

- Практичні рекомендації AASLD щодо первинного склерозивного холангіту та холангіокарциноми
- Екзокринна недостатність підшлункової залози та кишковий мікробіом за раку підшлункової залози: ціль для майбутніх діагностичних тестів і терапії?
- Інфекція *Helicobacter pylori*: динамічний процес від діагностики до лікування

**Гептрал®**
Адеметіонін

ГЕПТРАЛ® – результат, який можна побачити та відчуті ВЖЕ НА 7-й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}

Доведено швидко та надовго* знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми**



Відновлює структуру та функцію печінки³⁻⁶



Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵



Нормалізує обмін – ТГ та загального холестерину⁷



Сприяє поліпшенню ліпідограмі⁸⁻¹⁰



Коротка інформація про препарат Гептрал®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дієсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дієсно необхідно від 24.02.2021.

Склад. 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 500 мг адеметіоніну (L-адеметионіну), що відповідає 500 мг чистого адеметіоніну. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньочеревний холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньочеревний холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дієчної речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм цистину та/або сприяють гіомоцистемії та/або гіперомоцистемії (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаків у пацієнтів з первинною або вторинною стадією гіперамоніемії. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолати) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнти з групи ризику (вживаючи алкоголь, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші захворювання або способ харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біліярними психозами. Поєднанням про пацієнтів, у яких відбувся перепад від депресії до епілепсії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз. Результати його можуть помилково вказувати на підвищений рівень лейкоцитів у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня лейкоцитів у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосуванням таблеток. Дозову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.** Рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньочеревний або внутрішньом'язовий: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). Підтримочна терапія. Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, криху від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утриматися від їх застосування. Для внутрішньочеревного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочеревного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно діал розвести 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 лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, криху від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астено, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у першій дові триместра вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпечна та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг, наказ МОЗ України №10153 від 20.06.2022 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, наказ МОЗ України №10182 від 22.06.2022. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дієсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дієсно необхідно від 24.02.2021.

Інформація призначена для медиків та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Діа швидко та надовго має на увазі 7-й день терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ/ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 міс згідно даних клінічних досліджень. **Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП.

ВПХ – внутрішньочеревний холестаз, ХЗП – хронічне запалення печінки, ТГ – тригліцериди.

Література. 1. Frezza M., Surrienti C., Mancillo G. et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol.* 1999;99(1):211-5. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)91250-5. 2. Александрофф Т. М., Бабаков Я. Е. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Noureddin, M., Surtee Sander-Struckmeier, and Jose M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1999;99:211-215. 5. Подимова С. Д. Адеметионін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ. №13 від 15.06.2010. 6. «Розовий цистин» та адеметионін / Н. Б. Губергін, П. Г. Фоменко, О. А. Толубова, Г. М. Лукашечні, Н. В. Бельська, А. Н. Ангелова // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Vergani, A., Baldini, Khalil M., Voci, Putignano, Miraglia. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Stress and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules*. 2020 Sep 15;25(18):4237. PMID: 32942773; PMCID: PMC7570632. 8. Барановський А. Ю., Раїковський К. І., Марченко Н. В. Застосування S-адеметионіну (Гептрал®) у терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. 2010. 1-4. 9. Liao Boming. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. 2013. *Chinese Hepatol.* 13(4). **Склад.** 10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші симптоми ВПХ.

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

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

UKR2269122

Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹

Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней);

МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопії), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; **МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

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

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

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

Тел.: +38 (044) 494-33-88

UA_MEZ_13_2022_V1-print затв. 12/12/2022.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

ДИЗАЙН

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

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

Підписано до друку 25.03.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік





*А ми ще є. І то найбільше диво,
Що цей народ іще раз воскреса.*

*Весна прийшла так якось несподівано!
Зима стояла міцно до пори.
Вітри війнули з півдня. І тоді вона
немов у Ворсклу з'їхала з гори.
Ще сніг ковтала повідь широченна,
і рала ждав іще тужавий лан.
А під горою вишня наречена
вже до віночка міряє туман.
Подовшав день.
Полегли ці тіні,
вечірні тіні спогадів і хмар.
І дика груша в білому цвітінні
на ціле поле світить, як ліхтар.
Уже в дітей порожевіли личка.
Уже дощем надихалась рілля.
І скрізь трава, травиченька, травичка!
І сонце сипле квіти, як з бриля.*

*Воскресли люди, хоч який хто квелий,
після облоги схожі на примар.
І монастир з цвітіння тих жарделей
пливе у небо, як з рожевих хмар.
О Боже духів і живої плоті!
Я вперше усміхаюся, прости.
Яксь галузка в тому живоплоті
і та он пнеться, хоче розцвісти.*

Ліна Костенко



У номері:

GASTROREVIEW

- 5 Практичні рекомендації AASLD щодо первинного склерозивного холангіту та холангіокарциноми
- 19 Оновлені рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації для клінічної практики щодо епідеміології, діагностики та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

ДОКАЗОВА ПРАКТИКА

- 11 Основні форми стеатотичної хвороби печінки в клінічних прикладах: час замислитися, змінюватися та діяти

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 16 Оновлення щодо стратегії внутрішньовенної інфузійної терапії при гострому панкреатиті

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 24 Екзокринна недостатність підшлункової залози та кишковий мікробіом за раку підшлункової залози: ціль для майбутніх діагностичних тестів і терапії?
- 30 Інфекція *Helicobacter pylori*: динамічний процес від діагностики до лікування

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

- 35 Диференційна діагностика хронічної діареї: алгоритм диференціації синдрому подразненого кишківника з діареєю від інших органічних шлунково-кишкових захворювань з особливим акцентом на екзокринну недостатність підшлункової залози

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 39 Функціональні харчові продукти при гастроєзофагальній рефлюксній хворобі

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ AASLD ЩОДО ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗИВНОГО ХОЛАНГІТУ ТА ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

ЩО НОВОГО В РЕКОМЕНДАЦІЯХ ПОРІВНЯНО З 2010 РОКОМ?

- Включено рекомендації з діагностики та лікування холангіокарциноми (ХКА) в пацієнтів із/без первинного склерозивного холангіту (ПСХ).
- Запроваджено термін «значуща стриктура», котру визначають як будь-яку жовчну стриктуру загальної печінкової протоки або печінкових проток, асоційовану з появою ознак/симптомів обструктивного холестазу та/або бактеріального холангіту (табл. 1).
- У пацієнтів із сумнівними результатами магнітно-резонансної томографії з холангіопанкреатографією (МРТ/МРХПГ) варто виконати повторну високоякісну МРТ/МРХПГ із діагностичною метою. Слід уникати ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії – ЕРХПГ (рис. 2).
- У пацієнтів із ПСХ без явного запального захворювання кишківника (ЗЗК) необхідно виконати діагностичну колоноскопію з отриманням гістологічних біоптатів; її варто проводити повторно що 5 років, якщо ЗЗК не діагностовано спочатку.
- Скринінг раку товстої кишки слід починати з 15-річного віку у хворих на ПСХ та ЗЗК.
- Доступні нові клінічні шкали оцінки ризику ПСХ, але ймовірність розвитку значних подій в окремих пацієнтів слід інтерпретувати з обережністю.
- Усіх хворих на ПСХ варто розглядати як потенційних учасників клінічних досліджень; але слід розглянути доцільність прийому урсодезоксихолевої кислоти – УДХК (13-23 мг/кг/добу) та продовжити за доброї переносимості, покращення вмісту лужної фосфатази – ЛФ (γ-глутамілтрансферази (ГГТ) у дітей) та/або симптомів через 12 місяців лікування.
- ЕРХПГ із біопсією жовчовивідних шляхів для виконання цитології та флуоресцентного гібридизаційного аналізу *in situ* (FISH) варто проводити в усіх пацієнтів із підозрою на перипортальну або дистальну ХКА.
- Трансплантацію печінки після неoad'ювантної терапії рекомендовано хворим на перипортальну ХКА <3 см у діаметрі, яка є неоперабельною або виявлена під час діагностування ПСХ за відсутності внутрішньопечінкових або позапечінкових метастазів (рис. 3).

ВСТУП

ПСХ являє собою холангіопатію, яка характеризується хронічним фіброзним запаленням, пошкодженням біліарного дерева й часто поєднується із ЗЗК. Більшість пацієнтів із ПСХ мають фіброзні жовчні стриктури на холангіограмі, тоді як невелика кількість страждає від ПСХ дрібних проток

на тлі незміненої холангіограми, але з типовими гістологічними ознаками ПСХ у біоптатах печінки. У невеликій кількості випадків спостерігають overlap-синдром ПСХ – автоімунний гепатит (АІГ). ПСХ уражає як чоловіків, так і жінок і може виникати в будь-якому віці. Він вважається автоімунним захворюванням, хоча патофізіологія залишається недостатньо вивченою. ПСХ часто призводить

до холестатичного ураження печінки, цирозу, печінкової недостатності та може рецидивувати у 20-30% пацієнтів після трансплантації. ПСХ супроводжується високим ризиком розвитку ХКА та колоректального раку. Наразі немає ефективного лікування ПСХ; у таблиці 1 наведено нову термінологію, яка характеризує біліарні стриктури.

Етіологія ПСХ

Кілька різноманітних механізмів призводять до розвитку та прогресування ПСХ (рис. 1). Існує чітка генетична схильність, пов'язана з носійством лейкоцитарного антигену людини (HLA) [42-48] та інших додаткових не-HLA-локусів [46, 49]. Дані доказової медицини свідчать, що ЗЗК може стати причиною ПСХ, а не просто епіфеноменом [52, 53]. Кілька досліджень продемонстрували порушення кишкового бар'єра при ПСХ [54-56]; з'являється дедалі більше доказів впливу дисбактеріозу товстого кишківника на виникнення ПСХ [57-72]. Порушення міграції лімфоцитів кишківника [73, 74] та/або транслокація мікробних компонентів або метаболітів [67, 75, 76] здатні індукувати активацію біліарних епітеліальних клітин, перибіліарне запалення з участю макрофагів [77, 78], еозинofilів [79-81] і Т-клітин [82-84]. Однак специфічний антиген / імунна відповідь іще не визначені [85-87]. Фіброз великих жовчних проток у разі ПСХ асоційований із гіперплазією перибіліарних залоз і активацією перибіліарних мезенхімальних клітин,

які набувають фенотипу міофібробластів [93, 94]. Стриктури великих жовчних проток, зменшення відтоку жовчі підвищують тиск жовчі; холестаз асоційовані зміни жовчі здатні додатково спричинити прогресування захворювання [95-97].

Діагностика ПСХ

ПСХ слід підозрювати в усіх пацієнтів із холестазом, особливо на тлі ЗЗК. Діагноз ґрунтується на виявленні характерних стриктур під час холангіографії (рис. 2). Обов'язково потрібно виключати вторинний склерозивний холангіт, особливо за відсутності ЗЗК (табл. 2). Діагноз дрібнопротокового ПСХ встановлюють на підставі гістологічних даних, типових або сумісних із ПСХ за нормальної холангіограми. За підозри на дрібнопротоковий ПСХ без ЗЗК потрібно виключити носійство алелів АТФ-зв'язувального касетного транспортера В, відомого також як ген білка множинної резистентності-3. За наявності клінічних, біохімічних, гістологічних ознак АІГ і холангіографічних ознак ПСХ слід розглянути ймовірність overlap-синдрому ПСХ-АІГ, також відомого як ПСХ із перехресними ознаками АІГ. І навпаки, перехрещення ПСХ-АІГ слід розглянути у хворих на АІГ та ЗЗК із незрозумілими лабораторними ознаками холестазу або відсутністю відповіді на традиційну глюкокортикоїдну терапію. Алгоритм діагностики значущих стриктур представлено на рисунку 3.

ТАБЛИЦЯ 1. Сучасна термінологія ПСХ

ПСХ	Хронічне холестатичне захворювання печінки, ймовірно, автоімунного походження, котре характеризується запаленням і фіброзом внутрішньопечінкових та/або позапечінкових жовчних проток, що призводить до утворення стриктур жовчних проток, і часто асоційоване із ЗЗК
ПСХ дрібних жовчних проток	Менш поширений варіант ПСХ, який характеризується типовими холестатичними та гістологічними ознаками ПСХ, але з незміненими жовчними протоками при холангіографії
Синдром перехресту ПСХ-АІГ	Конкурувальні діагностичні ознаки ПСХ та клінічні, біохімічні, гістологічні симптоми АІГ
Вторинний склерозивний холангіт	Стриктури жовчовивідних шляхів унаслідок визначених причин, які можуть призвести до вторинного біліарного цирозу
IgG ₄ -склерозивний холангіт	Стриктури жовчовивідних шляхів унаслідок підвищення рівня IgG ₄ -позитивних плазматичних клітин у тканинах; підвищення вмісту IgG ₄ у сироватці крові часто пов'язані з ураженням підшлункової залози
Домінантна стриктура	Жовчовивідна стриктура на ЕРХПГ діаметром ≤1,5 мм у загальній жовчній протоці або ≤1 мм у печінковій протоці
Велика стриктура	Стриктура жовчних шляхів на МРТ із ХПГ зі звуженням загальної жовчної протоки або печінкових проток на >75%
Значуща стриктура	Будь-яка жовчна стриктура загальної жовчної протоки або печінкових проток, асоційована з ознаками або симптомами обструктивного холестазу та/або бактеріального холангіту

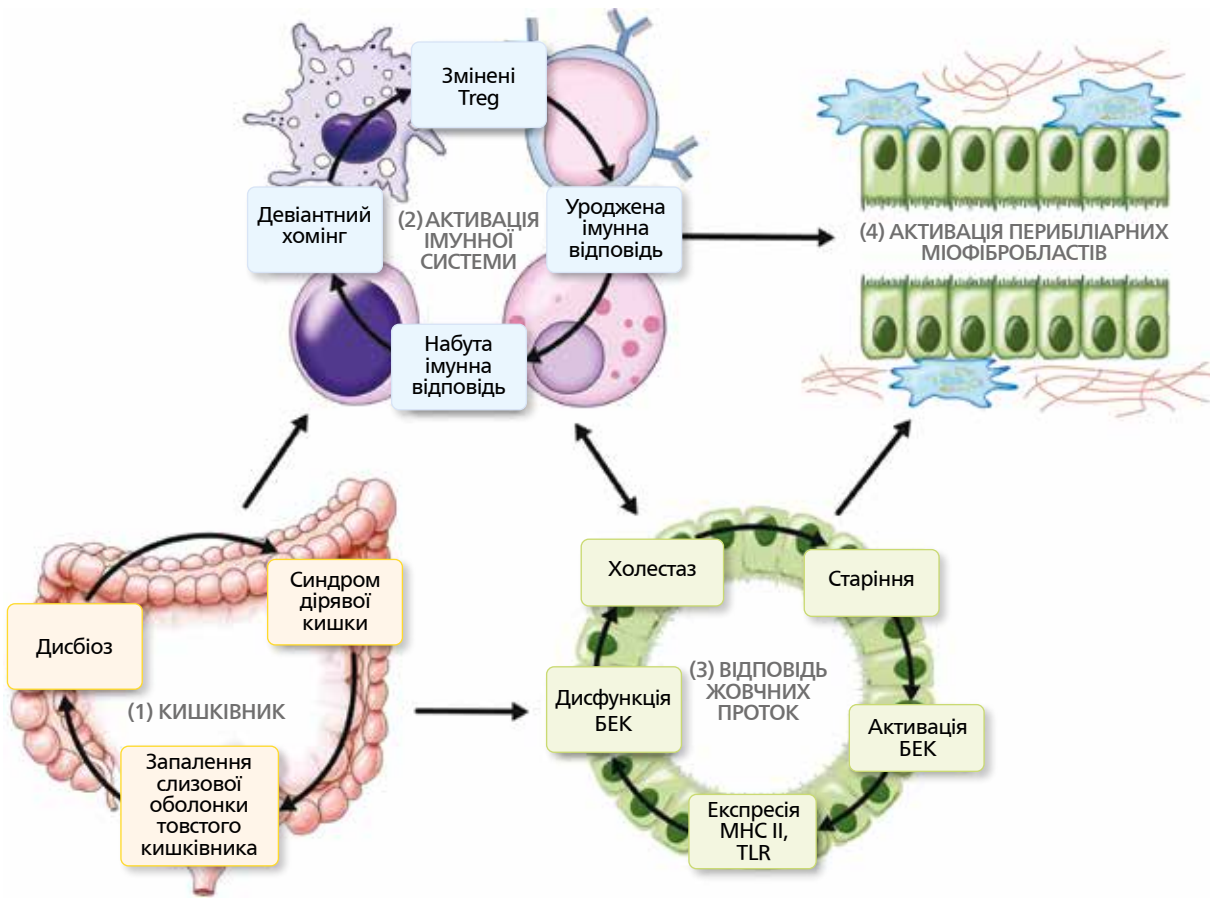


Рис. 1. Патогенез ПСХ

Примітки: БЕК – біліарна епітеліальна клітина; MHC II – великий комплекс гістосумісності II класу; TLR – Toll-подібний рецептор; Treg – регуляторні T-клітини.

Сучасна модель патогенезу ПСХ включає чотири основні напрями, які підкреслюють важливість генетичної схильності та впливу довкілля. 1. У кишківнику відбуваються зміни мікробіому, запалюється слизова оболонка, порушується кишковий бар'єр і виникає синдром дірчастої кишки. 2. Кишкові лімфоцити, мікробні продукти та/або метаболіти транслюкуються через ворітну вену безпосередньо до печінки, активуючи вроджені та набуті імунні реакції. 3. Мікробні компоненти / їхні метаболіти можуть діяти безпосередньо, активуючи жовчовивідні епітеліальні клітини та спричиняючи прогресування запальних реакцій. 4. Перибіліарні залози розширюються, а перибіліарні мезенхімальні клітини через сигнальний шлях Hedgehog набувають фенотипу міофіброblastів, що призводить до фіброзу великих протоків.

Біохімічні та серологічні дослідження

Біохімічні маркери чутливі, але неспецифічні для ПСХ. Холестатичний біохімічний профіль із підвищеними печінковими ферментами, як-от ЛФ і ГГТ, спостерігається в 75% пацієнтів [40]. Показово, що підвищення амінотрансфераз трапляється часто й не обов'язково свідчить на користь АІГ, якщо вони не перевищують більш ніж у 5 разів верхню межу норми (ВМН) [109]. Однак точні діагностичні критерії overlap-синдрому ПСХ-АІГ поки що не встановлені.

У пацієнтів із ПСХ часто виявляють підвищення рівня сироваткових аутоантитіл, включаючи антинуклеарні, антигладком'язові та перинуклеарні антинейтрофільні антитіла, що, ймовірно, вказує на імунну дисрегуляцію [110, 111]. На відміну від первинного біліарного холангіту й АІГ аутоантитіла мають мінімальну діагностичну значущість для ПСХ [112]. Підвищення сироваткового IgG₄

відзначають у ≈15% пацієнтів із ПСХ, але клінічне значення залишається неясним [113, 114]. Високий титр IgG₄ (>5,6 г/л) трапляється рідко та свідчить про IgG₄-склерозивний холангіт, тоді як індекс IgG₄/IgG₁ <0,24 дає змогу виключити IgG₄-склерозивний холангіт за сироваткової концентрації IgG₄ 1,4-2,8 г/л [114, 115].

ЛІКУВАННЯ ПСХ

Нині не існує рекомендованих ліків для терапії ПСХ, не доведено, що певний медикамент здатний зупинити прогресування захворювання. Тому наразі лікування ПСХ полягає у своєчасному розпізнаванні та терапії ускладнень за їх появи. Трансплантацію печінки рекомендовано пацієнтам із рефрактерним холангітом та/або декомпенованим цирозом печінки.

