки, які отримували фторпіримідиновмісну хіміотерапію (з бази даних ACCENT; doi: 10.1016/j.clcc.2013.04.004)**



хіміотерапії на основі 5-фторурацилу для лікування метастатичного KPP не виявив різниці в загальній виживаності й виживаності без прогресування між чоловіками та жінками; проте в жінок відзначено значно вищі показники багатьох побічних ефектів (алопеція, діарея, нудота, блювання, анемія, нейтропенія). Фармакокінетичні відмінності між статтями можна пояснити відмінностями у складі тіла, що є аргументом на користь дозування фторпіримідину на підставі безжирової маси, а не маси або площі поверхні тіла.

Вплив статі на ефективність ад'ювантної хіміотерапії незрозумілий. База даних ACCENT, яка охоплює 33 345 пацієнтів з раком товстої кишки, повідомила, що стаття не була значущим предиктором ефективності лікування, але порівняно із чоловіками жінки мали дещо кращі та статистично значущі 5-річні показники виживаності без хвороби, виживаності без рецидивів і загальної виживаності (рис. 4). Проте в дослідженні MOSAIC різниця між ад'ювантною терапією FOLFOX і лейковорином + 5-фторурацилом була значно вираженішою в чоловіків, аніж у жінок; чоловіча стаття виявилася прогностичним предиктором кращих результатів загальної виживаності.

Що стосується системної терапії метастатичного KPP, повідомлялося про відсутність різниці в результатах між чоловіками та жінками, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією FOLFOX. Проте метааналіз показав, що в жінок користь від додавання бевацизумабу до хіміотерапії обмежується особами віком  $\geq 60$  років; натомість у чоловіків значне покращення загальної виживаності після додавання бевацизумабу спостерігалось в будь-якому віці.

У дослідженнях TRIBE стаття не впливала на об'єктивну частоту відповіді або виживаності без прогресування в пацієнтів, рандомізованих для лікування FOLFOX + іринотекан (FOLFOXIRI) + бевацизумаб або подвійною хіміотерапією + бевацизумаб. Натомість у дослідженні XELAVIRI в чоловіків відзначено кращу відповідь і раннє зменшення пухлини (РЗП) у разі застосування FOLFOXIRI + бевацизумаб порівняно з подвійною хіміотерапією + бевацизумаб, а в жінок обидва режими виявилися однаково ефективними. Внаслідок кращої відповіді на потрібну терапію в чоловіків загальна глибина відповіді та частота РЗП були істотно вищими в чоловіків ( $P < 0,0001$  порівняно із жінками для обох показників), а РЗП асоціювалося зі значущою перевагою щодо виживаності, навіть після корегування на потенційні фактори, що впливають на результат.

У дослідженні II фази VALENTINO в чоловіків і жінок з метастатичним KPP з диким типом RAS, які отримували панітумумаб на додаток до FOLFOX

як індукційну терапію I лінії, спостерігалися подібні результати. Проте в дослідженні РапаМа вплив на виживаність без прогресування внаслідок додавання панітумумабу до 5-фторурацилу та лейковорину як підтримувальної терапії був значущим лише в чоловіків (відношення ризиків [BP] 0,63; 95% ДІ 0,45-0,88;  $P = 0,006$ ; у жінок BP 0,85; 95% ДІ 0,53-1,35;  $P = 0,491$ ), хоча вплив панітумумабу на загальну виживаність був подібним або дещо кращим у жінок. Схожі результати отримано в дослідженні III фази PARADIGM: кращі показники виживаності були в пацієнтів, які отримували панітумумаб порівняно з бевацизумабом на додаток до хіміотерапії FOLFOX як терапії I лінії для лікування метастатичного KPP, зокрема дистального з диким типом BRAF. Проте після стратифікації за статтю лише чоловіки отримали значну користь від панітумумабу щодо загальної виживаності (BP 0,77; 95% ДІ 0,63-0,93).

## БЕЗПЕКА

### ✓ Токсичність локорегіональних методів лікування (хірургічне лікування, променева терапія)

Дані щодо статевих відмінностей у несприятливих наслідках після операції з приводу KPP обмежені. Дослідження CAO/ARO/AIO-94 та CAO/ARO/AIO-04 показали, що жінки з раком прямої кишки мали менше післяопераційних ускладнень після операції зі збереженням сфінктера, ніж чоловіки. Дослідження, проведене в Саудівській Аравії, вказує на значно вищий рівень інфекцій місця хірургічного втручання серед чоловіків, які перенесли потенційно радикальну операцію з приводу KPP; багатовимірний регресійний аналіз показав, що в чоловіків інфекції значуще асоціювалися з IMT (відношення шансів [BШ] 1,42; 95% ДІ 1,13-1,78;  $P = 0,002$ ), а в жінок – зі співвідношенням нейтрофіли/лімфоцити  $> 5$  (BШ 2,92; 95% ДІ 1,09-7,81;  $P = 0,033$ ) та шкалою Глазго на 4-й день після операції (BШ 2,22; 95% ДІ 1,47-3,34;  $P < 0,001$ ).