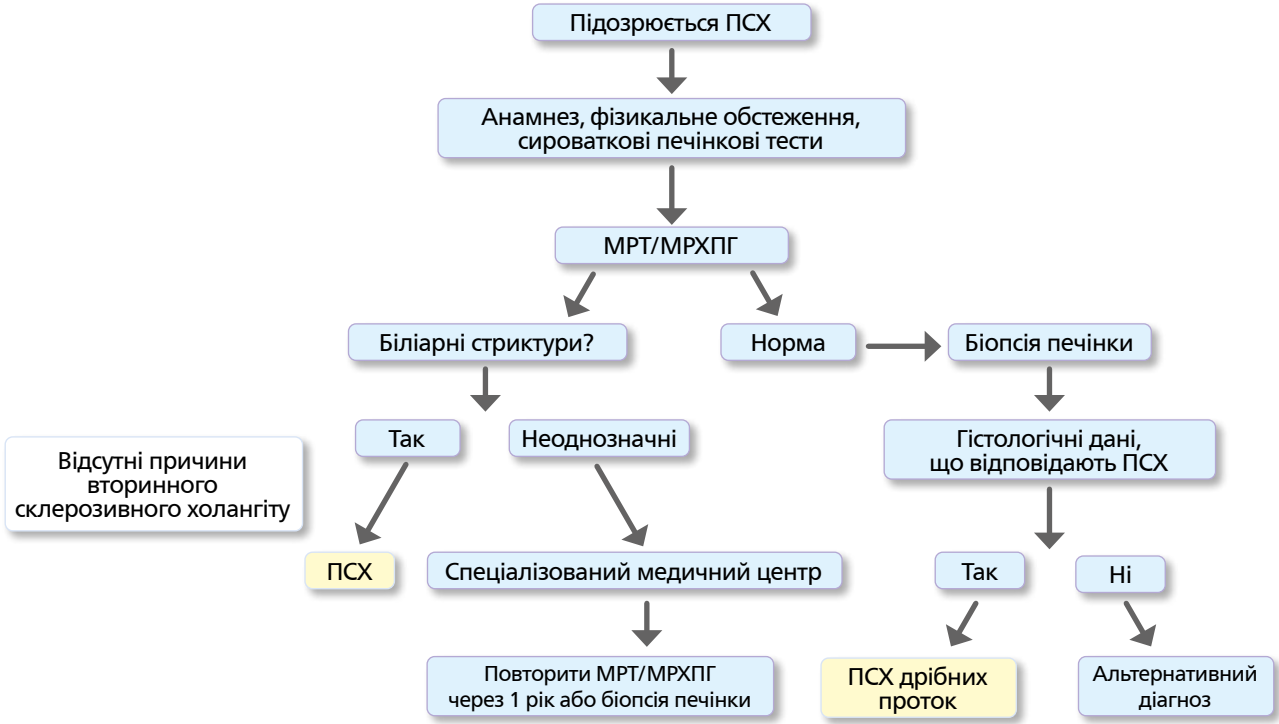


Рис. 2. Алгоритм діагностики ПСХ

Пацієнти з підозрою на ПСХ мають пройти ретельне клінічне обстеження, що включає збір анамнезу, фізикальне обстеження, визначення сироваткових печінкових проб із подальшим проведенням МРТ/МРХПГ. Наявність біліарних стриктур за відсутності вторинних причин склерозивного холангіту вважається діагностично значущою. Неоднозначні результати МРТ мають спонукати до обстеження у високоспеціалізованому центрі, повторної візуалізації через рік або біопсії печінки. Якщо початкова МРТ/МРХПГ відповідає нормі, слід виконати біопсію печінки для діагностики дрібнопротокового ПСХ та виключення альтернативної патології.

ТАБЛИЦЯ 2. Етіологія вторинного склерозивного холангіту

Інфекційна	• ВІЛ-асоційована холангіопатія • Рецидивний піогенний холангіт • Підгострий негнійний холангіт • Паразитарна холангіопатія: гідатидні кісти, ехінокок, клонорхоз, опісторхоз, аскаридоз, фасціольоз, шистосомоз
Ішемічна	• Критично хворі пацієнти • Спадкова геморагічна телеангіектазія • Внутрішньоартеріальна хіміотерапія • Тромбоз печінкової артерії
Злоякісна	• Холангіокарцинома • Дифузні внутрішньопечінкові метастази • Гістіоцитоз • Лімфома
Автоімунна	• Еозинофільний холангіт • Печінкова запальна псевдопухлина • IgG₄-асоційований холангіт • Базофільно-клітинна холангіопатія • Саркоїдоз
Анатомічні	• Холедохолітіаз • Внутрішньопечінковий літіаз • Муковісцидоз печінки • Хірургічна травма жовчовивідних шляхів • Анатомічні стриктури • Портальна гіпертензивна біліопатія • Рецидивний панкреатит
Ятрогенна	• Імунотерапія контрольних точок імунної відповіді (пембролізумаб, ніволумаб, атезолізумаб)

Медикаментозне лікування

Велика кількість жовчогінних, імуносупресивних, протимікробних, антифіброзних засобів застосовувалася в лікуванні ПСХ; але

не доведено, що будь-який із препаратів здатний змінити природний перебіг захворювання та надати вагомі клінічні переваги. Преднізолон [233], метотрексат [234], азатіоприн [235],

ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ

1. Пацієнтам із підозрою на ПСХ потрібно провести 3D-MPT/МРХПГ з аксіальними зображеннями T1w, T2w і контрастним підсиленням із метою виявлення холангіографічних ознак ПСХ, включаючи внутрішньопечінкові та/або позапечінкові стриктури, що чергуються з нормальними або незначно розширеними сегментами.
2. У пацієнтів із підозрою на ПСХ та нормальними результатами МРТ/МРХПГ із високою роздільною здатністю слід розглянути доцільність біопсії печінки з метою виключення ПСХ дрібних проток. Пацієнтів із сумнівними результатами МРТ/МРХПГ варто спрямувати до високоспеціалізованого центру для повторного проведення високоякісної МРТ/МРХПГ або біопсії печінки. Проведення повторної МРТ/МРХПГ можна розглянути через 1 рік, якщо діагноз залишається неясним.
3. У діагностиці ПСХ слід уникати ЕРХПГ.
4. У всіх пацієнтів з імовірним ПСХ слід визначити сироватковий рівень IgG₄ з метою виключення IgG₄-склерозивного холангіту.
5. Не варто проводити біопсію печінки в пацієнтів із типовими холангіографічними ознаками на МРТ/МРХПГ, за винятком випадків, коли існують побоювання щодо overlap-синдрому з АІГ.
6. Ілеоколоноскопію з біопсією потрібно виконати пацієнтам з уперше встановленим діагнозом ПСХ і відсутністю попереднього діагнозу ЗЗК. У пацієнтів без ЗЗК слід розглядати повторну ілеоколоноскопію з 5-річним інтервалом або виконати негайно за наявності ознак, що вказують на ЗЗК.
7. Стан пацієнтів із ПСХ дрібних проток слід моніторувати за допомогою МРТ/МРХПГ що 3-5 років із метою скринінгу патології великих проток.
8. Потрібно виконати стратифікацію ризику, визначити стадію фіброзу при діагностиці ПСХ та проводити їх регулярно під час контрольних оглядів.
9. Щільність печінки, вимірювана за допомогою транзитornoї еластографії або магнітно-резонансної еластографії, нині вважається найкращим методом оцінки фіброзу печінки при ПСХ.
10. Проведення біопсії печінки з метою визначення стадії фіброзу не рекомендоване.

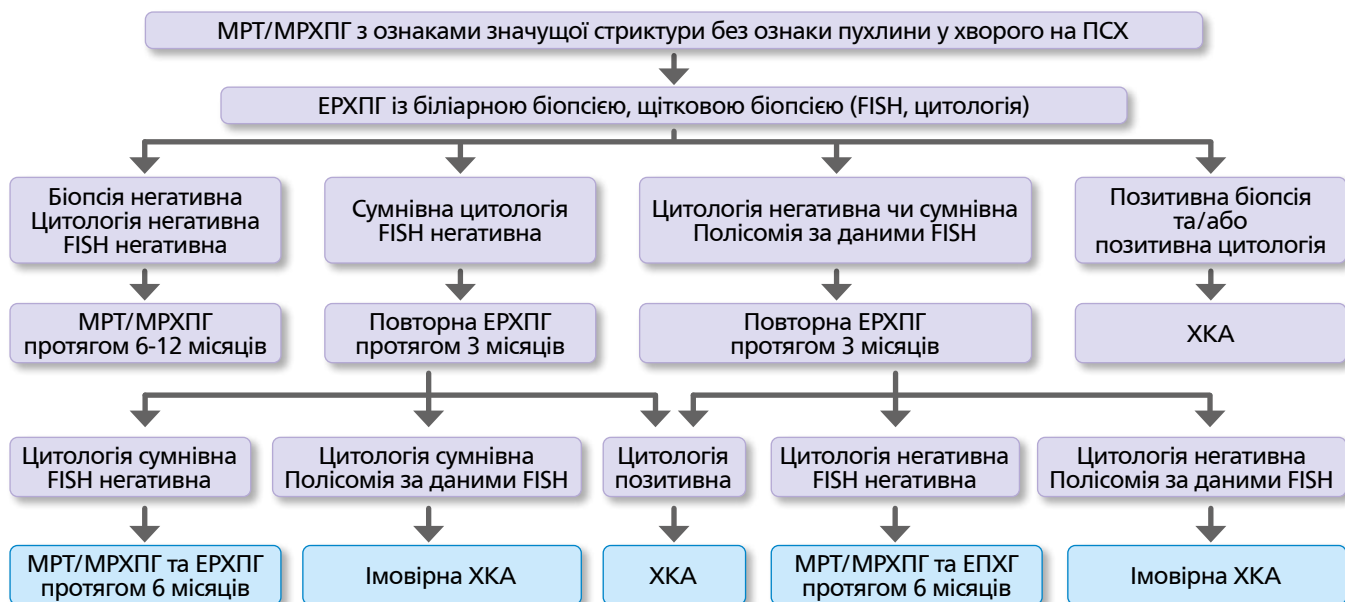


Рис. 3. Алгоритм діагностики значущих стриктур у разі ПСХ

Виявлення значущої стриктури в пацієнтів із ПСХ варто проводити відповідно до алгоритму діагностики та лікування, що починається з ЕРХПГ зі взяттям біліарної біопсії зі значущої стриктури, а також щіткової біопсії для виконання FISH, цитології. При отриманні початкових негативних результатів біопсії, цитології та FISH потрібно виконати повторну МРТ/МРХПГ через 6-12 місяців. У разі початкового виявлення підозрілої цитології з негативним результатом FISH потрібно повторити ЕРХПГ через 3 місяці, при сумнівній цитології з негативною FISH повторюють МРТ/МРХПГ та ЕРХПГ через 6 місяців; підозріла цитологія з полісомією за результатами FISH відповідає ймовірній ХКА, а позитивна цитологія є діагностично значущою щодо ХКА. Початкова негативна/підозріла цитологія з полісомією за даними FISH має спонукати до повторення ЕРХПГ через 3 місяці; позитивна цитологія свідчить на користь ХКА; при негативній цитології з негативним результатом FISH слід виконати повторну МРТ/МРХПГ та ЕРХПГ через 6 місяців; наступне негативне цитологічне дослідження з полісомією FISH може свідчити про ймовірну ХКА. Початкове отримання позитивної біопсії та/або позитивної цитології свідчить про ХКА.

пеніциламін [168], такролімус [236], колхіцин [237], нікотин [238], мікофенолату мофетил [167], пен-токсифілін [239], будесонід [166], метронідазол [172], силімарин [240], пірфенідон [241] та етанерцепт [242] не змогли надати докази ефективності.

Урсодезоксихолева кислота

УДХК є найвивченішим препаратом у разі ПСХ. Потенційні переваги при ПСХ включають збільшення відтоку жовчі, прямий і опосередкований цитопротекторний вплив, стабілізацію клітинних мембран, імуномодуляцію, розведення гідрофобного пулу жовчних кислот і зниження регуляції апоптозу. Крім того, УДХК має протизапальні та протинабрякові властивості [244]. Докази її ефективності при ПСХ не є послідовними. Дослідження з використанням низьких доз УДХК (13-15 мг/кг/день) продемонстрували покращення показників ЛФ протягом 12 місяців, але без покращення гістологічного стану печінки або виживання без трансплантації [169]. Докази застосування проміжних доз УДХК (17-23 мг/кг/добу) визнані непереконаливими [171,

245]. У найбільшому на сьогодні дослідженні УДХК у дозі 17-23 мг/кг не сприяла статистично вірогідному зниженню потреби в трансплантації печінки, ХКА чи загальної смертності [246]. Багатоцентрове контрольоване дослідження, проведене за участю 150 пацієнтів, які отримували високі дози УДХК (28-30 мг/кг/добу) або плацебо, було припинено достроково через безрезультатність [229]. За даними аналізу *post hoc*, використання УДХК пов'язано з підвищенням ризику виникнення серйозних небажаних явищ [247]. Окрім того, в пацієнтів із ПСХ та виразковим колітом високі дози УДХК асоційовані з підвищеним ризиком розвитку колоректальної неоплазії [248]. Тому застосування високих доз УДХК не рекомендовано.

У попередніх настановах Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2010) не рекомендовано використовувати УДХК як медикаментозну терапію ПСХ [249]. Однак нещодавні дані, отримані в дорослих, показали, що значуще зниження ЛФ асоціюється зі значно кращими результатами, включаючи:

ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ

11. Варто враховувати можливість усіх пацієнтів із ПСХ брати участь у клінічних дослідженнях.
12. Пацієнтам, які не підходять або не зацікавлені брати участь у клінічних дослідженнях, зі стійко підвищеним рівнем ЛФ або ГГТ, можна рекомендувати УДХК 13-23 мг/кг/добу та продовжити лікування за умови значного зниження/нормалізації ЛФ (ГГТ у дітей) та/або покращення симптомів через 12 місяців лікування.
13. Нині недостатньо доказових даних, щоб рекомендувати використовувати пероральний ванкомицин для лікування ПСХ.
14. Хворих на ПСХ із супутнім АІГ слід лікувати згідно з рекомендаціями AASLD щодо терапії АІГ.
15. Антибіотики слід застосовувати за бактеріального холангіту з урахуванням даних МРХПГ для виключення значущої стриктури.
16. ЕРХПГ необхідно виконати при бактеріальному холангіті за недостатньої відповіді на антибіотики.
17. Показано проведення верхньої ендоскопії з метою скринінгу варикозних змін стравоходу, якщо щільність печінки >20 кПа за даними транзитної еластографії або кількість тромбоцитів $\leq 150\,000/\text{мм}^3$.
18. Скринінг ХКА, карциноми жовчного міхура слід виконувати щорічно та включати зображення черевної порожнини, бажано за допомогою МРТ/МРХПГ із/без сироваткового рівня СА 19-9. Спостереження за хворими ПСХ віком <18 років і ПСХ дрібних проток не рекомендоване.
19. Внутрішньопотокові зразки тканини зі значущих стриктур для цитології та FISH слід отримувати регулярно під час ЕРХПГ.
20. Варто розглянути можливість холецистектомії у хворих на ПСХ із поліпами жовчного міхура >8 мм, бажано у високоспеціалізованому центрі при прогресивному перебігу хвороби. Поліпи ≤ 8 мм можна контролювати за допомогою ультразвукового дослідження щонайменше 6 місяців.
21. Хворі на ПСХ із цирозом печінки мають проходити обстеження на гепатоцелюлярну карциному відповідно до поточних рекомендацій AASLD.
22. У хворих на ПСХ та ЗЗК слід розпочати проводити колоноскопію з високою роздільною здатністю та біопсією у віці 15 років і повторювати її щонайменше 1-2 роки з метою оцінки дисплазії товстої кишки.

Література

Bowlus C.L., Arrivé L., Bergquist A., et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023; 77 (2): 659-702. doi: 10.1002/hep.32771.



Олександра Юріївна ФІЛІПОВА, доктор медичних наук, професор,
кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології,
Дніпровський державний медичний університет

ОСНОВНІ ФОРМИ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ В КЛІНІЧНИХ ПРИКЛАДАХ: ЧАС ЗАМИСЛИТИСЯ, ЗМІНЮВАТИСЯ ТА ДІЯТИ

Минулого року на Міжнародному гепатологічному конгресі Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL), який відбувся у Відні 21-24 червня, прийнято нову класифікацію та номенклатуру жирової хвороби печінки, представлено положення Делфі-консенсусу. Згідно із сучасними уявленнями нині замість термінів «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП) і «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ) слід використовувати нові дефініції – «стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією» (СХПМД) і «стеатогепатит, пов'язаний із метаболічною дисфункцією» (СГМД) відповідно [7].

Експерти зауважують, що найпоширенішими причинами стеатотичної хвороби печінки (СХП) є СХПМД, алкоголь-асоційована хвороба печінки (АХП) та їх перекриття (МетАХП). СХПМД визначають як наявність стеатозу печінки в поєднанні з одним кардіометаболічним фактором ризику та відсутністю будь-якої іншої видимої причини ураження гепатоцитів [7]. Установлення діагнозу СХПМД не означає, що інші причини СХП не потрібно розглядати. Запроваджено також окрему категорію для пацієнтів із СХПМД та підвищеним споживанням алкоголю – МетАХП – для опису пацієнтів із СХПМД, які споживають більшу кількість алкоголю на тиждень (140 г/тиж для жінок і 210 г/тиж для чоловіків) [7].

Основною метаболічною дисфункцією, що лежить в основі СХПМД, є резистентність до інсуліну, а обрані метаболічні фактори ризику неоднаково прогнозують резистентність до інсуліну. Резистентність до інсуліну та стеатоз можуть бути наявними за відсутності будь-яких кардіометаболічних факторів ризику, особливо в молодих пацієнтів [7]. Установлювати діагноз СХПМД рекомендують на підставі виявлення щонайменше одного з 5 кардіометаболічних критеріїв:

- індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² (для осіб азійського походження – 23 кг/м²) чи окружність талії >94 см у чоловіків і >80 см у жінок або з урахуванням етнічної приналежності;
- рівень глюкози в сироватці крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, або рівень глюкози через 2 години після навантаження $\geq 7,8$ ммоль/л, або глікозильований гемоглобін (HbA1c) $\geq 5,7\%$, або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, або лікування ЦД 2-го типу;
- артеріальний тиск (АТ) $\geq 130/85$ мм рт. ст. або специфічне антигіпертензивне лікування;
- тригліцериди (ТГ) у плазмі $\geq 1,7$ ммоль/л або гіполіпідемічна терапія;
- холестерин (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі $<1,0$ ммоль/л у чоловіків і $<1,3$ ммоль/л у жінок або гіполіпідемічна терапія [7].

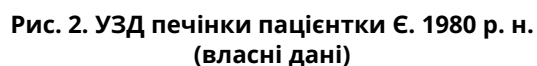
Експерти наводять діагностичний алгоритм у разі виявлення ознак стеатозу печінки за допомогою візуалізаційних методів досліджень або біопсії печінки (рис. 1).

Отримані знання лікар завжди використовує у своїй практичній діяльності, тому розглянемо кілька клінічних випадків саме з позицій оновлених уявлень щодо СХПМД.



КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 1

Виконані стеатометрія й еластометрія, отримано такі результати: S0-S1 та F0 за шкалою METAVIR відповідно. На підставі виявлення інструментальних ознак стеатозу печінки та трьох кардіометаболічних критеріїв (IMT – 28,3 кг/м², АТ – 160/95 мм рт. ст., ТГ – 2,78 ммоль/л), а також установлених змін



КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 2

12

метформін), гіпотиреоз, жовчнокам'яну хворобу, АГ, протягом 20 років має зайву вагу. Алкоголь не вживає. У ході об'єктивного дослідження діагностовано ожиріння: ІМТ – 37,1 кг/м². При проведенні ініціального лабораторного обстеження виявлено біохімічні ознаки цитолізу, холестазу, дисліпідемії та зміни показників вуглеводного обміну (табл. 1). Під час додаткового обстеження не виявлені маркери вірусних гепатитів В, С, антинуклеарні й антимітохондріальні антитіла.

ТАБЛИЦЯ 1. Результати лабораторного обстеження пацієнта К. у динаміці лікування

Показник	До лікування	На тлі лікування Гептрал®	
		7-ма доба	14-та доба
Загальний білірубін, мкмоль/л	28,7	20,1	16,2
АЛТ, од/л	100,3	72	49
АСТ, од/л	92	69	34
ГГТП, од/л	167	112	62
HbA1c, %	7,8	–	7,1
Глюкоза натще, ммоль/л	6,8	–	5,2
ХС, ммоль/л	6,9	–	5,4
ТГ, ммоль/л	3,01	–	2,3
ЛПНЩ, ммоль/л	3,49	–	2,51
Сечова кислота, ммоль/л	518	–	416

У ході УЗД діагностовано стеатоз печінки 3-го ступеня, дифузну неоднорідну грубозернисту структуру печінки з високою щільністю та значним дистальним згасанням звуку, значну згладженість судинного рисунка (рис. 3). При проведенні еластографії отримані показники відповідали F2 за шкалою METAVIR.

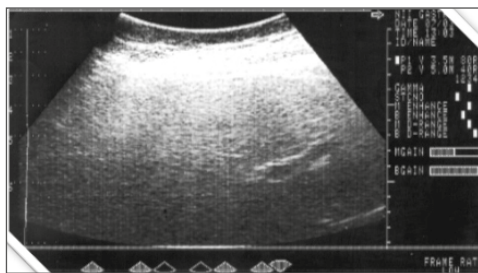


Рис. 3. УЗД печінки пацієнта К. 1961 р. н. (власні дані)

Додатково проведено оцінювання за шкалами Fibro Test (фіброз печінки) – F2, ActiTest (активність некрозапального процесу в печінці) – A3, SteatoTest (стеатоз печінки) – S3, NashTest (тяжкість НАСГ в інсулінорезистентних пацієнтів із надмірною масою тіла, діабетом або гіперліпідемією) – N2, Ash Test (діагностика алкогольного гепатиту) – H0.

На підставі отриманих даних сформульовано клінічний діагноз: СГМД із мінімальною активністю; жовчнокам'яна хвороба, хронічний калькульозний холецистит у стадії нестійкої ремісії; ожиріння 2-го ступеня; АГ II стадії, 2-го ступеня, ризик 3; ЦД 2-го типу, стадія субкомпенсації. Пацієнту дано рекомендації з модифікації способу життя, призначено Гептрал® у вигляді ступінчастої терапії (1000 мг/добу на 250 мл 0,9% розчину

натрію хлориду внутрішньовенно крапельно протягом 14 днів із подальшим переходом на таблетовану форму 500 мг 3 р/добу протягом 3 місяців), Дуспаталін® 200 мг 2 р/добу, метформін 1000 мг/добу, периндоприл 8 мг/добу, аторвастатин 20 мг/добу. Надалі, під час лікування хворого в умовах хірургічного відділення з приводу жовчнокам'яної хвороби, було проведено лапароскопічну холецистектомію. Під час холецистектомії виконано інтраопераційну біопсію печінки з подальшим дослідженням її гістологічної структури. Встановлено ознаки макровезикулярного стеатозу 90% площі печінки (3-й ступінь), одиничні фіброзні септи в паренхімі печінки (рис. 4).

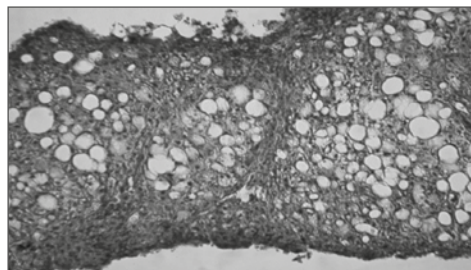


Рис. 4. Гістологічне дослідження структури печінки пацієнта К. 1961 р. н. (власні дані)

Введення SАМе дає змогу покращити процеси трансметилування та транссульфування, за рахунок чого зменшуються, відповідно, внутрішньопечінковий холестаз і показники цитолізу (рис. 5).

Ми спостерігали позитивну клінічну динаміку вже після перших 2 тижнів парентерального застосування Гептрал®: покращився суб'єктивний стан пацієнта, відзначено позитивну динаміку неспецифічної клінічної симптоматики та певних біохімічних показників (табл. 1), що супроводжувалося високою прихильністю хворого до терапії та дало змогу призначити оригінальний препарат SАМе (Гептрал®) на тривалий час (3 місяці).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 3

Пацієнтка С., 1977 р. н., звернулася зі скаргами на підвищення АТ до 180/110 мм рт. ст., ранкову нудоту, загальну слабкість, головний біль, хиткість, запаморочення. З анамнезу життя відомо, що підвищення АТ вперше зафіксовано у 2016 р., нині пацієнтка страждає на АГ I стадії, 2-го ступеня, СН 0, постійно приймає периндоприл. Спадковий характер АГ заперечує. Алкоголь не вживає. Під час об'єктивного огляду визначено ІМТ – 22,3 кг/м², відзначені блідість шкіри та видимих слизових оболонок, приглушеність тонів серця, акцент II тону над аортою, тахікардія (98 уд./хв), АТ – 125/70 мм рт. ст. (контрольована АГ на момент огляду), помірна болючість в епігастрії, незначна гепатомегалія. У клінічному аналізі крові звертали на себе увагу явища залізодефіцитної анемії (гемоглобін – 106 г/л, еритроцити – 3,62×10¹²/л, гематокрит – 31,5%, MCV – 87,1) на тлі незміненої лейкоцитарної формули, ШОЕ. Сироваткове залізо – 3,33 мкмоль/л. Виявлено біохімічні ознаки цитолізу, холестазу (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2. Результати лабораторного обстеження пацієнтки С. у динаміці лікування

Показник	До лікування	На тлі лікування Гептрал®	
		11-та доба	30-та доба
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,4	10,1	12,6
АЛТ, од/л	95	61	38
АСТ, од/л	150	98	59
ЛФ, од/л	196	127	98
ГГТП, од/л	85	64	62

Загальний ХС – 3,61 ммоль/л, інші показники ліпідного профілю на цьому етапі спостереження не досліджувалися. С-реактивний білок <6 мг/л, глюкоза – 4,93 ммоль/л (у межах норми), HbA1c – 5,0%. Зафіксовано зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI (70 мл/хв). У загальному аналізі сечі, аналізі сечі за Нечипоренко, а також у пробі Реберга патологічних змін не виявлено.

Під час УЗД органів черевної порожнини, нирок виявлено ехографічні ознаки дифузних змін печінки за типом стеатогепатозу, дисметаболічної нефропатії. УЗД щитоподібної залози структурних змін не виявило.

Електрокардіограма: частота серцевих скорочень – 70 уд./хв, ритм синусовий, електрична вісь серця горизонтальна. Проведено доплер-ехокардіографію: скорочувальна здатність міокарда задовільна, фракція

викиду в нормі. Фіброз кореня аортального клапана та стулок мітрального клапана. Незначна недостатність стулок мітрального клапана, трикуспідального клапана. Порожнини серця не збільшені, тиск у легеневій артерії в межах норми.

Магнітно-резонансна томографія не виявила ознак вогнищевої та структурної патології головного мозку. Ретельне гінекологічне дослідження не виявило ознак специфічної патології, але тривалі менорагії, які відзначала пацієнтка, на думку гінеколога, могли призвести до виникнення залізодефіцитної анемії. Пацієнтка консультована додатковими спеціалістами: психіатром, неврологом, кардіологом, нефрологом, окулістом.

На підставі отриманих даних сформульовано клінічний діагноз: СХП, можливо, пов'язана з метаболічною дисфункцією; АГ І стадії, 2-го ступеня, ризик 2, СН 0 ст.; хронічна хвороба нирок ІІ ст. (ШКФ за формулою CKD-EPI – 70 мл/хв), гіпертонічна нефропатія, хронічна ниркова недостатність 0 ст.; менорагія; залізодефіцитна анемія середньої тяжкості, комбінованого ґенезу; астено-депресивний синдром.

На цьому етапі спостереження пацієнтка має нормальні показники ІМТ, глюкози сироватки крові, HbA1c, але скаржиться на підвищення АТ й отримує антигіпертензивну терапію. Пацієнтка потребує динамічного спостереження, дослідження всіх показників ліпідного профілю (ТГ, ХС ЛПВЩ). За відсутності явних кардіометаболічних критеріїв необхідно

Можливі порушення адеметіонінозалежного метаболізму та захворювання печінки

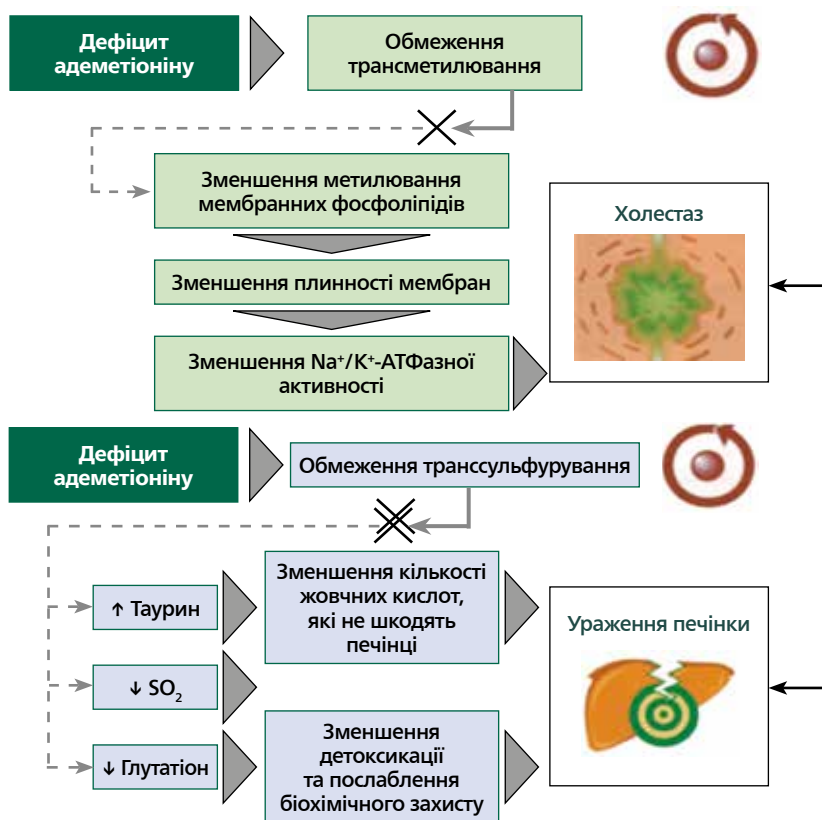


Рис. 5. Механізм дії адеметіоніну [10]

провести вторинне тестування на інсулінорезистентність, а також обов'язково виключити інші можливі причини стеатозу. Також необхідно контролювати сироваткове залізо та загальний аналіз крові.

З урахуванням цитолізу, холестазу хворій призначено препарат SAME (таблетки Гептрал® 1500 мг/добу протягом 3 місяців), периндоприл 5 мг, амлодипін 5 мг зранку 1 р/день постійно, гідроксид заліза (III) фол 1 жувальна таблетка 3 р/добу, L-глутин із вітамінами групи В 1 таблетка 2 р/добу.

Перспективним напрямом лікування СХПМД вважається корекція функцій гепатоцитів, тому в схемах комплексної терапії СХПМД можуть використовуватися препарати з антиоксидантною активністю та гепатотропні засоби, які мають мембраностабілізуючі, протизапальні, антиапоптотичні й антифібротичні ефекти [3]. SAME, на відміну від інших молекул, впливає не тільки на прояви запалення, але й на весь каскад кардіоваскулярних подій і діє на кожному етапі перебігу СХПМД: стеатозу, запалення, фіброзу та цирозу [10]. Одним із патогенетичних механізмів дії препарату є відновлення рівня ендogenous адеметіоніну, недостатність якого виникає на ранніх етапах розвитку хронічних захворювань печінки на тлі стеатозу, при розвитку стеатогепатиту, навіть за нормальних біохімічних показників та/або мінімального цитолізу,

що дає змогу застосовувати SAME як патогенетичну терапію різноманітної гепатологічної патології [6]. Доведено, що низький рівень SAME призводить до зменшення співвідношення фосфатидилхолін/фосфатидилетаноламін, що спричиняє накопичення ТГ. Дефіцит SAME також асоціюється з вивільненням прозапальних цитокінів, трансформацією стеатозу в стеатогепатит [6]. Порушення метаболізму адеметіоніну також здатне посилити ураження печінки, збільшити вірогідність розвитку фіброзу та гепатоцелюлярної карциноми. В експериментальних дослідженнях *in vivo* й *in vitro* доведено, що поліпшення метаболізму адеметіоніну та пов'язаних із ним ферментів/метаболітів здатне зменшити пошкодження печінки [4].

Зазначені властивості SAME, а також призначене лікування АГ, залізодефіцитної анемії сприяли швидкому покращенню стану пацієнтки С.: уже на першому тижні лікування значно зменшилися загальна слабкість, головний біль. На 11-ту добу лікування відзначили позитивну динаміку печінкових проб (табл. 2), зменшення біохімічних показників цитолізу та холестазу. Через 2 тижні регулярного антигіпертензивного лікування встановилися нормальні показники АТ згідно з щоденником контролю АТ. Через 1 місяць після початку терапії пацієнтка С. скарг не пред'являла.

ВИСНОВКИ

СХП має декілька форм, найпоширенішими є СХПМД та СГМД. Комплексна терапія СХПМД припускає використання гепатотропних препаратів, які мають мембраностабілізуючі, протизапальні, антиапоптотичні й антифібротичні ефекти. Оптимальним гепатотропним препаратом можна вважати Гептрал®, що містить SAME, аналогічний ендogenous [5, 12]. Застосування Гептрал® сприяє поліпшенню печінкових проб уже на 7-му добу лікування [1, 2, 8] з покращенням самопочуття, зниженням гепатогенної втоми при внутрішньопечінковому холестазі [2]. Адеметіоніну властивий дозозалежний ефект [11]. Застосування Гептрал® є зручним для лікарів і пацієнтів завдяки наявності різноманітних форм випуску, збереженню гепатотропного ефекту протягом 3 місяців після припинення прийому препарату [12], терапія Гептрал® сприяє зниженню смертності серед пацієнтів з алкогольним цирозом печінки [5]. Враховуючи механізм дії оригінального препарату SAME, Гептрал® може бути призначений хворим на різні форми СХП, у тому числі СХПМД та СГМД.

Література

1. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research*. 1999; 60 (6): 335-348. doi: 10.1016/S0011-393X(99)80010-1.
2. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990 Jul; 99 (1): 211-5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
3. Huang J., Ou W., Wang M., Singh M., Liu Y., Liu S., Wu Y., Zhu Y., Kumar R., Lin S. MAFLD criteria guide the subtyping of patients with fatty liver disease. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2021; 14: 491-501.
4. Li Z., Wang F., Liang B., Su Y., Sun S., Xia S., Shao J., Zhang Z., Hong M., Zhang F., Zheng S. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020 Dec 4; 5 (1): 280. doi: 10.1038/s41392-020-00349-7.
5. Mato J.M., et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Journal of Hepatology*. 1999; 30: 1081-1089.
6. Nouredin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2015 Jun; 240 (6): 809-20. doi: 10.1177/1535370215579161.
7. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1; 78 (6): 1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
8. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., Liuzzi G., La Cesa A., Rocci L., Marcucci F., Montesarchio V., Groeger A.M., Bonsignori M., Tonini G. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.* 2003 Nov-Dec; 23 (6D): 5173-9.
9. Stable salts of S-adenosylmethionine and process for the preparation thereof. US8258115B2. Sep 4, 2012. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/ac/e2/00/170391b-dcc60f4/US8258115.pdf> (last access: 23.10.2023).
10. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J. Indian Med. Assoc.* 2013; 111: 856-859.
11. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Гептрал® (адеметіонін) ліофілізат/таблетки.
12. Міжнародний конгрес «III наукові читання пам'яті професора А.С. Свінціцького «Внутрішня медицина: наука та практика». 4-6 жовтня 2023 р.

ОНОВЛЕННЯ ЩОДО СТРАТЕГІЇ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Гострий панкреатит (ГП) являє собою гострий запальний процес підшлункової залози (ПЗ) із варіабельним перебігом, який може варіювати від нетяжкого самообмежувального до прогресивного тяжкого з поліорганною недостатністю й високою часткою захворюваності та смертності. Серед пацієнтів, госпіталізованих із ГП, 80% мають нетяжкий клінічний перебіг, натомість у інших 20% розвивається тяжка хвороба з показником смертності на рівні 20%.

Станом на сьогодні фармакотерапія ГП з доведеною ефективністю відсутня; проте внутрішньовенна інфузійна терапія (ІТ) є фундаментальним складником стартового підтримувального лікування, покликаного зменшити захворюваність і смертність пацієнтів із цим патологічним станом. Деякі дослідження, результати яких було опубліковано протягом останньої декади, викликали занепокоєння щодо ефективності та безпеки ранньої агресивної ІТ у лікуванні ГП. Велика кількість клінічних рекомендацій із терапії цього стану радять застосовувати потужну ранню ІТ, але надмірно агресивні інфузії можуть призвести до незадовільних клінічних наслідків, зокрема респіраторних ускладнень і абдомінального компартмент-синдрому. Метою цього огляду є оновлене узагальнення наявної доказової бази щодо стратегії ІТ, а також формування цілей лікування та моніторингу в пацієнтів із ГП.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ПІДҐРУНТЯ

Смертність у разі тяжкого ГП переважно зумовлена недостатністю органів унаслідок надмірної активації прозапальних медіаторів і синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Надмірна експресія запальних медіаторів (фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-6 і -8) ушкоджує ендотелій мікросудинного русла та збільшує проникність судин, що призводить до трансудації рідини з внутрішньосудинного простору в так званий третій простір і спричиняє дисфункцію органів. Іншими наслідками ГП є нудота та блювання, котрі в поєднанні з недостатнім уживанням рідини додатково зменшують внутрішньосудинний об'єм рідини. Крім того, при ГП збільшується вміст вазоактивних медіаторів і прокоагулянтних факторів (імовірно,

під впливом прозапальних чинників), що спричиняє вазоконстрикцію капілярів та утворення мікротромбів. Порушення мікроциркуляції в ПЗ, зумовлене підвищеною проникністю капілярів, вазоспазмом й утворенням мікротромбів, має значущий вплив на ранніх стадіях хвороби та вважається вагомим чинником патогенезу некрозу ПЗ. У зв'язку із цим метою ефективної ІТ є відновлення дефіциту об'єму крові та перешкоджання мікроциркуляторним розладам на ранніх стадіях хвороби, що дає змогу запобігти місцевим і системним ускладненням.

СТУПЕНІ ТЯЖКОСТІ ГП І СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ

Оновлена Атлантська класифікація ГП поділяє це захворювання на два типи (інтерстиційний набряковий і некротичний) і три ступені тяжкості: незначна (без місцевих або системних ускладнень і недостатності органів); помірно тяжка (з наявністю місцевих або системних ускладнень та/або органною недостатністю, яка зникає впродовж 48 годин) і тяжка (з органною недостатністю, яка триває понад 48 годин). Інтерстиційний набряковий підтип зазвичай асоціюється з незначною тяжкістю, натомість некротичний панкреатит переважно відзначається в пацієнтів із помірно тяжким або тяжким перебігом хвороби. В аспекті органної недостатності слід оцінити стан трьох систем органів (дихальної, сечовидільної та кардіоваскулярної) за модифікованою системою Маршалла (табл.).

Для прогнозування тяжкості та планування лікування застосовують численні шкали. Оцінка за більш ранніми системами, як-от Ренсона чи Імрі-Глазго, має проводитися впродовж 48 годин після госпіталізації, що виходить за межі перших

ТАБЛИЦЯ. Модифікована система Маршалла

	Оцінка*				
Система органів	0	1	2	3	4
Дихальна ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)**	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Ниркова (креатинін сироватки)	<134 мкмоль/л	134-169 мкмоль/л	170-310 мкмоль/л	311-439 мкмоль/л	>439 мкмоль/л
	<1,4 мг/дл	1,4-1,8 мг/дл	1,9-3,6 мг/дл	3,7-4,9 мг/дл	3,7-4,9 мг/дл
Серцево-судинна (систолический артеріальний тиск)	>90 мм рт. ст.	<90 мм рт. ст., відповідає на ІТ	<90 мм рт. ст., не відповідає на ІТ	<90 мм рт. ст., pH <7,3	<90 мм рт. ст., pH <7,2

Примітки: PaO_2 – парціальний тиск кисню; FiO_2 – фракція кисню у вдихуваному повітрі.

* Оцінка ≥ 2 для будь-якої із систем свідчить про наявність органної недостатності.

** Для пацієнтів, яким не проводиться штучна вентиляція легень, FiO_2 може оцінюватися за подачею кисню (кімнатне повітря – 21%, 2 л/хв – 25%, 4 л/хв – 30%, 6-8 л/хв – 40%, 9-10 л/хв – 50%).

12-24 годин стаціонарного лікування – критичного періоду, протягом якого виникає більшість випадків недостатності органів.

Шкала APACHE (The Acute Physiology and Chronic Health Examination) II, яка включає оцінку 12 рутинних фізіологічних показників, була розроблена для прогнозування тяжкості перебігу хвороби та смертності в критично тяжких пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Цю шкалу активно використовують у разі ГП, але вона є складною та громіздкою, що обмежує її застосування.

Шкалу BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) було розроблено для прогнозування госпітальної смертності. За наявності кожного з перелічених нижче критеріїв протягом перших 24 годин після госпіталізації додається 1 бал: азот сечовини у крові >25 мг/дл, психічні розлади, ССЗВ, вік >60 років, наявність плеврального випоту. Смертність пацієнтів з оцінкою 0 балів становить <1%, з оцінкою 5 балів – 22%. За даними когортного дослідження, оцінка за BISAP ≥ 3 бали асоціюється з підвищенням ризиком органної недостатності та некрозу ПЗ.

СТРАТЕГІЯ ІТ

ІТ є стандартом лікування ГП будь-якої тяжкості, оскільки дає можливість усунути гіповолемію та забезпечити належний внутрішньосудинний об'єм і, відповідно, адекватну перфузію тканин. Особливо важливою є підтримка гідратації на ранніх фазах хвороби, оскільки це дає змогу запобігти каскаду подій, що призводять до некрозу ПЗ. Ретроспективне дослідження показало, що рання ІТ асоціювалася з меншою частотою ССЗВ й органної недостатності через 72 години. І навпаки, гемоконцентрація – маркер гіповолемії – асоціюється з розвитком некротичного панкреатиту й органної недостатності. Утім, станом на сьогодні вид інфузійного розчину, швидкість введення, загальний об'єм і цілі ІТ чітко не визначені.

ІТ рекомендована всім пацієнтам із ГП будь-якої тяжкості. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні за участю 1097 пацієнтів із тяжким

панкреатитом інфузія >6 л розчинів упродовж перших 24 годин достовірно асоціювалася зі зниженням смертності. Слід зауважити, що таке лікування може мати обмеження, пов'язані з перевантаженням рідиною. У більшості досліджень ІТ критеріями виключення виступали анамнез хвороб нирок, серцева недостатність >II класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), хронічне захворювання легень, що потребувало оксигенотерапії, активна гостра інфекція, гіпер- і гіпонатріємія, гіперкаліємія. Такі пацієнти потребують індивідуалізованого лікування та ретельного моніторингу.

Розчинами вибору для регідратації є ізотонічні кристалоїди, до яких належать фізіологічний розчин (ФР) і збалансовані/буферизовані кристалоїди. ФР і Рінгер-лактатний розчин (РЛР) є найчастішими засобами першої лінії при ГП. Уміст хлору у ФР (154 мекв/л) є вищим, аніж у РЛР (109 мекв/л) і плазмі крові людини (94-111 мекв/л), тому інфузія ФР зазвичай спричиняє гіперхлоремічний метаболічний ацидоз. Гіперхлоремія зменшує швидкість кровоплину в нирках і перфузію кори нирок, посилює запалення нирок і може спричинити їх гостре ушкодження. Метааналіз Zhou та співавт. включав 4 рандомізовані контрольовані дослідження, котрі порівнювали РЛР і ФР. Було виявлено, що в групі РЛР ризик помірно тяжкого / тяжкого панкреатиту був удвічі нижчим, окрім того, ці пацієнти рідше потребували госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та мали локальні ускладнення (перипанкреатичний випіт або некроз, панкреонекроз, псевдоцисти ПЗ). Загалом сучасна доказова база доводить переваги збалансованих кристалоїдних розчинів над ФР. Натомість застосування колоїдів (гідроксиетилкрахмалю – ГЕК) слід уникати, оскільки ці розчини не дають переваг у рівні смертності та потенційно підвищують ризик органної недостатності. За даними великого контрольованого дослідження, використання ГЕК в умовах відділення інтенсивної терапії асоціювалося зі збільшенням застосування нирковозамісної терапії.