Установлено, що в жінок спостерігалася вираженіша реакція кортизолу на операцію з приводу KPP навіть після врахування хірургічних факторів (час операції, відкритий чи лапароскопічний підхід). Дослідження, проведене в Японії, продемонструвало погіршення пов'язаної зі здоров'ям якості життя впродовж 1 місяця після операції зі збереженням сфінктера в чоловіків і жінок з раком прямої кишки з наступним покращенням і поверненням до початкового рівня через 12 місяців. Після операції в чоловіків відзначено значно гірше соціальне й сексуальне функціонування та проблеми із сечовипусканням; у жінок – більшу втрату апетиту. Відмінності щодо симптомів, які суттєво корелювали

**ТАБЛИЦЯ. Кореляції (значення R) між статусом загального здоров'я та шкалами симптомів у чоловіків і жінок після операції з приводу раку прямої кишки зі збереженням сфінктера в Японії (doi: 10.1186/s12957-015-0485-x)**

| Симптом          | До операції |        | Після операції |        |                 |        |                  |        |
|------------------|-------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|------------------|--------|
|                  |             |        | Через 1 місяць |        | Через 6 місяців |        | Через 12 місяців |        |
|                  | ♂           | ♀      | ♂              | ♀      | ♂               | ♀      | ♂                | ♀      |
| Втома            | -0,604      | -0,701 | -0,642         | -0,784 | -0,692          | -0,611 | -0,692           | -0,601 |
| Нудота, блювання | -0,070      | -0,017 | -0,238         | -0,175 | -0,082          | -0,132 | -0,082           | -0,405 |
| Біль             | -0,479      | -0,418 | -0,656         | -0,354 | -0,589          | -0,168 | -0,350           | -0,128 |
| Задишка          | -0,351      | -0,283 | -0,309         | -0,018 | -0,252          | -0,179 | -0,252           | -0,053 |
| Безсоння         | -0,561      | -0,303 | -0,524         | -0,669 | -0,456          | -0,290 | -0,456           | -0,404 |
| Втрата апетиту   | -0,258      | -0,365 | -0,465         | -0,590 | -0,249          | -0,294 | -0,249           | -0,470 |
| Закреп           | -0,270      | -0,093 | -0,082         | -0,099 | -0,414          | -0,176 | -0,414           | -0,137 |
| Пронос           | -0,168      | -0,393 | -0,324         | -0,183 | -0,109          | -0,031 | -0,109           | -0,091 |

Примітка: значуща кореляція виділена кольором.

з якістю життя, в різні проміжки часу ілюструє таблиця.

Гематологічна й гостра органна токсичність унаслідок хіміотерапії та променевої терапії в неоад'ювантному або ад'ювантному режимі значно тяжчі в жінок. Особливо вираженими є ефекти кишкової токсичності; токсичність щодо сечового міхура в чоловіків і жінок істотно не відрізнялася. Відновлення кишкової та сексуальної функцій залежало від передопераційної променевої терапії. Передопераційне опромінення уповільнювало відновлення кишкової та сексуальної функцій після повного мезоректального видалення й негативно впливало на сексуальну функцію в чоловіків і жінок. Навіть через 14 років після передопераційної променевої терапії пов'язана зі здоров'ям якість життя залишалася нижчою, ніж у загальній популяції; чоловіки та жінки продовжували відчувати сексуальну дисфункцію після опромінення.

### ✓ Токсичність системного лікування

Жінки, які отримують системну протиракову терапію, зазвичай мають вищу частоту симптоматичних побічних ефектів незалежно від типу лікування (хіміотерапія, імунотерапія або цільова терапія). У жінок з КРР, які отримують ад'ювантні схеми хіміотерапії на основі фторпіримідину, спостерігаються стабільно вищі частота та тяжкість гематологічних й інших побічних ефектів, аніж у чоловіків; імовірно, внаслідок більшого системного впливу через указані вище фармакокінетичні фактори. Жінки частіше, ніж чоловіки, припиняють хіміотерапію на основі фторпіримідину внаслідок побічних ефектів.

Підвищений ризик побічних ефектів хіміотерапії спостерігається й у жінок з метастазами. У дослідженні РапаМа поява нудоти й алопеції будь-якого ступеня була значно частішою в жінок, рандомізованих

для лікування панітумумабом і хіміотерапією, порівняно з чоловіками.

Дослідження, проведене в Канаді, виявило, що в пацієнтів з КРР чоловіча стать є фактором ризику виникнення будь-якої тромбоемболічної події (ВШ 1,20; 95% ДІ 1,08-1,34) та коронарної тромбоемболії (ВШ 2,15; 95% ДІ 1,74-2,64). Дослідження включало будь-яку тромбоемболічну подію, а не лише ті, що виникали під час системного лікування. Лікування бевацизумабом або фторпіримідинами значно підвищувало ризик будь-якої тромбоемболії та венозної тромбоемболії.