Доведених переваг не має й розчин людського альбуміну. Застосування цього розчину не лише

не зменшує госпітальну смертність, а й асоціюється з більшою тривалістю стаціонарного лікування та лікування у відділенні інтенсивної терапії.

ШВИДКІСТЬ ТА ОБ'ЄМ ІНФУЗІЇ

Хоча значна частка рекомендацій схиляють лікарів до ранньої агресивної ІТ, оптимальний об'єм і швидкість інфузії досі є дискусійними питаннями. Станом на сьогодні період ранньої ІТ скорочено до 4-6 годин після звернення до лікарні. Велике багатоцентрове дослідження Singh і співавт. продемонструвало, що рання ІТ в об'ємі >1 л у перші 4 години асоціювалася з достовірно меншою потребою в подальших лікувальних заходах, аніж ІТ <0,5 л. Інші автори розрахували, що при нетяжкому панкреатиті в перші 48 годин слід увести 3,7 л розчинів, а при тяжкому – 5,6 л. Агресивнішої ІТ потребують молоді пацієнти, особи з високим гематокритом, високим рівнем глюкози крові, оцінкою системної запальної відповіді ≥ 2 й анамнезом зловживання алкоголем.

Із 2009 р. результати досліджень практично одностайно демонструють, що агресивна ІТ (10-15 мл/кг/год) асоціюється з більшою смертністю та частотою ускладнень (дихальної недостатності, абдомінального компартмент-синдрому, сепсису), ніж ІТ у режимі 5-10 мл/кг/год. Масштабне рандомізоване контрольоване дослідження WATERFALL, яке включало пацієнтів із нетяжким панкреатитом, порівнювало ІТ у режимі болюс 20 мл/кг + інфузія 3 мл/кг/год і болюс 10 мл/кг (лише за умови гіповолемії) + інфузія 1,5 мл/кг/год. Агресивний режим ІТ асоціювався з утричі вищою частотою перевантаження рідиною (20,5% проти 6,3%) та відсутністю будь-яких переваг. Утім, оскільки остаточні високоякісні докази відсутні, різні рекомендації радять різні режими ІТ при ГП. Американський коледж гастроентерології рекомендує вводити 250-500 мл/год у перші 12-24 годин лікування. Японські рекомендації радять на ранніх стадіях ГП вводити інфузійні розчини в об'ємі 150-600 мл/год для пацієнтів із шоком і дегідратацією та 130-150 мл/год – для осіб без дегідратації. Оновлені японські рекомендації радять застосовувати агресивну ІТ, але не вказують чітких цифр об'єму розчинів. З іншого боку, Американська гастроентерологічна асоціація та Міжнародна асоціація панкреатології / Американська панкреатологічна асоціація радять застосовувати ІТ відповідно до встановлених цільових показників. Як стартову швидкість уведення рекомендовано використовувати 5-10 мл/кг/год.

Загалом на підставі наявних доказів автори огляду рекомендують застосовувати помірковану стратегію ІТ, розпочинаючи введення РЛР зі швидкістю 1,5 мл/кг/год у перші 24-48 годин. Перед цим пацієнтам із помірно тяжким або тяжким панкреатитом, гіповолемією, ознаками дегідратації, гострим ушкодженням нирок або несприятливими предикторними чинниками (рівнем азоту сечовини крові >25 мг/дл або гематокритом $\geq 44\%$) доцільно ввести болюс розчину в режимі 10-20 мл/кг протягом 1-2 годин.

ЦІЛІ ТА МОНІТОРИНГ

Метою ІТ є корекція гіповолемії та покращення перфузії тканин і органів для зменшення ускладнень. Пацієнти з панкреатитом потребують регулярної оцінки волемії для балансування ризиків перевантаження об'ємом і, навпаки, гіповолемії. З цією метою застосовуються визначення гематокриту, азоту сечовини крові, рівнів креатиніну та лактату.

Підвищення азоту сечовини є маркером тяжкого перебігу хвороби, а його зниження порівняно з вихідним рівнем свідчить про покращення ниркової перфузії й адекватну ІТ. Оскільки гемоконцентрація є несприятливим процесом, доцільно підтримувати гематокрит на рівні <44%.

В осіб із тяжким панкреатитом і недостатністю органів потрібний інвазивний моніторинг волемії, наприклад, за допомогою тесту з пасивним підніманням ніг. Міжнародна асоціація панкреатології / Американська панкреатологічна асоціація радять застосовувати для контролю ІТ ≥ 1 з таких цільових показників: 1) неінвазивні клінічні цільові показники (частота серцевих скорочень <120/хв, середній артеріальний тиск – 65-85 мм рт. ст., об'єм сечі >0,5-1 мг/кг/хв; 2) інвазивні клінічні показники (варіабельність ударного об'єму, внутрішньогрудний об'єм крові); 3) біохімічні показники (гематокрит на рівні 35-44%).

ВИСНОВКИ

ІТ є основним методом лікування ГП. Новою парадигмою цього методу є неагресивна ІТ, яка передбачає першопочаткове введення РЛР до досягнення цільових показників: середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. й об'єму виділеної сечі $\geq 0,5$ мл/кг/год. Доказова база для вибору оптимальної стратегії подальшої ІТ наразі недостатня. Адаптувати об'єм ІТ можна за допомогою визначення гематокриту в динаміці з підтримкою цільового показника <44%.

Література

Yaowmaneerat T., Sirinawasatien A. Update on the strategy for intravenous fluid treatment in acute pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2023; 14 (3): 22-32. doi: 10.4292/wjgpt.v14.i3.22.

О НОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ АМЕРИКАНСЬКОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕкНПЗ) спричинена неспроможністю підшлункової залози (ПЗ) забезпечувати надходження потрібної кількості травних ферментів у тонкий кишківник для травлення їжі та задоволення нутритивних і метаболічних потреб. Потреба у ферментах залежить

від специфічних потреб у макро- та мікронутрієнтах; рівня споживання цих нутрієнтів; анатомічних і функціональних особливостей тонкого кишківника; наявності кишкових захворювань і адаптивних здатностей організму.

Клінічно ЕкНПЗ характеризується різними дефіцитами мікро- й макронутрієнтів, передусім есенціальних жирів і жиророзчинних вітамінів, шлунково-кишковими симптомами мальдигестії

та покращенням стану пацієнта на тлі модифікації способу життя, оптимізації дієти та призначення адекватної ферментозамісної терапії – ФЗТ (рис. 1 і 2).

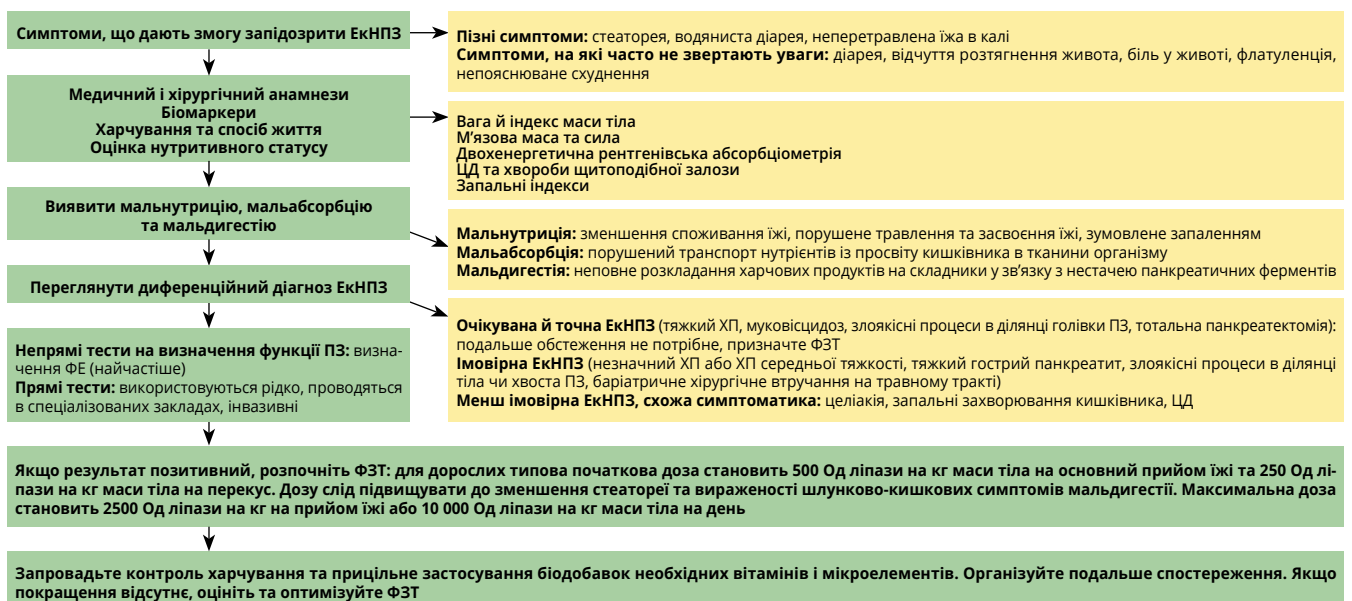


Рис. 1. Алгоритм дій за підозри на ЕкНПЗ

Примітки: ЦД – цукровий діабет; ХП – хронічний панкреатит; ФЕ – фекальна еластаза.

КОЛИ ЗАПІДОЗРИТИ ЕКНПЗ	+	ЯК ДІАГНОСТУВАТИ ЕКНПЗ	+	ЯК АДЕКВАТНО ПРОЛІКУВАТИ ЕКНПЗ	+	ОЧІКУВАНИЙ РЕЗУЛЬТАТ
Стани високого ризику: ХП, гострий панкреатит, рецидивний гострий панкреатит, муковісцидоз, аденокарцинома проток ПЗ Стани помірного ризику: хвороби дванадцятипалої кишки, тривалий ЦД, гіперсекреторні стани Клінічні прояви: стеаторея, діарея, здуття, зниження маси тіла		ФЕ: стартове обстеження, що виконується при високій ймовірності хвороб ПЗ та наявності ознак мальдігестії Візуалізаційні дослідження для виявлення фонових захворювань ПЗ Оцінка функції ПЗ (інвазивна, часозатратна, доступна в спеціалізованих закладах)		Оптимізувати ФЗТ Призначити добавки вітамінів Модифікувати спосіб життя (вживати їжу з високим умістом білка, уникати вживання алкоголю та куріння) Застосувати профілактичні заходи (щорічно оцінювати статус за основними мікронутрієнтами й визначати рівень глюкози та глікованого гемоглобіну; раз на 2 роки виконувати двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію)		Покращення якості життя завдяки контролю симптомів Зменшення довгострокових несприятливих наслідків нелікованої ЕКНПЗ

Рис. 2. Алгоритм дій у разі ЕКНПЗ

У цьому огляді представлено твердження найкращої клінічної практики, які варто використовувати в процесі спільного прийняття рішень.

Твердження 1. ЕКНПЗ слід запідозрити в пацієнтів із високим ризиком цього стану, зокрема в осіб із ХП, рецидивним гострим панкреатитом, аденокарциномою проток ПЗ, муковісцидозом і анамнезом хірургічних утручань на ПЗ.

ЕКНПЗ розвивається в більш ніж ½ пацієнтів із ХП; ризик залежить від тривалості, стадії й етіології процесу. За хронічного вживання алкоголю, куріння, обструкції, атрофії або кальцифікації проток ПЗ та ЦД ймовірність ЕКНПЗ перевищує 80%. Зазвичай ЕКНПЗ розвивається через 5-10 років персистенції хвороби. За наявності муковісцидозу ЕКНПЗ переважно виникає вже при народженні або в ранньому дитинстві (у 85%).

Частка ЕКНПЗ у разі неоперабельної аденокарциноми проток ПЗ становить 50-92%, у разі операбельної – 40-50% до лікування та 75% після лікування, оскільки будь-яка резекція залози спричиняє ЕКНПЗ.

Твердження 2. ЕКНПЗ слід запідозрити в пацієнтів із помірним ризиком цього стану, зокрема при хворобах дванадцятипалої кишки, включаючи целиацію та хворобу Крона, анамнезі хірургічних утручань на тонкому кишківнику, тривалому ЦД та гіперсекреторних станах (наприклад, синдромі Золлінгера – Еллісона).

У пацієнтів із фоновими хворобами ПЗ інші патологічні стани травної системи можуть перекриватися з ЕКНПЗ й імітувати її. Оскільки шлунок і дванадцятипала кишка є сенсорними органами, які активують ПЗ, їхні хвороби або хірургічні втручання на цих органах можуть провокувати ЕКНПЗ.

Твердження 3. Клінічні ознаки ЕКНПЗ включають стеаторею з діареєю або без неї, зниження маси тіла, здуття живота, флатуленцію, дефіцити жиророзчинних вітамінів і білково-калорійну мальнотрицію.

Як синдром ЕКНПЗ являє собою комбінацію ознак і симптомів. У разі ХП ЕКНПЗ розвивається поступово, тому клінічні ознаки та симптоми можуть бути маловираженими.

Кишкові симптоми є наслідком мікробного травлення невсмоктаних нутрієнтів, а системні – наслідком мальдігестії та мальабсорбції мікро- й макронутрієнтів. Найпоширенішими системними проявами ЕКНПЗ є остеопороз, переломи кісток, саркопенія, зниження якості життя, висока кількість ускладнень хірургічних утручань.

Твердження 4. Визначення ФЕ є найкращим стартовим діагностичним обстеженням. Воно має проводитися у твердому або напівтвердому зразку калу. Рівень ФЕ <100 мкг/г калу є надійним доказом ЕКНПЗ, натомість показники на рівні 100-200 мкг/г калу не дають можливості точно встановити діагноз.

Безпосереднє визначення складу секрету ПЗ, який виділяється у дванадцятипалу кишку, є найточнішим методом оцінки екзокринної функції залози, проте цей метод інвазивний, часозатратний і неприємний для пацієнта, тому переважно використовуються непрямі тести, як-от визначення ФЕ-1. Цей метод є простим, неінвазивним і відносно недорогим. Головним обмеженням визначення ФЕ є те, що цей метод нечутливий до ЕКНПЗ легкого ступеня.

Метод є найточнішим при аналізі сформованих або напівсформованих калових мас. У разі водянистого калу ФЕ розводиться, тому можливе отримання хибного результату – меншого, ніж насправді, показника.

У пацієнтів із високою ймовірністю ЕКНПЗ (наприклад, у осіб зі стеатореєю на тлі встановленого діагнозу хвороби ПЗ) ФЗТ можна розпочинати й без визначення вмісту ФЕ-1.

Твердження 5. Визначення ФЕ може проводитися під час ФЗТ.

Екзогенна ФЗТ не впливає на результат аналізу на ФЕ-1. Повторні вимірювання вмісту ФЕ-1 не дають змоги оцінити відповідь на лікування.

Твердження 6. Визначення вмісту жиру в калі потрібно рідко й має проводитися на тлі дієти з високим умістом жиру. Кількісне визначення вмісту жиру зазвичай є непрактичним для рутинного клінічного застосування.

Стеаторею – основну клінічну ознаку ЕкНПЗ – визначають як коефіцієнт усмоктування жирів <93% (при цьому >7% спожитого жиру виявляють у калі). Кількісне визначення стеатореї потребує дотримання дієти з відомим умістом жирів протягом 5 днів і збору калових мас за останні 3 дні з цих 5. Тому вказане обстеження є тяжким для пацієнта й використовується переважно в клінічних дослідженнях. Вимірювання жиру в калі за допомогою фарбування суданом є неспецифічним для ЕкНПЗ.

Визначення вмісту жиру в калі слід розглянути при непереконливих клінічних ознаках ЕкНПЗ, для виявлення стеатореї або для діагностики неадекватної клінічної відповіді на ФЗТ.

Твердження 7. Відповідь на пробне застосування панкреатичних ферментів не є надійним критерієм діагностики ЕкНПЗ.

ФЗТ є ефективним методом лікування ЕкНПЗ. Пацієнти з неспецифічними симптомами (здуттям живота, надмірним газоутворенням, різко неприємним запахом калу) можуть відзначати певне зменшення цих симптомів на тлі ФЗТ, але ці симптоми є неспецифічними, тому перед початком ФЗТ бажано визначити ФЕ.

Твердження 8. Крос-секційні візуалізаційні обстеження (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія й ендоскопічна ультрасонографія) не здатні виявити ЕкНПЗ, хоча вони відіграють важливу роль у діагностиці добро- та злоякісних хвороб ПЗ.

Візуалізаційні обстеження дають змогу виявити фонові хвороби ПЗ, як-от новоутворення, кальцифікувальний панкреатит, значну атрофію ПЗ. Для візуалізації анатомії проток залози використовується магнітно-резонансна ретроградна холангіопанкреатографія із секретинним підсиленням.

Твердження 9. Дихальні тести та прямі тести для визначення функції ПЗ є багатообіцяльними, але не є широко доступними в США.

ЕкНПЗ можна діагностувати за допомогою зменшення травлення жирів у тонкому кишківнику. Дихальні тести було розроблено для вимірювання ступеня травлення тригліцеридів із міченим вуглецем ^{13}C або ^{14}C . Ці тригліцериди перетравлюються панкреатичною ліпазою, в результаті чого у видихуваному повітрі визначаються $^{13}\text{CO}_2$

або $^{14}\text{CO}_2$. Оскільки травлення є тривалим процесом, може бути потрібний тривалий забір видихуваного повітря. Крім того, вміст $^{14}\text{CO}_2$ легко вимірюється, але цей газ радіоактивний, натомість $^{13}\text{CO}_2$ – не радіоактивний, але його визначення потребує мас-спектрометрії.

Дихальні тести визначають травну активність, а не кількість ферментів. Їх можна проводити повторно для визначення ефективності ФЗТ.

Твердження 10. Після встановлення діагнозу ЕкНПЗ потрібне лікування за допомогою ФЗТ. Якщо залишити ЕкНПЗ нелікованою, вона призведе до ускладнень, асоційованих із мальабсорбцією й мальнутрицією, та матиме несприятливий вплив на якість життя.

Після встановлення діагнозу ЕкНПЗ для оцінки стану травної й ендокринної систем пацієнта потрібна робота мультидисциплінарної команди фахівців, у тому числі дієтолога, якому слід оцінити нутриціологічні потреби та специфічні дефіцити (вітамінів А, D, Е, К, B_{12} , селену тощо). За наявності предіабету або ЦД необхідне лікування в ендокринолога.

Ендоскопічне або хірургічне дренування проток ПЗ, хоча й зменшує біль, не є ефективним у профілактиці або лікування ЕкНПЗ.

ФЗТ є важливою складовою лікування ЕкНПЗ різних причин, у тому числі при муковісцидозі та раку ПЗ після панкреатодуоденектомії.

Неможливість адекватної ФЗТ призводить до збереження симптомів мальдигестії, дефіцитів мікро- та макронутрієнтів, низької якості життя й підвищеної смертності.

Твердження 11. Після встановлення діагнозу ЕкНПЗ потрібне лікування за допомогою ФЗТ. Якщо залишити ЕкНПЗ нелікованою, вона призведе до ускладнень, асоційованих із мальабсорбцією та мальнутрицією жирів, і матиме несприятливий вплив на якість життя.

Препарати для ФЗТ містять ліпазу, амілазу та суміш протеаз. Препарати, не покриті кишковорозчинною оболонкою, потребують додаткового застосування кислотознижувальних засобів для запобігання кислотній денатурації ліпази й інших травних ферментів.

Препарати, які містять однакову кількість ліпази, є еквівалентними, тому в більшості випадків причини для переходу з одного засобу на інший відсутні. Найчастіше причиною заміни препарату є його вартість.

Твердження 12. Препарати для ФЗТ варто приймати під час їди, розпочинаючи з щонайменше 40 000 Од ліпази на один основний прийом їжі та 20 000 Од на один перекус (для дорослих). Подальше дозування можна пристосувати до розміру порції та вмісту жиру.

ФЗТ впливає на їжу, а не на ПЗ, тому препарати потрібно приймати під час їди, щоб забезпечити максимальне змішування й оптимальне травлення нутрієнтів.

В організмі людини наявні альтернативні механізми травлення білків і вуглеводів, але не жирів, тому при ФЗТ акцент має ставитися на балансі дози ліпази та вмісту жиру в їжі. Під час основного прийому їжі здорова ПЗ виробляє приблизно 900 000 Од ліпази, але для профілактики стеатореї потрібно лише 90 000 Од. Навіть у високих дозах ФЗТ є не такою ефективною, як нормальна панкреатична секреція та не корегує стеаторею повною мірою.

У більшості пацієнтів з ЕкНПЗ зберігається залишкова панкреатична функція, тому 40 000-50 000 Од ліпази є достатньою дозою для основного прийому їжі. Для великих прийомів їжі або прийомів їжі з високим умістом жиру дозу можна збільшити; дози >120 000 Од ліпази потрібні рідко. Для дітей і дорослих із тяжким ХП, як у разі муковісцидозу, типовою стартовою дозою є 500 Од ліпази на кг маси тіла на основний прийом їжі та 250 Од – на перекус. Максимальною дозою при муковісцидозі є <10 000 Од ліпази на кг маси тіла на день або <4000 Од на 1 г жиру в харчуванні на день.

Адекватність ФЗТ оцінюють за частотою дефекації, інтенсивністю стеатореї, динамікою ваги, рівнями жиророзчинних вітамінів, м'язовою функцією. Зазвичай ФЗТ варто продовжувати протягом усього життя, проте при хорошому самопочутті можна зменшити дозу.

Твердження 13. Пацієнтам потрібне рутинне призначення добавок жиророзчинних вітамінів і моніторинг їх умісту. Модифікація харчування включає дієту з низьким або помірним умістом жиру, часте харчування невеликими порціями й уникнення дієт із дуже низьким умістом жиру.

Дієти з дуже низьким умістом жиру можуть спричиняти дефіцит есенційних жирних кислот і жиророзчинних вітамінів, тому на момент установлення діагнозу ЕкНПЗ та раз на рік потрібний скринінг щодо вітаміно- та мінералодефіцитів.

Твердження 14. Показниками успішної ФЗТ є зменшення стеатореї й асоційованих шлунково-кишкових симптомів; набір ваги та м'язової маси, покращення функції м'язів; нормалізація вмісту жиророзчинних вітамінів.

ФЗТ слід оцінювати для забезпечення прийому адекватних доз препарату та з'ясування потреби в додатковому призначенні антагоністів H_2 -гістамінових рецепторів або інгібіторів протонної помпи.

Твердження 15. ЕкНПЗ слід моніторувати, для чого потрібно визначити вихідні показники нутритивного статусу (індекс маси тіла, оцінка якості життя та вміст жиророзчинних вітамінів). Варто також виконати двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію та повторювати її раз на 1-2 роки.

При ЕкНПЗ потрібний ретельний моніторинг нутритивного статусу, в тому числі антропометричних показників (зріст, вага, сила рукостискання, м'язова маса, індекс маси тіла), сироваткових біомаркерів і клінічних параметрів (фізична активність, харчування, вживання алкоголю, куріння, ситофобія, біль у животі, здуття живота, частота дефекацій, стеаторея).

У стабільних пацієнтів із ХП слід щорічно визначати вміст жиророзчинних вітамінів і сироваткових маркерів мальнутриції (преальбуміну та ретинол-зв'язувального білка), вітаміну B_{12} , фолатів, тіаміну, селену, цинку й магнію, а також проводити скринінг на ЦД (визначення вмісту $HbA1c$). Зважаючи на високу частоту порушень метаболізму кісткової тканини, в пацієнтів з ЕкНПЗ слід визначати вихідну щільність кістки за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та повторювати це вимірювання раз на 1-2 роки. При виявленні остеопенії або остеопорозу потрібно забезпечити належний рівень уживання кальцію та вітаміну D, регулярні фізичні навантаження з вагою, уникати алкоголю й куріння.

ВИСНОВКИ

Щоб уникнути ускладнень у довгостроковій перспективі, ЕкНПЗ потрібно вчасно діагностувати та лікувати. Адекватна ФЗТ покращує якість життя завдяки досягненню контролю симптомів і зменшує захворюваність і смертність. Існує потреба в удосконаленні лікування ЕкНПЗ, зокрема розробленні кращих діагностичних методів, збільшенні доступності ФЗТ і створенні нових потужніших препаратів.

Література

Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023; 165 (5): 1292-1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у
найефективнішій формі випуску²⁻⁴



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



Креон мінімікросфери®
допомагає перетравлювати
максимальний об'єм їжі⁵



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

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

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

КОРТКА 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 гастроектомія за Більротом 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 існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

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

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

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

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

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

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

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

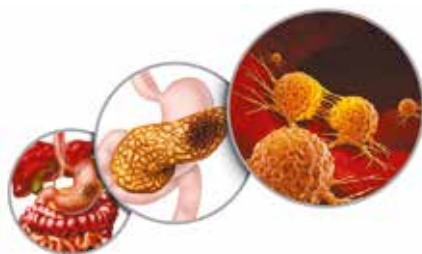
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2289895



ЕКЗОКРИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШКОВИЙ МІКРОБІОМ ЗА РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ЦІЛЬ ДЛЯ МАЙБУТНІХ ДІАГНОСТИЧНИХ ТЕСТІВ І ТЕРАПІЇ?

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок



Вважається, що в пацієнтів із раком підшлункової залози бактерії в кишківнику та в пухлині відіграють важливу роль у рості пухлин та їхній чутливості до хіміотерапії.

Встановлено, що екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) поширена в пацієнтів із раком підшлункової залози й асоціюється з гіршими результатами. І навпаки, замісна терапія панкреатичними ферментами (ЗТПФ)

може покращити виживання таких пацієнтів. Причини цього не цілком зрозумілі. Можливо, ЕНПЗ несприятливо впливає на склад кишкового та пухлинного мікробіомів, тоді як ЗТПФ сприяє їх нормалізації. Якщо ці припущення відповідають дійсності, відкриваються перспективи для розроблення нових діагностичних тестів і методів лікування одного з найнесприятливіших видів раку – раку підшлункової залози.

ВСТУП

• Мікробіота людини

Мікробіота – це термін, який використовується для опису близько 100 трильйонів мікроорганізмів, присутніх в організмі кожної людини [1-3]. Секвенування бактеріального геному нового покоління надає можливості вивчення взаємодії між мікробіотою та макроорганізмом [4-7]. Сучасні методи включають профілювання на рівні організму шляхом секвенування гена 16S рРНК або складніше профілювання на рівні гена за допомогою метагеномного або метатранскриптомного секвенування [4-7]. Крім вивчення складу мікробних популяцій, секвенування дає можливість зрозуміти функції різних видів мікроорганізмів, їхні можливі впливи на метаболічні й імунні процеси господаря [4-8].

• Кишковий мікробіом

Мікробіом – це популяція мікроорганізмів у поєднанні з їхніми генами в певній системі організму. Наприклад, мікробна популяція в кишківнику називається кишковим мікробіомом [1-3]. Продемонстровано, що кишковий мікробіом відіграє ключову роль у модулюванні метаболічної й імунної функцій господаря, виникненні та прогресуванні запальних захворювань кишківника й колоректального

раку [9-14]. Останні дані підкреслюють функціональну роль кишкового мікробіому у визначенні ефективності та токсичності хіміотерапевтичних засобів, які використовуються для лікування раку [15]. Крім того, кишковий мікробіом пов'язаний із прогресуванням певних позакишкових станів, зокрема хронічних захворювань печінки й аденокарциноми протоків підшлункової залози (АППЗ) [16-19]. Що стосується механізмів позакишкових впливів, то, ймовірно, відбувається транслокація бактерій та їхніх метаболітів через портальний кровообіг, мезентеріальні лімфатичні вузли або безпосередньо через системи жовчних і панкреатичних протоків [20-22].

• Аденокарцинома протоків підшлункової залози

Незважаючи на прогрес у лікуванні багатьох злоякісних пухлин, АППЗ залишається однією з провідних причин смерті від раку в усьому світі; показники 5-річної виживаності в пацієнтів цієї когорти стабільно нижче 10% [23-25]. Причинами несприятливого прогнозу є: 1) виявлення АППЗ на пізніх стадіях, коли уражено прилеглі великі судинні структури, що перешкоджає радикальній операції; 2) наявність на момент діагностики віддалених метастазів, здебільшого в печінку через портальний дренаж підшлункової залози [26-29].

Сучасні міжнародні практичні настанови не рекомендують резекцію АППЗ у разі метастазів у печінку [30-34]. Якщо ж можна виконати резекцію пухлини, то 5-річна виживаність може досягти 30% за умови проведення системної терапії [35]. Навіть за виконання хірургічної резекції існує висока ймовірність рецидиву [36]. Впродовж 2 років після резекції й ад'ювантної терапії первинної АППЗ у 75% пацієнтів виникають рецидиви [23, 37, 38]. Отже, ця хвороба потребує нових діагностичних і терапевтичних цілей. Кишковий мікробіом може виявитися однією з найперспективніших цілей для майбутніх методів лікування.

- **Зміни в кишковому мікробіомі в пацієнтів з АППЗ**

Нещодавнє дослідження виявило зміни в кишковому мікробіомі на ранніх стадіях АППЗ [19]. Імовірно, кишковий мікробіом відіграє активну роль у прогресуванні АППЗ, оскільки виявлено відмінності в його складі в пацієнтів із короткостроковим і довгостроковим виживанням, причому більша різноманітність мікробіому асоціювалася зі сприятливішим прогнозом [39].

- **ЕНПЗ у разі раку підшлункової залози**

ЕНПЗ визначають як недостатню секрецію панкреатичних ферментів і бікарбонатів для підтримки нормального травлення [40]. Встановлено, що ЕНПЗ поширена в пацієнтів із раком підшлункової залози та погіршується з часом. Нещодавнє проспективне когортне дослідження використовувало ¹³C-змішаний тригліцеридний дихальний тест для дослідження поширеності ЕНПЗ у 254 пацієнтів, які очікували на панкреатодуоденектомію за онкологічними показаннями. Поширеність ЕНПЗ у цій когорті становила 32,8% [41]. Проведений у 2016 році систематичний огляд виявив 4 дослідження, в яких оцінювали ЕНПЗ перед операцією шляхом визначення фекальної еластази-1. Середня поширеність ЕНПЗ становила 44% (діапазон – 42-47%) [42]. Механізмами ЕНПЗ є зниження секреції ферментів унаслідок наявності пухлини, а також зниження доставки й активації ферментів унаслідок обструкції протоки підшлункової залози, що перешкоджає пасажу панкреатичного соку у дванадцятипалу кишку [43]. Після панкреатодуоденектомії також спостерігається значне порушення фізіологічних механізмів, які контролюють секрецію підшлункової залози [44, 45].

За відсутності лікування ЕНПЗ суттєво порушує якість життя та спричиняє низку несприятливих симптомів: часті або невідкладні позиви на дефекацію, здуття живота, діарея, метеоризм, жирні випорожнення, втрата апетиту, блювання [46, 47]. Як наслідок, порушується травлення, що призводить до мальабсорбції, недоїдання та дефіциту альбуміну,

преальбуміну, трансферину, ліпопротеїнів, жиророзчинних вітамінів, кальцію, магнію, цинку, тіаміну та фолієвої кислоти [48, 49]. Клінічно ЕНПЗ асоціюється з підвищеним ризиком остеопорозу, саркопенії та серцево-судинних подій [50-52]. У разі раку підшлункової залози саркопенія асоціюється зі збільшенням періопераційної смертності та зниженням загальної виживаності. Існує багато нервових і гормональних чинників, які впливають на саркопенію при раку підшлункової залози. Багато з них взаємодіють із кишковим мікробіомом [53, 54]. Установлено також, що ЕНПЗ збільшує тривалість госпіталізації, післяопераційні ускладнення та витрати після резекції підшлункової залози [55, 56]. Імовірно, що ЕНПЗ унаслідок АППЗ істотно змінює кишковий мікробіом. Краще розуміння цих змін може відкрити можливості для ідентифікації нових діагностичних і терапевтичних цілей.

- **Замісна терапія панкреатичними ферментами**

ЗТПФ полягає в пероральному застосуванні капсул, які містять синтетичні травні ферменти – ліпазу, протеазу й амілазу. Лікування ЕНПЗ за допомогою ЗТПФ покращує якість життя та збільшує виживаність пацієнтів із раком підшлункової залози, зокрема й неоперабельним [57-60]. Тому Національний інститут здоров'я та вдосконалення догляду Сполученого Королівства (NICE) та спеціалізовані настанови 2021 року рекомендують ЗТПФ для пацієнтів із раком підшлункової залози без необхідності отримання позитивних результатів діагностичних тестів [61, 62]. Механізми сприятливих впливів ЗТПФ не цілком зрозумілі, але зменшення мальабсорбції дає пацієнтам змогу переносити фізіологічно складне лікування – велику резекцію підшлункової залози та/або хіміотерапію [63, 64]. Дуже важливим є засвоєння жиророзчинних вітамінів. Наприклад, вітамін D модулює функцію стромальних клітин, зокрема фібробластів, у пацієнтів з АППЗ [65]. Дефіцит вітаміну D асоціюється з нижчими рівнями виживання при поширеному раку підшлункової залози [66].

- **ЕНПЗ та кишковий мікробіом**

Вважається, що ЕНПЗ призводить до змін у складі кишкового мікробіому, тобто дисбактеріозу, що характеризується дисбалансом у різноманітності мікробіому [67-70]. Розуміння взаємозв'язків між мікробіомом та ЕНПЗ може допомогти в пошуку нових діагностичних і терапевтичних цілей, що покращить результати в пацієнтів з АППЗ. Останні дані вказують на роль кишкового мікробіому в етіології та прогресуванні АППЗ, а також пов'язують зміни в кишковому мікробіомі з клінічними результатами та відповіддю на лікування [19, 20, 39, 71-73].

ВЗАЄМОДІЯ МІЖ ЕКЗОКРИННОЮ ФУНКЦІЄЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШКОВИМ МІКРОБІОМОМ

Вплив ЕНПЗ на кишковий мікробіом

Установлено, що ЕНПЗ поширена в пацієнтів із раком підшлункової залози. З'являються нові докази того, що екзокринна функція підшлункової залози тісно пов'язана зі складом кишкового мікробіому [67-69]. Є повідомлення про відмінності в кишковому мікробіомі в пацієнтів з ЕНПЗ, зокрема зменшення альфа-різноманітності, надмірний ріст бактерій у тонкій кишці та втрата «корисних» бактерій [67-69]. У великому популяційному дослідженні за участю понад 1700 пацієнтів порівнювали склад кишкового мікробіому, визначеного методом секвенування гена 16S рРНК зразків калу, з функцією підшлункової залози, оціненою за рівнем фекальної еластази-1. Установлено, що зміни у складі кишкового мікробіому тісніше корелювали з екзокринною функцією підшлункової залози, ніж такі показники, як вік пацієнта, харчові чинники, діабет або куріння. Автори дійшли висновку, що екзокринна функція підшлункової залози є найважливішим чинником макроорганізму, який бере участь у формуванні кишкового мікробіому [67]. Тому ймовірно, що пацієнти з раком підшлункової залози, насамперед пацієнти з ЕНПЗ, також матимуть порушення кишкового мікробіому (рис. 1А) [19].

Регуляція кишкового мікробіому підшлунковою залозою

У підшлунковій залозі дорослої людини є три основні типи клітин: 1) ацинарні клітини, які виробляють травні ферменти; 2) епітеліальні клітини протоків, які виробляють багату на бікарбонат рідину, що транспортує травні ферменти в кишківник та оптимізує рН для функціонування ферментів; 3) клітини острівців Лангерганса, які виконують ендокринну функцію, виробляючи гормони, зокрема глюкагон та інсулін [74, 75]. В одному великому дослідженні вивчали роль ацинарних

та епітеліальних клітин. Функцію ацинарних клітин оцінювали кількісно за допомогою імунохімічного аналізу фекальної еластази-1; функцію епітеліальних клітин – за допомогою стимульованої секретинном магнітно-резонансної холангіопанкреатографії. Результати показали, що функція ацинарних клітин тісніше пов'язана зі складом кишкового мікробіому, ніж функція клітин протоків [67].

Ацинарні клітини виробляють багато різних продуктів, тому була спроба визначити, які саме продукти впливають на склад кишкового мікробіому. Встановлено, що секрети підшлункової залози мають бактеріостатичну активність проти звичайних бактеріальних патогенів і фунгістатичну дію на *Candida albicans* [79]. Однак у собак указана функція зберігалася після пригнічення травних ферментів; імовірно, травні ферменти не є основними чинниками, які регулюють кишкову флору [67, 79]. Крім травних ферментів, підшлункова залоза виробляє протимікробні пептиди [67, 80-82]. Зокрема, кателіцидини – невеликі протеолітично активовані пептиди, які продемонстрували активність проти бактерій, грибків і деяких вірусів [83]. Дослідження на мишах показали, що споріднений із кателіцидином протимікробний пептид відіграє важливу роль у регуляції кишкового мікробіому. Генетичні модифікації, що знижували рівні утворення цього пептиду в підшлунковій залозі мишей, спричиняли фатальний ріст бактерій у кишківнику [81]. Проте дослідження за участю людей не підтвердило різниці в рівнях цього протимікробного пептиду у фекаліях пацієнтів з ЕНПЗ та в здорових осіб із групи контролю, що може пояснюватися труднощами з відбором зразків [67]. З'ясовані функції екзокринних продуктів підшлункової залози узагальнено в таблиці.

Інший можливий механізм впливу ЕНПЗ на кишковий мікробіом полягає в надлишку продуктів харчування в кишківнику, що призводить до надмірного росту домінантних бактерій [70]. Зокрема, підвищена доступність складних вуглеводів у пацієнтів з ЕНПЗ через знижену травну активність може

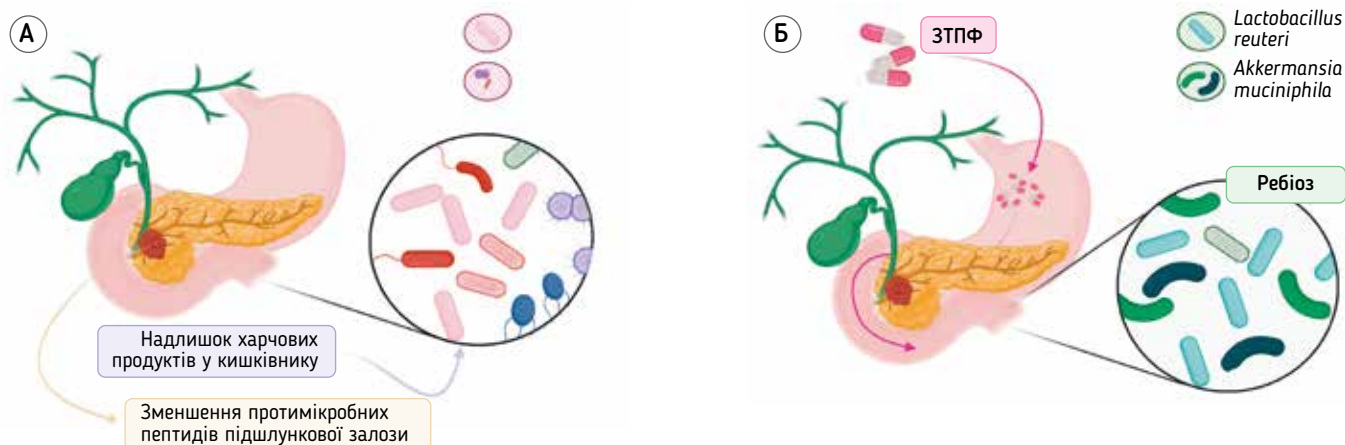


Рис. 1. Механізми дисбактеріозу (А) та реконструкції мікробіому (Б) при ЕНПЗ

ТАБЛИЦЯ. Вплив екзокринних панкреатичних продуктів на кишковий мікробіом

Екзокринний продукт (приклад)	Джерело	Функція	Вплив на мікробіом
Рідина, збагачена бікарбонатами	Епітеліальні клітини протоків	Перенесення панкреатичних ферментів у тонку кишку. Оптимізація рН для дії ферментів	Секретинстимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія вказує на незначну роль
Травні ферменти (ліпаза, протеаза, амілаза)	Ацинарні клітини	Перетравлення харчових продуктів	Надлишок харчових продуктів, особливо складних вуглеводів, призводить до значних змін. Пригнічення на тваринних моделях у собак не впливало на склад мікробіому
Протимікробні пептиди (кателіцидин, споріднений із кателіцидином протимікробний пептид)	Ацинарні клітини	Бактеріостатичні властивості	Дослідження на мишах указують на регуляторний вплив на кишковий мікробіом. Дослідження на людях непереконливі через проблеми з відбором зразків

діяти як субстрат для певних популяцій кишкового мікробіому [67].

• **Зміни кишкового мікробіому через ЕНПЗ за різних захворювань**

Важливо розуміти вплив на кишковий мікробіом різної патології, що призводить до ЕНПЗ, наприклад хронічного панкреатиту або раку підшлункової залози. Хронічний панкреатит – одна з основних причин ЕНПЗ, що асоціюється зі змінами кишкового мікробіому [68–70, 84]. Проте хронічний панкреатит часто спричинений надмірним курінням або алкоголем, які самостійно здатні змінювати кишковий мікробіом. Нещодавнє дослідження вивчало кишковий мікробіом пацієнтів із хронічним панкреатитом за допомогою секвенування гена 16S рРНК порівняно з відповідною популяцією здорових осіб групи контролю. Встановлено, що хронічний панкреатит призводив до зменшення різноманітності мікробів і збільшення кількості патогенних бактерій незалежно від екзокринної функції, яка оцінювалася шляхом визначення фекальної еластази-1 [68]. Отже, зміни кишкового мікробіому при хворобах підшлункової залози пов'язані не лише з ЕНПЗ.