Проведений у Таїланді 5-річний аналіз у реальних умовах виявив підвищений ризик появи реакцій гіперчутливості до оксалиплатину в чоловіків (ВШ 2,628; 95% ДІ 1,450-4,763; P=0,001).

У пацієнтів з метастазами час уведення іринотекану може впливати на виникнення побічних ефектів, особливо в жінок. Зокрема, частота побічних ефектів 3-4-го ступеня в жінок була нижчою, коли іринотекан вводили вдень, а не вранці або вночі; в чоловіків токсичність мінімізувалася при ранковому введенні.

Не всі розбіжності в токсичності хіміотерапії між чоловіками та жінками є наслідками біологічних відмінностей; деякі пов'язані з гендером. Гендерні стереотипи, стигма та соціальні норми впливають як на поведінку пацієнтів, спрямовану на пошук медичної допомоги, так і на ставлення медичних працівників до пацієнта. Наприклад, чоловіки менш охоче повідомляють про побічні ефекти або обговорюють їх з лікарем через гендерні норми щодо «мужності» та «терплячості». Гендер може впливати ще й на те, чи сприймає пацієнт побічний ефект як «небажаний», а також на рівень стресу, який пацієнт відчуває щодо певного побічного ефекту. Жінки особливо вразливі до дистресу через сприйняття власного тіла, що впливає на їхнє ставлення до таких побічних ефектів, як алопеція або збільшення

маси тіла. Жінки частіше, ніж чоловіки, відчувають психологічний дистрес (тривогу, депресію), що може вплинути на їхній досвід побічних ефектів з боку кишківника; і навпаки, побічні симптоми з боку кишківника чи сечовивідних шляхів можуть погіршити психологічний дистрес. Усі вказані фактори можуть впливати на повідомлення про побічні ефекти в клінічних випробуваннях і клінічній практиці.

### РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Зважаючи на відмінності KPP, пов'язані зі статтю, автори рекомендують низку заходів для поліпшення бази знань і кращих результатів для пацієнтів.

1. Потрібно коректно застосовувати терміни, пов'язані зі статтю та гендером, у медичних записах, клінічних дослідженнях, реєстрах пацієнтів і клінічних базах даних. Це важливо для виявлення проблем, пов'язаних зі статтю або гендером, у наданні та наслідках онкологічних послуг, зокрема в перехресних дослідженнях для виявлення потенційної упередженості в доступі до послуг. Інші сфери досліджень охоплюють потребу специфічних для статі порогових значень гемоглобіну в калі під час скринінгу.
2. Потрібно більше лонгітюдних досліджень для визначення впливу статі та гендеру на результати, зокрема на поведінку, пов'язану зі здоров'ям
3. Потрібно підвищити обізнаність клініцистів про потенційну упередженість за статтю та гендером у рішеннях щодо лікування й дозування за допомогою освітніх ініціатив на національному, регіональному та місцевому рівнях. Такі освітні ініціативи варто посилити даними, отриманими з досліджень. Тільки вичерпне розуміння відмінностей впливу KPP на чоловіків і жінок дасть змогу індивідуалізувати рішення щодо лікування для кожного пацієнта.

### ВИСНОВКИ

Існують чіткі відмінності між чоловіками та жінками в епідеміології, проявах і наслідках KPP. Певні відмінності можуть бути пов'язані зі статтю (через притаманні біологічні механізми), інші – з гендером (через спосіб життя, доступ або досвід). Для їх уточнення потрібні подальші дослідження, щоб індивідуалізувати лікування відповідно до потреб пацієнта.

#### Література

González-Flores E., García-Carbonero R., Élez E., Redondo-Cerezo E., Safont M.J., Vera García R. Gender and sex differences in colorectal cancer screening, diagnosis and treatment. *Clin. Transl. Oncol.* 2025 Jan 17. doi: 10.1007/s12094-024-03801-0.

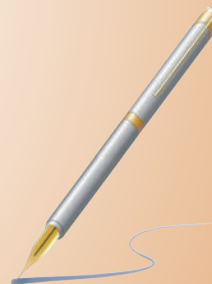


МИ РОБИМО СКЛАДНЕ  
ЗРОЗУМІЛИМ,  
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

# DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

*Ексклюзивно  
Професійно  
Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ  
ВАШИХ ДІЙ  
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: [doctorstar7111@gmail.com](mailto:doctorstar7111@gmail.com)  
<https://doctorstar.com.ua>



## Дуспаталін® – контроль над спазмом і болем протягом 24 годин<sup>\*,1,2</sup>



- ✓ Діє на спазм та біль та зберігає нормальний тонус гладко-м'язових клітин<sup>1,\*\*</sup>
- ✓ Оригінальний препарат мебеверину
- ✓ Селективна дія проти спазму та болю<sup>1,\*\*\*</sup>

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

\*\* Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника

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

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін®

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

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

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

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії, тверді.

Склад. 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду 200 мг.

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

Код АТС: A03A A04.

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

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