Поки що дані про зміни кишкового мікробіому в пацієнтів із раком підшлункової залози обмежені. Ймовірно, в цій когорті також існує декілька чинників, які впливають на склад кишкового мікробіому, крім ЕНПЗ. Наприклад, у багатьох пацієнтів із раком підшлункової залози виникає ракова кахексія, що характеризується системним запаленням і виснаженням харчування [53]. Виявлено зв'язки між раковою кахексією та кишковим мікробіомом [85, 86]. Тому зміни в кишковому мікробіомі в пацієнтів із раком, ймовірно, відрізнятимуться від змін у пацієнтів із хронічним панкреатитом, навіть у разі супутньої ЕНПЗ. Для з'ясування та розуміння змін у разі різних захворювань потрібні подальші дослідження.

• **Вплив ЗТПФ на кишковий мікробіом**

Отож ЕНПЗ асоціюється з дисбактеріозом кишкового мікробіому та низкою подальших несприятливих ефектів. Тому бажано визначити стратегії, які могли б пом'якшити шкідливий вплив ЕНПЗ

на кишковий мікробіом і повернути його до здоровішого стану. Одним із логічних методів у пацієнтів із раком підшлункової залози може бути ЗТПФ, яку часто не призначають, незважаючи на рекомендації британських практичних установ призначати ЗТПФ усім пацієнтам із раком підшлункової залози [61, 62]. На тваринних моделях показано, що ЗТПФ нормалізує зміни в мікробіомі, спричинені ЕНПЗ: збільшується кількість корисних бактерій (*Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus reuteri*); зменшується кількість видів, пов'язаних із дисбактеріозом (*Prevotella*, *Proteobacteria*) [87, 88]. Нормалізація складу мікробіому – «ребіоз» (рис. 1Б) – зменшує запалення кишківника, покращує симптоми, пов'язані з ЕНПЗ, та запобігає зниженню харчування [69, 88]. Відповідно, ЗТПФ може бути додатковим механізмом покращення якості життя та виживання пацієнтів із раком підшлункової залози (рис. 2) [57–60]. Дослідження на тваринах свідчать, що кишковий мікробіом тварин, які отримували ЗТПФ, усе ще відрізняється від здорових тварин групи контролю [89]. Тому потрібні подальші дослідження для оцінки того, якою мірою ЗТПФ нормалізує кишковий мікробіом у пацієнтів із раком підшлункової залози та чи сприяє це покращенню клінічних результатів.

ВПЛИВ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

• **Кишковий мікробіом і клінічні результати при раку підшлункової залози**

Встановлено зв'язки між складом мікробіому та клінічними результатами в пацієнтів з АПЗ. За допомогою секвенування гена 16S рРНК продемонстровано відмінності у складі кишкового мікробіому в пацієнтів із короткостроковим і довгостроковим виживанням [21, 39]. За допомогою метагеномного секвенування видалених пухлин виявлено збільшення чисельності *Acinetobacter* у високоагресивному «базальноподібному» підтипі АПЗ [90]. Проте за відсутності механістичного розуміння ці висновки залишаються асоціативними, а не причинними.

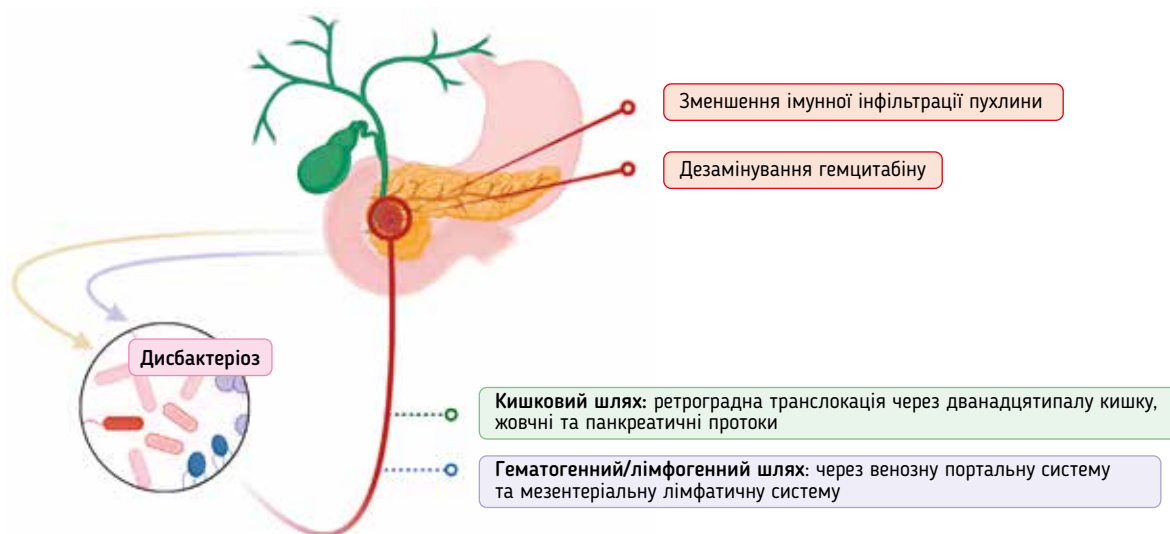


Рис. 2. Зв'язки між кишковим і пухлинним мікробіомами при раку підшлункової залози

• Позакишкові ефекти кишкового мікробіому

Показано, що в пацієнтів із хворобами підшлункової залози наслідки дисбактеріозу кишкового мікробіому поширюються за межі кишкового тракту. При гострому та хронічному панкреатиті частою проблемою є колонізація панкреонекрозу та накопичень рідини патогенними бактеріями. Доведено, що в пацієнтів із хронічним панкреатитом зменшується кількість корисних видів бактерій (*Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter*) [68, 91-93]. Вважається, що ці види бактерій відіграють протизапальну роль у товстій кишці та забезпечують кишковий бар'єр шляхом утворення коротколанцюгових жирних кислот і лактату, що зменшує ймовірність позакишкової транслокації патогенних бактерій [91-94]. Отже, зміни кишкового мікробіому можуть бути безпосередньо пов'язані з тяжкістю хвороби [68, 95].

Важливо, що в пацієнтів із раком підшлункової залози сама пухлина містить популяцію бактерій – пухлинний мікробіом, який може впливати на прогноз АППЗ [21, 39, 73, 96-98]. Кишковий мікробіом впливає на склад пухлинного мікробіому при раку підшлункової залози [39]. Точний механізм цього процесу обговорюється, але можливі шляхи включають ретроградну транслокацію з кишківника через дванадцятипалу кишку та жовчні/підшлункові протоки, поширення з портального кровообігу або мезентеріальних лімфатичних вузлів (рис. 2) [20-22]. Важливість пухлинного мікробіому викликає дедалі більший інтерес [96, 99]. Установлено, що він диференціює різні фенотипи раку підшлункової залози та впливає на клінічні результати [39, 90]. Наприклад, деякі пухлини підшлункової залози колонізовані гамма-протеобактеріями, які мають ізоформу цитидиндезамінази, що метаболізує гемцитабін у неактивну форму, підвищуючи хіміорезистентність пухлини та зменшуючи ефективність лікування [21, 100, 101]. Нещодавнє велике

когортне дослідження продемонструвало докази клінічної користі модулювання пухлинного мікробіому. Застосування антибіотиків перед, під час і після хіміотерапії покращувало виживання пацієнтів із метастатичною АППЗ [102]. Цікаво, що покращення спостерігалось лише в пацієнтів, які отримували гемцитабін, але не фторурацил. Отож опосередкована бактеріями резистентність до гемцитабіну переважає в пацієнтів з АППЗ і може бути мішенню для майбутньої терапії [20].

• Пухлинний мікробіом та імунна інфільтрація

Іншим можливим шляхом впливу пухлинного мікробіому на прогноз АППЗ є місцева імуносупресія, що прискорює онкогенез [103-106]. Продемонстровано зв'язок між пухлинним мікробіомом та імунною інфільтрацією пухлини зі збільшенням кількості CD8⁺ Т-клітин після абляції пухлинного мікробіому антибіотиками. Крім того, перенесення відібраних бактерій із тканини АППЗ прискорило канцерогенез [103]. Це підкреслює можливість того, що покращення кишкового мікробіому за допомогою ЗТПФ може впливати на клінічні результати в пацієнтів з АППЗ. Цей зв'язок мають детально вивчити майбутні дослідження.

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСТОСУНКИ ДЛЯ КРАЩОГО РОЗУМІННЯ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

• Використання досліджень кишкового мікробіому для діагностики ЕНПЗ

Зміни в мікробіомі при ЕНПЗ можна діагностувати за допомогою секвенування кишкового мікробіому в зразках калу. Частоту ЕНПЗ перед операцією важко оцінити, а ідеального діагностичного тесту поки що не існує. Точними методами вважаються секретинний тест і коефіцієнт поглинання

жиру; проте ці методи доволі дорогі та неприємні. Для рутинного використання підходить фекальна еластаза-1, але тест має низьку чутливість за легкої ЕНПЗ [107]. У разі раку підшлункової залози для діагностики ЕНПЗ традиційно використовуються комбінація симптомів, про які повідомляє пацієнт, і визначення фекальної еластази-1. Проте після резекції підшлункової залози підвищується співвідношення фекального жиру до фекальної еластази-1, що знижує чутливість тесту [107, 108]. Багатообіцяльним діагностичним інструментом стає ¹³C-змішаний тригліцеридний дихальний тест, але витрати та час виконання обмежують його використання лише спеціалізованими дослідницькими центрами [109, 110]. Отже, кількісна оцінка та детальне вивчення змін мікробіому відкриють нові діагностичні перспективи в пацієнтів з ЕНПЗ.

• **Титування ЗТПФ**

Зважаючи на труднощі діагностики ЕНПЗ у клінічній практиці, моніторинг відповіді на ЗТПФ є ще складнішим. Хоча NICE рекомендує розглянути можливість ЗТПФ для всіх пацієнтів після резекції підшлункової залози [61, 62], доволі складно визначити, чи отримує пацієнт правильну дозу. Можливість кількісної оцінки змін у кишковому мікробіомі під час лікування ЗТПФ у пацієнтів з ЕНПЗ дала би змогу відстежувати довгострокові тенденції на тлі терапії та корегувати дози.

• **Позитивний вплив ЗТПФ на мікробіом кишківника**

За допомогою трансплантації фекальної мікробіоти від пацієнтів із короткостроковим і довгостроковим виживанням до мишей досягнуто модулювання пухлинного мікробіому, що впливало на ріст пухлини [39]. Якщо ЗТПФ здатна нормалізувати склад кишкового мікробіому пацієнтів із раком підшлункової залози, це могло би позитивно вплинути на пухлинний мікробіом. Як указувалося вище, чисельність *Acinetobacter* асоціювалася з агресивними «базальноподібними» пухлинами [90]. На тваринній моделі у свиней кількість *Acinetobacter* у кишковому мікробіомі зменшувалася після ЗТПФ [87]. Потенційна здатність ЗТПФ модулювати кишковий і пухлинний мікробіом може бути важливим визначальним чинником клінічного результату та заслуговує на ретельніше дослідження.

• **Напрями подальших досліджень і висновки**

Цілком імовірно, що кишковий мікробіом пацієнтів із раком підшлункової залози й ЕНПЗ

демонструє глибокий дисбактеріоз, що може покращуватися або нормалізуватися під впливом ЗТПФ. Проте для остаточних висновків потрібні подальші дослідження, спрямовані на з'ясування конкретних змін, які відбуваються в пацієнтів із раком підшлункової залози й ЕНПЗ. Імовірно, в цій когорті зміни кишкового мікробіому відрізнятимуться від змін у пацієнтів із доброякісними причинами ЕНПЗ, як-от муковісцидоз або хронічний панкреатит. Важливо також дослідити, чи кишковий мікробіом пацієнтів із раком підшлункової залози й ЕНПЗ нормалізується під впливом ЗТПФ. Потрібно визначити, чи добавки пробіотиків або трансплантація фекальної мікробіоти впливають на склад кишкового мікробіому та дають користь пацієнтам із раком підшлункової залози [111].

Варто вивчити та зрозуміти наслідки дисбактеріозу кишкового мікробіому в пацієнтів із раком підшлункової залози й ЕНПЗ. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на порівняння кишкового та пухлинного мікробіомів у цій когорті залежно від наявності чи відсутності ЕНПЗ. Потрібно додатково дослідити взаємодію між кишковим мікробіомом та імунною системою в цій когорті шляхом оцінки стану периферичного імунітету до та після лікування ЗТПФ. Окрім того, можна порівняти імунну інфільтрацію пухлини після резекції з кишковим мікробіомом за ступенем екзокринної функції та/або залежно від застосування ЗТПФ. Шляхом моніторингу відповіді на неоад'ювантну хімотерапію за допомогою рівнів Ca19-9, радіологічної відповіді або оцінки регресії пухлини резектованих зразків варто дослідити, якою мірою кишковий мікробіом впливає на хіміочутливість у пацієнтів із раком підшлункової залози та чи мають на це вплив ЕНПЗ та ЗТПФ.

Установлено, що за відсутності лікування ЕНПЗ несприятливо впливає на пацієнтів із раком підшлункової залози, а ЗТПФ покращує клінічні результати. Ймовірно, це пов'язано з покращенням харчового статусу, що дає змогу більшій кількості пацієнтів пройти фізіологічно складне лікування. Проте, можливо, застосування ЗТПФ для корекції ЕНПЗ у цій когорті покращує склад кишкового мікробіому, що може модулювати пухлинний мікробіом, безпосередньо впливаючи на ріст пухлини та якість імунної відповіді. Вивчення впливу ЕНПЗ та ЗТПФ на кишковий мікробіом пацієнтів із раком підшлункової залози дуже важливе для відкриття нових перспектив діагностики та лікування цієї хвороби.

Література

Halle-Smith J.M., Hall L.A., Powell-Brett S.F., Merali N., Frampton A.E., Beggs A.D., Moss P., Roberts K.J. Pancreatic exocrine insufficiency and the gut microbiome in pancreatic cancer: a target for future diagnostic tests and therapies? *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 25; 15 (21): 5140. doi: 10.3390/cancers15215140. PMID: 37958314; PMCID: PMC10649877.

ІНФЕКЦІЯ *HELICOBACTER PYLORI*: ДИНАМІЧНИЙ ПРОЦЕС ВІД ДІАГНОСТИКИ ДО ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Протягом останніх 40 років дедалі більше уваги приділяється бактерії *Helicobacter pylori* (*Hp*), яка колонізує шлунок людини. Ця бактерія являє собою грамнегативну паличку з джгутиками; рівень інфікування нею в деяких популяціях сягає 80-90%. Поширеність *Hp* у різних країнах світу значно варіює; в країнах, що розвиваються, вона досягає найвищого рівня: в дорослого населення Африки – $\geq 80\%$, Латинської Америки – 63,4%, Азії – 54,7% (Smith et al., 2018).

Згідно з останніми даними майже 589 млн (44,2%) мешканців материкового Китаю інфіковані *Hp* (Ren et al., 2022). Мінімальні показники поширеності *Hp* зафіксовано в Північній Америці – 37,1%.

Різноманітні захворювання асоційовані з інфікуванням *Hp*, особливо патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ). З'ясування патогенних властивостей і механізмів інфікування *Hp* має вирішальне значення для ефективного лікування *Hp*-асоційованих уражень ШКТ. У цьому огляді розглянуто *Hp*-асоційовані захворювання, патогенетичні механізми, чинники вірулентності, методи діагностики та схеми ерадикації бактерії.

КЛІНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Патологія шлунка

Відомо, що інфекція *Hp* асоціюється з розвитком різноманітних уражень ШКТ, як-от гастрит, виразкова хвороба, лімфома слизової оболонки шлунка, рак шлунка. Гастрит, також відомий як хронічний гастрит, характеризується хронічним запаленням слизової оболонки шлунка. Інфекція *Hp* є однією з надзвичайно поширених причин хронічного гастриту. Fatema та співавт. (2015) обстежили 80 пацієнтів із диспепсією та хронічним гастритом; серед них 67 (83,8%) були інфіковані *Hp*, тоді як 13 (16,2%) не мали ознак інфікування. Завдяки особливостям будови та ферментативним властивостям *Hp* здатна виживати в кислому середовищі шлунка; вона має специфічні чинники вірулентності, які підвищують ризик розвитку захворювань шлунка, впливаючи на різні клітинні білки, що регулюють запальні реакції в організмі хазяїна (Kim and Wang, 2021). Umit і співавт. (2009) виявили,

що наявність цитотоксин-асоційованого антигену А (CagA) у штамів *Hp* асоціюється з тяжчим перебігом гастриту. Генотипи *Hp* суттєво відрізняються між популяціями в різних регіонах; наприклад, більша поширеність VacA, CagA⁺ та BabA2⁻ генотипів спостерігається в пацієнтів із хронічним гастритом на півдні Мексики (Atrisco-Morales et al., 2018).

Рак шлунка є ступінчастим процесом, він прогресує поступово від нормальної слизової оболонки, поверхневого гастриту, атрофічного гастриту до кишкової метаплазії та/або атипової гіперплазії. Інфікування *Hp* відіграє значну роль у розвитку раку шлунка. Попередні дослідження встановили, що її частка в некардіальному раку шлунка в усьому світі зросла із 74,7 до 89,0%.

Позашлункові захворювання

У численних дослідженнях виявлено, що інфекція *Hp* не лише спричиняє патологію шлунка, але й асоційована з дерматологічними, гематологічними, неврологічними та гепатобіліарними захворюваннями (рис. 1) (Beydoun et al., 2018; Dardiotis et al., 2018). Зростає доказова база здатності *Hp* підвищувати ризик розвитку колоректального раку (Zhuang et al., 2022; Guo et al., 2023). Аналіз даних великих когортних досліджень різноманітних популяцій продемонстрував, що інфікування VacA-серопозитивними штамми *Hp* асоціюється з підвищеним ризиком колоректального раку (Butt et al., 2019).

З інфекцією *Hp* пов'язані декілька дерматологічних захворювань, включаючи розацеа, хронічну

кропив'янку, червоний плескатий лишай, atopічний дерматит тощо. Розацеа – це складне шкірне захворювання, що характеризується надмірним запаленням і судинною дисфункцією на обличчі. Сучасна література приділяє особливу увагу зв'язку між інфікуванням *Hp* і виникненням розацеа (Utaş et al., 1999; Szlachcic, 2002).

Незрозуміла залізодефіцитна анемія (ЗДА) та дефіцит вітаміну B_{12} також пов'язані з інфекцією *Hp*. У Пакистані аналізували поширеність ЗДА у хворих з анемією й інфекцією *Hp*: виявлено 112 випадків анемії, спричинених *Hp*, включаючи 42 випадки ЗДА (37,5%) (Rahat and Kamani, 2021). Доведено, що в дорослих, у яких раніше встановили діагноз ЗДА невідомої етіології, часто діагностують інфекцію *Hp*. Метааналіз підтвердив, що ерадикація *Hp* здатна зменшити анемію та покращити рівень заліза в пацієнтів із ЗДА, інфікованих *Hp*, особливо в осіб із помірно/тяжкою анемією (Yuan et al., 2010). Недостатність вітаміну B_{12} є ще одним гематологічним станом, пов'язаним з інфекцією *Hp*.

Є докази, що персистивна інфекція *Hp* може призводити до неврологічних захворювань: наприклад, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу та синдрому Гієна – Барре. Хвороба Альцгеймера – це нейродегенеративне захворювання, що спричиняє прогресивне когнітивне порушення. Існує тісний зв'язок між серопозитивністю *Hp* та смертністю від хвороби Альцгеймера в чоловіків (Beydoun et al., 2018).

ПАТОГЕНЕЗ

Колонізація

Задля успішної колонізації та розвитку інфекції бактерія *Hp* повинна мати здатність протистояти кислому середовищу шлунка та прикріпитися до клітин організму хазяїна. Сечовина, цитоплазматичний фермент, значною мірою відповідає за кислотостійкість *Hp*. Завдяки каталізу вона регулює рН шлункового середовища, перетворюючи сечовину на вуглекислий газ і аміак. Достатня кількість іонів нікелю має бути присутньою в шлунку для забезпечення повноцінного функціонування однієї молекули активної уреаз. Низький рівень нікелю призводить до зниження виживання *Hp* та колонізації через відсутність активації уреаз. Продемонстровано, що прозапальні властивості уреаз зумовлюють перетворення ендотеліальних клітин на активні форми кисню, які спричиняють інфікування *Hp* (de Jesus Souza et al., 2019). Окрім сильного зв'язку з такими захворюваннями, як гастрит і пептична виразка, встановлено зв'язок між уреазою *Hp* та позашлунковими захворюваннями (наприклад, хвороба Альцгеймера), що пояснюються прозапальною активністю уреаз, активацією імунної системи, які спричиняють нейрозапалення й тау-фосфорилування (Uberti et al., 2022). Використання інгібіторів уреаз для пригнічення функції уреаз вважають потенційно перспективною стратегією ерадикації *Hp*.

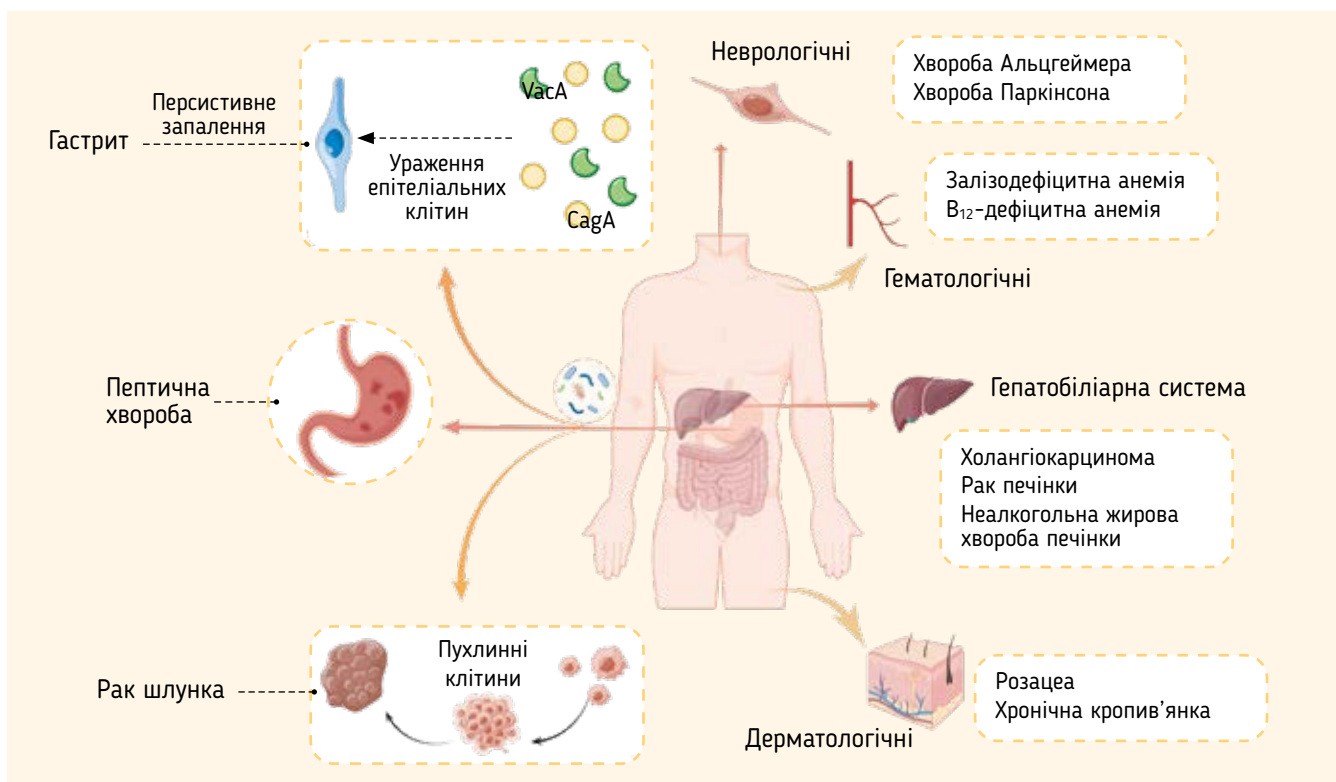


Рис. 1. *Hp*-асоційовані захворювання: гастроінтестинальні та позашлункові

Рухливість джгутиків є ефективним способом проникнення *Hp* у шар шлункового слизу; джгутики здатні забезпечувати різні режими руху для полегшення колонізації залежно від середовища, в якому перебувають бактерії (рис. 2). Моторна відповідь джгутиків, яка забезпечує обертання джгутика задля руху, відіграє ключову роль у виживанні бактерій у різних середовищах (Tan et al., 2021). Окрім рухових функцій, джгутики сприяють утворенню біоплівки. Біоплівки – це адгезивні агрегати мікроорганізмів, укладені в гідратований матрикс позаклітинних полімерних речовин. Вони захищають бактерії від антибіотиків і агресивних середовищ. Доведено, що *Hp* здатна модифікувати свій фенотип при вирощуванні в біоплівці, змінюючи свій метаболізм і видозмінюючи форму джгутиків (органели руху) в адгезивні структури (Hathroubi et al., 2020).

Більшість штамів *Hp* містять VacA, дифузний пороутворювальний екзотоксин, який індукує утворення вакуоль в еукаріотичних клітинах. Наукове співтовариство, що займається вивченням *Hp*, надало більш точний і всебічний опис генотипів VacA. Нині ідентифіковано різні генотипи VacA, а саме: s1, s2, i1, i2, i3, m1, m2 та m3 (El Khadir et al., 2020). У клітинах GES-1 VacA може спричиняти пошкодження мітохондрій, змінюючи мітохондріальний мембранний потенціал, що призводить до PINK1/Parkind-залежної мітофагії (Wang et al., 2022c).

Чинники вірулентності можуть взаємодіяти та впливати один на одного. Штами VacA s1,

наприклад, також несуть CagA, тоді як майже всі CagA-негативні штами несуть менш вірулентний генотип VacA s2/m2 (Šterbenc et al., 2019). VacA діє як кофактор фосфорилування CagA; він також може чинити синергічний вплив і сприяти накопиченню CagA в епітеліальних клітинах шлунка під час інфікування *Hp* (Ansari and Yamaoka, 2020). Одночасне виявлення декількох чинників вірулентності підвищує ризик шлункових захворювань.

ДІАГНОСТИЧНА СТРАТЕГІЯ

Точність діагностування *Hp* є важливою частиною боротьби з інфекціями, спричиненими цією бактерією, яка може значно покращити здоров'я населення. Залежно від потреби в проведенні ендоскопії методи виявлення *Hp* поділяють на інвазивні та неінвазивні (табл.).

ЛІКУВАННЯ

Потрійна терапія

Стандартна потрійна терапія є однією з найпоширеніших терапевтичних схем, які застосовуються для ерадикації *Hp*; вона складається з ІПП та двох антибіотиків. Зазвичай призначають ІПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол); часто використовують такі антибіотики, як амоксицилін, кларитроміцин, левофлоксацин, метронідазол. Здебільшого стандартна потрійна

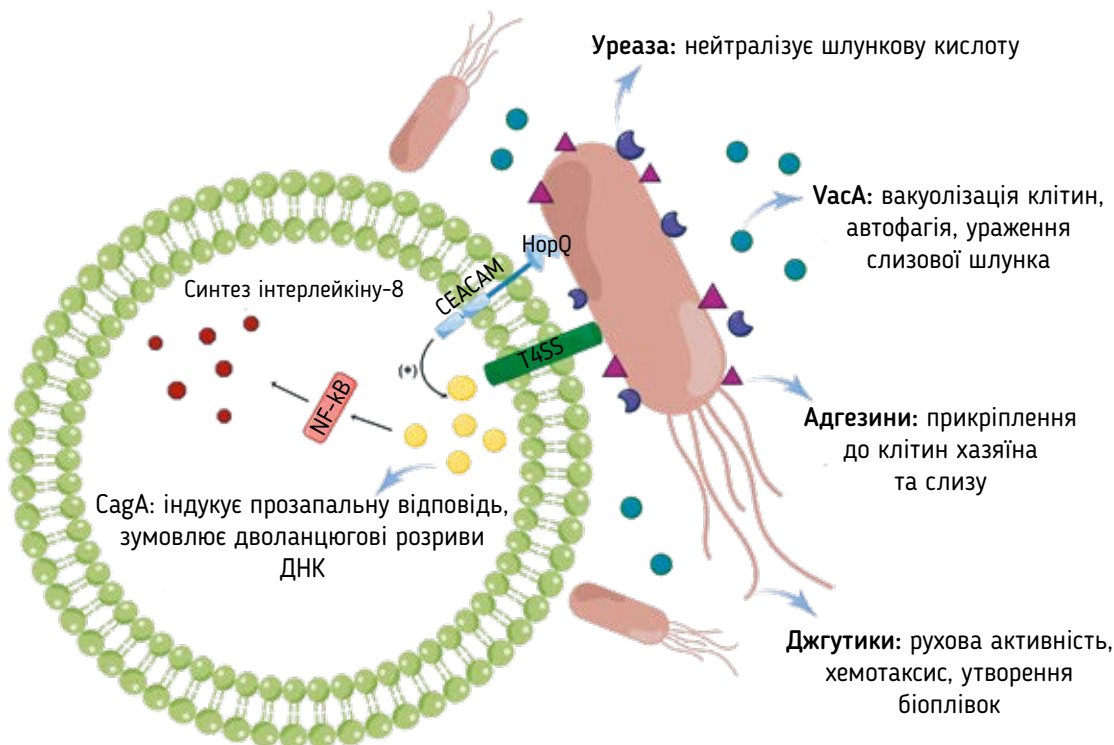


Рис. 2. Патогенез інфекції *Hp*

ТАБЛИЦЯ. Порівняння різноманітних діагностичних стратегій

Діагностичні стратегії		Переваги	Недоліки
Неінвазивні обстеження	Уреазний дихальний тест	Простий в експлуатації, низькі технічні вимоги до тестерів, високий комплаєнс	Прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП) або H ₂ -блокаторів може впливати на точність результатів
	Фекальний антиген-тест	Простий в експлуатації, не потребує перорального введення реагентів, тривалого зберігання зразка, співпраці зі збору зразків	Умови зберігання, транспортування, обробки зразків фекалій можуть вплинути на результати
	Серологічний	На результати не впливають шлункові кровотечі, прийом ІПП, препаратів вісмуту, антибіотиків	Позитивний результат серологічного дослідження не є підтвердженням поточної інфекції
Інвазивні обстеження	Ендоскопія	Патологія шлунка очевидна	Точність і специфічність результатів значно відрізняються
	Гістологія	Вища чутливість і специфічність, ніж в уреазного дихального тесту, швидкого уреазного тесту	Досвід виконавця чинить значний вплив на аналіз результатів
	Культуральний	Максимально висока специфічність	Тривалий час культивування, особливості культуральних умов впливають на результати
	Швидкий уреазний тест	Швидкий, простий, точний	Бактеріальна щільність, морфологія бактерій у біопсійному зразку можуть впливати на результати
	Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)	Автоматизована, проста, точна, швидка, ефективна	Забруднені зразки або зразки, що містять блокатори ПЛР, впливають на точність результатів

терапія триває 10-14 днів до повної ерадикації *Hp*. Зростання антибіотикорезистентності ускладнило ерадикацію *Hp*, особливо через резистентність до кларитроміцину, і потрібна терапія кларитроміцином не може більше бути доцільною емпіричною терапією 1-ї лінії (Malfertheiner et al., 2022). Слід, однак, зазначити, що в регіонах із низькою резистентністю до кларитроміцину потрібну терапію призначають як схему 1-ї лінії. Дослідження стверджують: незважаючи на незадовільну ефективність стандартної потрібної терапії, потрібна терапія вонопрозаном (вонопрозан, амоксицилін, кларитроміцин) дає змогу досягти високих показників ерадикації – >90%, а потрібна терапія езомепразолом (левофлосаксин, езомепразол, кларитроміцин) має найвищий рівень ефективності ерадикації цв західних країнах (Rokkas et al., 2021). Вонопрозан – це новий калієвий конкурентний блокатор із кращою кислотопригнічувальною здатністю.

Вісмутувмісна квадротерапія

У регіонах із високим рівнем резистентності до кларитроміцину (>20%) як ерадикаційна терапія 1-ї лінії *Hp* рекомендується вісмутувмісна квадротерапія (Malfertheiner et al., 2022). Зазвичай її складають ІПП, вісмут і два антибіотики. Вісмут захищає слизову оболонку та чинить бактерицидну дію на *Hp*, пригнічуючи деякі її ферменти: уреазу, фумаразу, алкогольдегідрогеназу, фосфоліпазу (Alkim et al., 2017). Короткостроковий профіль безпеки вісмуту є відмінним і не спричиняє лікарської резистентності. Пілера, капсула «три в одному»

з вісмуту калію цитратом, метронідазолом, тетрацикліном, нещодавно стала доступною для спрощення процесу прийому препаратів. Вісмуту калію цитрат можна замінити вісмутом пектином (Cao et al., 2021). Найчастіше рекомендованим антибіотиком у вісмутувмісній квадротерапії є тетрациклін, який набуває значної популярності завдяки своїй ефективності та безпеці. Попередні дослідження довели, що 10-денний курс вісмутувмісної квадротерапії дає змогу досягти 95% ефективності ерадикації *Hp* у дітей із високим рівнем комплаєнсу (Dutta and Phull, 2021). Найефективнішим варіантом терапії 1-ї лінії для пацієнтів з алергією на пеніцилін визнано 10-14-денну вісмутувмісну квадротерапію. Ефективність і частота виникнення побічних ефектів за 14-денному курсу вісмутувмісних препаратів порівнянна з такими за 10-денного курсу вісмутувмісних препаратів (Dutta and Phull, 2021).

Супутня, послідовна та подвійна терапія

Три схеми супутньої, послідовної та подвійної терапії мають назви, які відповідають способу прийому відповідних препаратів (наприклад, послідовне або комбіноване застосування). У дослідженнях, проведених у М'янмі, ефективність і переносимість послідовної терапії визнані зіставними з такими комбінованої терапії (Myint et al., 2020). Одночасний прийом чотирьох препаратів (ІПП, трьох антибіотиків) під час супутньої терапії, яку часто називають «безвісмутною квадротерапією», дає змогу досягти результатів, порівнянних з іншими видами терапії,

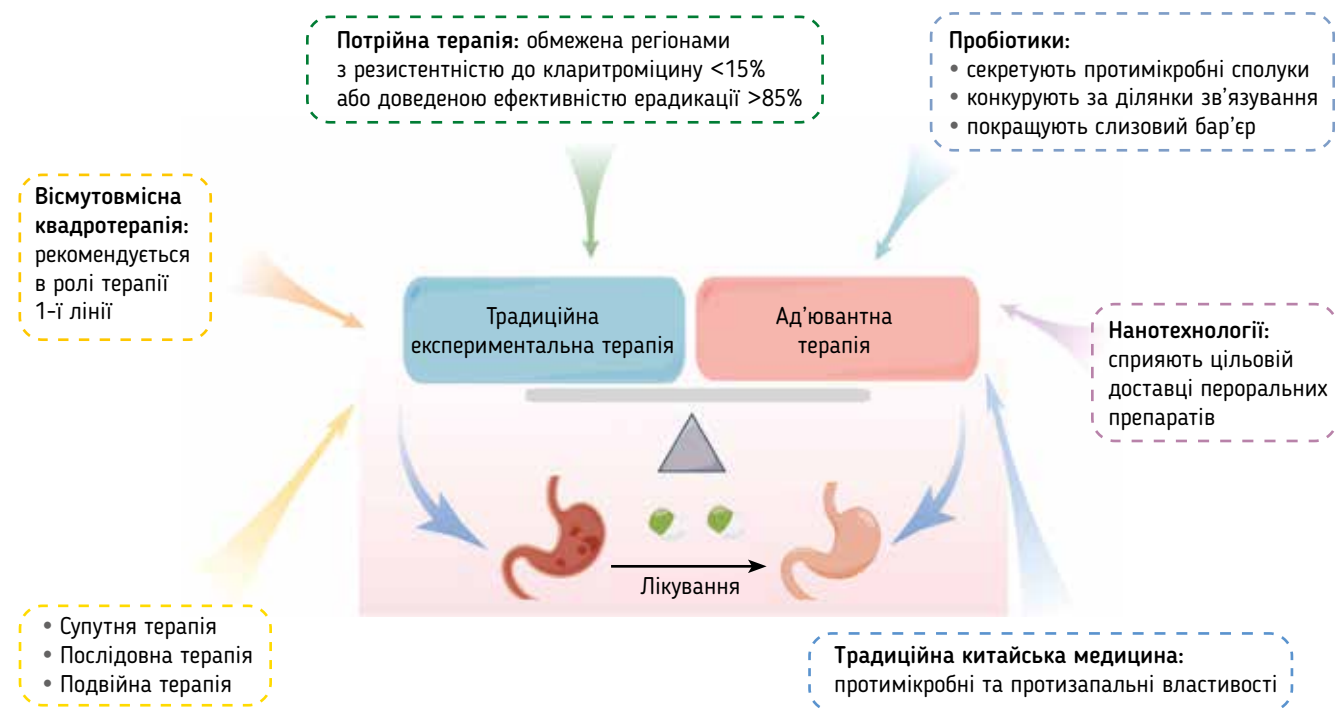


Рис. 3. Лікування *Hr*-асоційованих інфекцій

або навіть перевищити їх. Іспанська консенсусна нарада підтримала використання безвісмутої квадротерапії як 1-ї лінії (Gisbert et al., 2022). Проте складні схеми прийому ліків, які застосовуються при послідовній і супутній терапії, здатні збільшити поширеність антибіотикорезистентності в усьому світі. Супутня терапія (ІПП, метронідазол, кларитроміцин, амоксицилін) визнана неефективною за наявності подвійної резистентності до кларитроміцину/метронідазолу, необхідно припинити її широке застосування до впровадження тестів для визначення чутливості або до появи препаратів-замінників (Graham et al., 2018).

ІПП й амоксицилін становлять подвійну терапію. Дослідження, проведене в Японії, в місцевості з високим рівнем резистентності до кларитроміцину, довело, що застосування подвійної терапії, яка включала вонопрозан (20 мг) і амоксицилін (750 мг 2 р/добу), асоціювалося із задовільними показниками ерадикації *Hr* та комплексної клінічної ефективності; вони виявилися зіставними з результатами, досягнутими на тлі потрійної терапії із застосуванням вонопрозану. Подвійна терапія, що застосовувалася в цьому дослідженні, включала одночасний прийом вонопрозану й амоксициліну (Suzuki et al., 2020). Високодозова подвійна терапія, котра передбачає застосування високих доз і більшу частоту прийому препаратів, розроблена для подальшого покращення ефективності ерадикації *Hr*.

За даними нещодавно опублікованого метааналізу, високодозова подвійна терапія є найефективнішим методом лікування інфекції *Hr*, оскільки вона спричиняє найменше побічних ефектів (Zhu et al., 2020). Модифікована подвійна терапія із застосуванням високих доз і частим прийомом визнана настільки ж ефективною та безпечною, як вісмутувмісна квадротерапія, а також дешевшою (Yang et al., 2019).

ВИСНОВКИ

У цій статті наведено всебічний огляд нещодавніх досліджень інфекції *Hr*, який охоплює сім різних напрямів. Незважаючи на значний прогрес у розумінні хвороби від моменту її відкриття, подальше вивчення механізмів, які лежать в її основі, є вкрай необхідним. Поширеність ізолятів *Hr* значно варіює в різних регіонах, що потенційно може впливати на тяжкість клінічних проявів. Важливо з'ясувати, які чинники вірулентності переважають у кожній конкретній місцевості, щоб визначити нові мішені для терапевтичного втручання. Для клінічної діагностики *Hr* потрібен більш точний, менш інвазивний, простіший метод. Через зростання антибіотикорезистентності *Hr* потрібно зосередити увагу на механізмах виникнення інфекції, розробленні вакцин, дослідженні нових ефективних методів терапії та лікарських засобів.

Література

Sun Q., et al. *Helicobacter pylori* infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023 Oct 19. doi: 10.3389/fcimb.2023.1257817.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ ДІАРЕЇ: АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА З ДІАРЕЄЮ ВІД ІНШИХ ОРГАНІЧНИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З ОСОБЛИВИМ АКЦЕНТОМ НА ЕКЗОКРИННУ НЕДОСТАТНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



ХРОНІЧНА ДІАРЕЯ: БАЗОВІ ПОНЯТТЯ

Хронічна діарея (ХД), тобто діарея, що триває понад 4 тижні, уражає близько 5% населення світу. ХД асоціюється з погіршенням якості життя та збільшенням використання ресурсів системи охорони здоров'я. ХД потрібно диференціювати з інфекціями (бактерійними, паразитарними, вірусними), ендокринними хворобами (гіпертиреозом, цукровим діабетом [ЦД]), синдромами мальдигестії та мальабсорбції (целиакією, непереносимістю лактози, екзокринною недостатністю підшлункової залози [ЕНПЗ]), синдромом подразненого кишківника (СПК), хворобою Крона, виразковим колітом, впливом проносних препаратів і вживанням токсичних речовин.



СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА

СПК є найпоширенішою причиною діареї в розвинених країнах; цей стан найчастіше уражає жінок віком 20-40 років. За Римськими критеріями IV, про СПК свідчить абдомінальний біль, наявний щонайменше 1 день на тиждень, асоційований зі змінами консистенції калових мас і частоти дефекації та погіршенням якості життя. Поширеними симптомами діарейного варіанта СПК (СПК-Д) є здуття та відчуття розтягнення живота, невідкладні позиви до дефекації, відчуття неповного відходження калових мас, наявність слизу в калі. При діагностиці важливо виключити наявність у пацієнта симптомів тривоги: появи клініки у віці >50 років, неояснюваного схуднення, рецидивних кровотеч та/або анемії, сімейного анамнезу запальних захворювань кишківника, целиакії, колоректального раку (рис. 1).



Рис. 1. Послідовний алгоритм диференційної діагностики ХД

Примітки: ПЗ – підшлункова залоза; IgA – імуноглобуліни класу А.

^a Свідчить про целіакію.

^b Свідчить про СПК-Д (якщо проведення аналізу на кальпротектин неможливе, визначають лактоферин; якщо обидва аналізи недоступні – С-реактивний білок).

^c У певних популяціях.

^d Відповідно до підозр лікаря-клініциста чи для диференційного діагнозу.

^e Аналіз для оцінки функції печінки за підозри на ЕНПЗ.

Діагноз СПК зазвичай встановлюється на підставі клінічної картини. З огляду на домінуючий патерн дефекації виділяють чотири варіанти СПК: СПК-Д (до 40% усіх випадків), СПК із закрепом, СПК із чергуванням діареї та закрепу й неklasифікований СПК.

У диференційній діагностиці можуть допомогти характеристики калових мас (табл.).



Хоча ЕНПЗ зазвичай асоціюється з хворобами ПЗ, цей стан можуть спричиняти й екстрапанкреатичні хвороби.

В осіб з ЕНПЗ виявляють типові ознаки синдрому мальабсорбції (діарею, відчуття розтягнення

ТАБЛИЦЯ. Диференційна діагностика ХД з огляду на характеристики калових мас

Водянисті	Жирні	Запальні
<i>Осмотичні діареї</i> - Мальабсорбція вуглеводів - Целіакія - Вживання осмотичних проносних засобів <i>Секреторні діареї</i> - Мальабсорбція жовчних кислот - Мікроскопічний коліт - Ендокринопатії (ЦД, гіпертиреоз) - Прийом медикаментів (наприклад, метформіну) <i>Функціональні діареї</i> - СПК - Власне функціональна діарея	<i>Мальабсорбція або мальдигестія</i> - Целіакія - Синдром надмірного бактерійного росту в тонкому кишечнику - Лямбліоз - Хвороба Віппла - Неадекватна концентрація жовчних кислот у просвіті кишечника - ЕНПЗ	<i>Запальні захворювання кишечника</i> - Сегментарний коліт, асоційований із дивертикульозом - Інфекційні хвороби <i>Clostridium difficile</i> - Інвазивні бактерійні інфекції - Інвазивні паразитарні інфекції - Ішемічний коліт - Променивий коліт - Лімфома

живота, спазматичні абдомінальні болі, здуття живота, схуднення) та нутритивних дефіцитів (дефіциту жиророзчинних вітамінів, мікронутрієнтів, білків). Клінічна картина ЕНПЗ залежить від причини цього стану, виразності дефіциту ферментів і вмісту жирів у раціоні. Зазвичай пацієнти повідомляють про жирний кашоподібний кал із неприємним запахом, здуття живота та схуднення.

ЕНПЗ слід виключити в пацієнтів із ХД за наявності анамнезу хвороб ПЗ (гострий, рецидивний або хронічний панкреатит; муковісцидоз; рак ПЗ; гострий некротичний панкреатит; ЦД), чинників ризику чи сімейного анамнезу цих хвороб, перенесених операцій у ділянці ПЗ або шлунка.

Зазвичай діагностика ЕНПЗ потребує наявності певних симптомів, нутритивних маркерів і відповідних результатів неінвазивних тестів для визначення функції ПЗ, як-от коефіцієнт абсорбції жирів (КАЖ) і фекальна еластаза-1 (ФЕ-1). Прямий секретин-холецистокініновий тест є найчутливішим аналізом для виявлення зменшення стимульованої панкреатичної секреції, проте він є інвазивним, дорогим, складним у виконанні та часозатратним, тому не використовується в клінічній практиці.

Золотим стандартом для діагностики ЕНПЗ є КАЖ, але цей тест потребує від пацієнта дотримання спеціального раціону, який містить 100 г жирів на добу протягом 5 днів, і збору всіх калових мас за 3-5-й день. Ця процедура складна у виконанні та неприємна для пацієнта, тому вона також рідко використовується.

Своєю чергою, вміст ФЕ-1 у калі можна виміряти за допомогою імуноферментного аналізу невеликого зразка калових мас. Цей аналіз є простим і широкодоступним, тому найчастіше використовується для оцінки функції ПЗ. Слід зауважити, що низький рівень ФЕ-1 не дає змоги однозначно виключити СПК-Д.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ХД

Для встановлення точного діагнозу в осіб із ХД рекомендовано застосовувати чотирикроковий діагностичний процес.

✓ Крок 1.

Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження

Пацієнтів, які звертаються до лікаря з ХД, варто детально розпитати про симптоми та попередній анамнез діареї, а також визначити в них характер калових мас (табл.). Утім, ці критерії не дають можливості зробити остаточний висновок.

Надалі потрібно виявити патерн діареї: чи є вона безперервною, рецидивною або пов'язаною

з прийомами їжі. Варто запитати про час початку діареї, провокувальні чинники, обсяг калових мас і наявність домішок (кров, слиз, жир); з'ясувати наявність нічної діареї та невідкладних позивів до дефекації або нетримання калу.

✓ Крок 2.

Виявлення чинників ризику, ятрогенних чинників і попередніх діагнозів

Потрібно встановити, чи не подорожував пацієнт нещодавно до регіонів із високою поширеністю діарейних патогенів (наприклад, лямблій); чи не підлягав гастроінтестинальним хірургічним утручанням (видаленню жовчного міхура, ілеоцекальної резекції, шунтуванню шлунка за Roux-en-Y); чи не отримував променеви терапію та чи не приймає препаратів, здатних провокувати діарею.

Підвищеним ризиком розвитку діареї можуть супроводжуватися хвороби печінки й панкреатобіліарної системи, новоутворення та системні захворювання (ендокринні, судинні або імунологічні).

✓ Крок 3.

Виключення симптомів тривоги

Деякі клінічні ознаки можуть свідчити про серйозніші захворювання, зокрема раптовий початок у пацієнтів похилого віку, нічна діарея, тяжкі симптоми або їх погіршення, непояснюване схуднення, сімейний анамнез шлунково-кишкових або системних захворювань, наявність крові в калі чи непояснюваний залізодефіцит.

✓ Крок 4.

Початкове лабораторне обстеження

Діагностична стратегія має ґрунтуватися на даних анамнезу та фізикального обстеження. Якщо наявні симптоми тривоги, слід передусім виключити найімовірніші причини. Наприклад, в осіб із ХД із жирними каловими масами, асоційованою з прийомом їжі, в поєднанні зі схудненням і дефіцитом жиророзчинних вітамінів найперше слід виключити ЕНПЗ. Для цього найчастіше використовується визначення ФЕ-1 (рівень <200 мкг/г фекалій вказує на низьку ферментну функцію ПЗ). Пацієнтам із симптомами, подібними до функціональної діареї або СПК-Д, і без симптомів тривоги рекомендовано провести скринінг на целиакію (антитіла до тканинної трансглютамінази класу IgA та загальні антитіла класу IgA), запальні захворювання кишківника (фекальний кальпротектин, лактоферин чи С-реактивний білок) і лямбліоз. Американська гастроентерологічна асоціація також пропонує обстежити цих осіб щодо діареї, спричиненої неадекватною концентрацією жовчних кислот у просвіті кишківника (за допомогою

визначення вмісту жовчних кислот у фекаліях за 48-годинний період або сироваткового фактора росту фіброblastів-19).

АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХД: ФОКУС НА СПК-Д ТА ЕНПЗ

Авторами було запропоновано алгоритм диференціації СПК-Д та ЕНПЗ від інших діарейних синдромів (рис. 2).

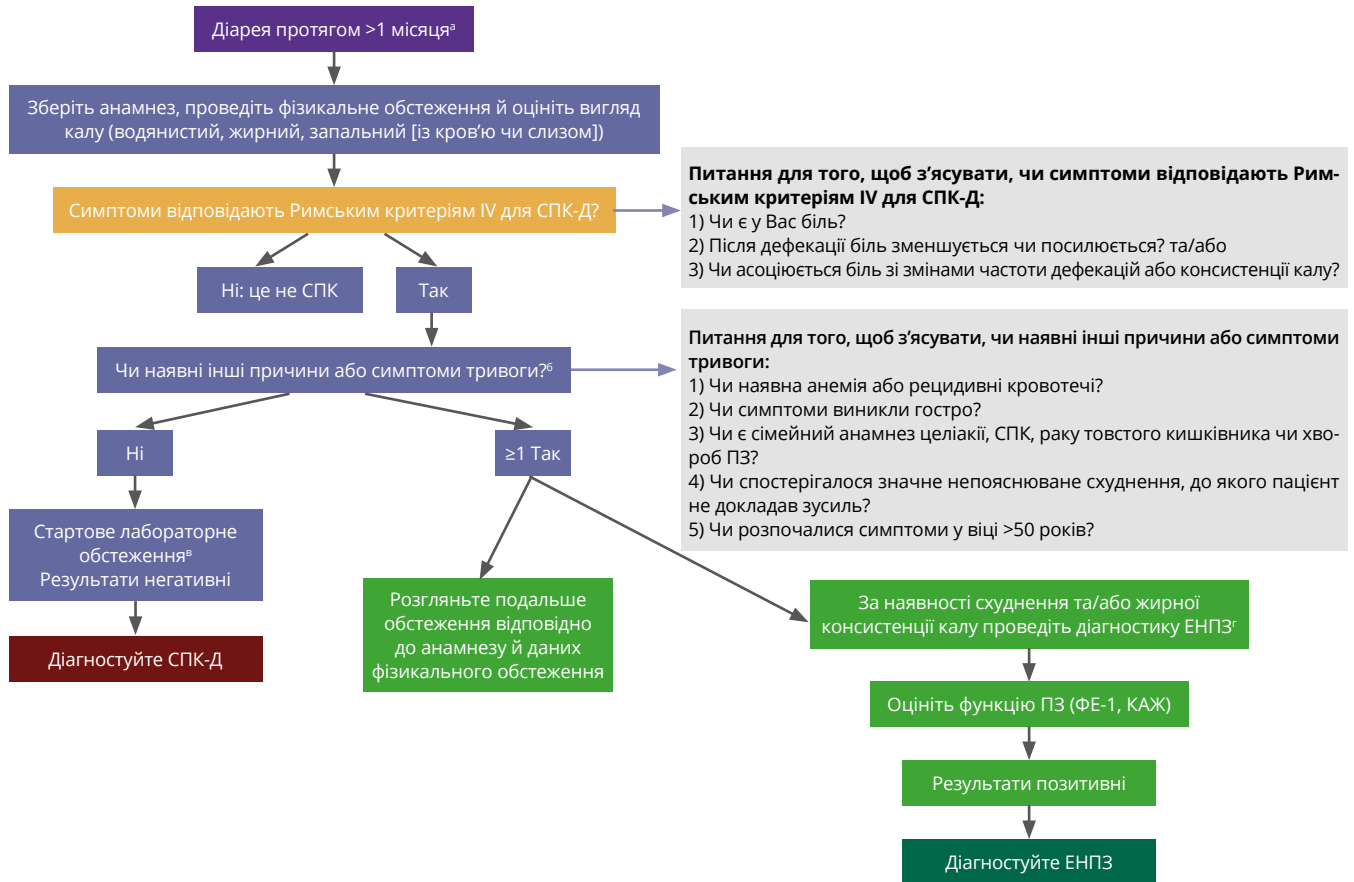


Рис. 2. Загальна стратегія диференційного діагнозу для пацієнтів із ХД: ЕНПЗ чи СПК-Д?

Примітки: ^а Клінічний діагноз СПК потребує наявності діареї протягом >2 місяців.

^б Якщо наявний ≥1 симптом тривоги, може бути потрібне подальше обстеження.

^в Розгорнутий аналіз крові, С-реактивний білок, фекальний кальпротектин або лактоферин, антитіла до тканинної трансглутамінази та загальні IgA.

^г Зазвичай за наявності хвороб ПЗ, хірургічних утручань на шлунку або ПЗ та чинників ризику хвороб ПЗ (зложивання алкоголем, куріння).

ОБГОВОРЕННЯ

Діарея є поширеним, але складним розладом, який провокують численні етіологічні та патогенетичні чинники. Розрізнення різноманітних видів ХД може становити вагомую проблему, особливо в разі збігу симптомів.

Одним зі станів, які найчастіше плутають із СПК-Д, є ЕНПЗ. І навпаки, особам з ЕНПЗ нерідко встановлюють діагноз СПК-Д. Тому автори цього огляду запропонували алгоритм, покликаний допомогти диференціювати два захворювання. Застосування цього алгоритму здатне допомогти практичним лікарям у своєчасному встановленні діагнозу та зменшити кількість зайвих обстежень, таким чином запобігаючи відтермінуванню належного лікування та сприяючи покращенню якості життя пацієнта.

Література

Brenner D.M., Domínguez-Muñoz J.E. Differential diagnosis of chronic diarrhea: an algorithm to distinguish irritable bowel syndrome with diarrhea from other organic gastrointestinal diseases, with special focus on exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2023; 57 (7): 663-670. doi: 10.1097/MCG.0000000000001855.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРЧОВІ ПРОДУКТИ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є поширеним патологічним станом, який супроводжується такими симптомами, як печія, пекучий біль у грудях, регургітація, утруднене ковтання, кашель, захриплість голосу. До наростання поширеності ГЕРХ призводять нездорові патерни харчування з високим вмістом жирів, цукру, солі та холестерину паралельно зі старінням населення планети.

Основними ланками патогенезу ГЕРХ є дисфункція нижнього стравохідного сфінктера, утворення проксимальної постпрандіальної кислотної кишені, погіршення кліренсу стравоходу, моторна дисфункція верхніх відділів травного тракту зі сповільненим спорожненням шлунка, зменшена резистентність слизової оболонки стравоходу. Додатковим чинником ризику ГЕРХ виступає наявність діафрагмальних кил (рис.).

Лікування ГЕРХ передбачає модифікацію способу життя, корекцію харчування, фармакотерапію та хірургічні втручання. Перевагою немедикаментозних методів терапії є відсутність побічних ефектів. До заходів модифікації способу життя при ГЕРХ належать поради уникати перебування в горизонтальному положенні одразу після їди та підняти головний кінець ліжка на 15-20 см.

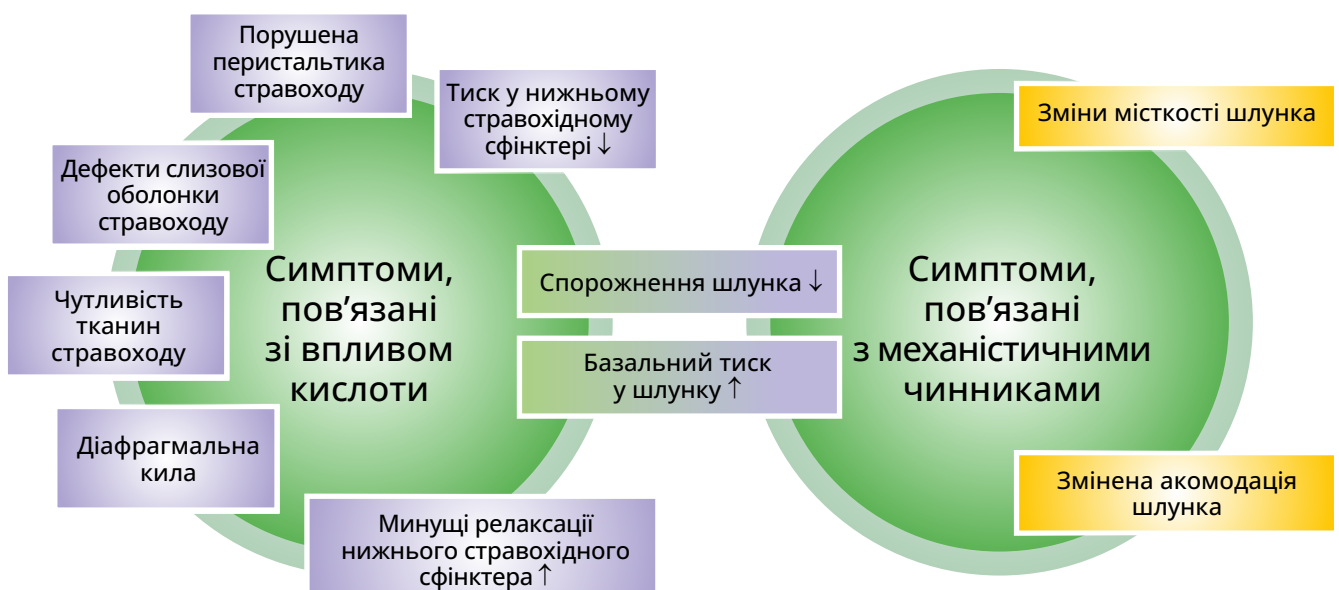


Рис. Патофізіологічні механізми, які беруть участь у розвитку симптомів із боку верхніх відділів травного тракту

ЗАГАЛЬНІ ДІЄТОЛОГІЧНІ ПОРАДИ ПАЦІЄНТАМ ІЗ GERX

Важливу роль у підтримці гастроінтестинального здоров'я відіграє дієта. Страви з високим вмістом жиру, алкоголь, шоколад і газовані напої можуть зменшувати тиск у стравохідному сфінктері, полегшуючи надходження шлункового вмісту до стравоходу. І навпаки, споживання здорового раціону з високим вмістом фруктів і цільних злаків, на кшталт середземноморської дієти, може зменшити вираженість симптомів GERX.

Рекомендуючи пацієнту з GERX оптимальне харчування, варто звернути увагу не лише на вибір продуктів, а й на розмір порцій і час прийому їжі. Пріоритетами виступають зменшення порцій (часте дробне харчування), зниження споживання простих цукрів, відмова від пізніх прийомів їжі, повільне пережовування продуктів.

Продуктами, які найчастіше провокують рефлюкс, є гострі страви, цитрусові, помідори, цибуля, часник, шоколад, м'ята, кофеїновмісні напої, алкоголь і газовані напої. Тому вміст таких продуктів доцільно зменшити, змістивши акцент на споживання білкової їжі з низьким вмістом жиру (підсоложеного м'яса), цільнозернових продуктів і продуктів, багатих на клітковину (вівсянки, коричневого рису). Обираючи молочні продукти, потрібно віддавати перевагу продуктам зі зниженим вмістом жиру.



КОНЦЕПЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ

У разі GERX запропоновано застосовувати функціональні харчові продукти (ФХП) – продукти, які крім базової нутритивної функції надають ще й додаткові переваги для здоров'я, покращують якість життя та зменшують ймовірність розвитку хвороб.

ФХП поділяють на кілька категорій:

1. Звичайні продукти, які містять природні біоактивні речовини, що мають сприятливий вплив (вівсянка – містить β -глюкан; фрукти й овочі – містять лікопен і лютеїн).
2. Продукти, збагачені біоактивними речовинами (маргарин із доданими фітостеролами, збагачений кальцієм апельсиновий сік).

3. Продукти, призначені для медичного використання (дитяче харчування для дітей із певними патологічними станами).

4. Продукти для осіб з особливими харчовими потребами (безглютенові, безлактозні продукти).

У контексті GERX ФХП виконують дві функції: полегшують симптоми та покращують травлення. Звісно, ФХП не можуть замінити фармакотерапію, проте включення їх у раціон може значно покращити стан пацієнта.

ЗМЕНШЕННЯ КИСЛОТОПРОДУКЦІЇ

Вважається, що певні продукти можуть зменшувати кислотність шлунка, полегшуючи печію, але наукові докази цього досить обмежені.

Наприклад, алое вера має заспокійливий вплив на травну систему, тому вживання невеликої кількості чистого соку алое вера перед прийомом їжі може полегшувати симптоми GERX. Алое містить ферменти, які допомагають перетравлювати цукри та жири, а також підтримувати належне функціонування травної системи.

Продуктами, здатними нейтралізувати кислоту шлункового соку, вважаються банани. Цим фруктам притаманні лужний pH і високий вміст пектину – розчинних волокон, які покращують транзит їжі травним трактом і запобігають тривалій затримці їжі в шлунку. Така нормалізація моторики зменшує ймовірність кислотного рефлюксу. Крім того, свіжі банани створюють захисний шар на поверхні слизової оболонки стравоходу, що забезпечує додатковий захист від агресивного рефлюктату.

Мигдаль – цінне джерело здорових жирів – здатен нейтралізувати кислоту шлунка, тому його доцільно споживати на перекус або додавати до страв.

Додаткову користь дає споживання зелених листяних овочів (шпинат, броколі, капуста кейл, спаржа, брюссельська капуста) й імбиру (має протизапальні властивості, може пригнічувати шлункове кислотоутворення, характеризується прокінетичною активністю).



Джерела пісного білка (м'ясо птиці без шкірки, риба, тофу) можуть сприяти зменшенню симптомів, оскільки на відміну від високожирових аналогів не спричиняють розслаблення нижнього стравохідного сфінктера.

ЗАСПОКІЙЛИВА ТА ЗАХИСНА ДІЇ НА СТРАВОХІД



Деякі ФХП мають заспокійливі властивості, тобто усувають подразнення та захищають ніжну слизову оболонку стравоходу від впливу кислоти шлунка. Наприклад, корінь алтею та кора чер-

воного в'яза містять слизоутворювальні речовини, які формують гелеподібне покриття на слизовій оболонці стравоходу. Це покриття виступає протикислотним бар'єром, зменшуючи дискомфорт і запалення.

Вівсянка багата на клітковину, яка регулює травлення, зменшує ризик рефлюксу та має заспокійливий вплив на слизову оболонку шлунка. Доведено, що багата на клітковину дієта допомагає контролювати симптоми ГЕРХ і покращує моторику стравоходу.

ПОКРАЩЕННЯ ТРАВЛЕННЯ

ФХП, які сприяють травленню, можуть опосередковано полегшувати симптоми ГЕРХ. Зокрема, пробіотики, які містяться в йогурті та ферментованих продуктах, забезпечують здорове балансування бактерійного складу кишківника, створюючи в ньому здорове середовище. Пробиотики також мають позитивний вплив на імунітет і моторну функцію кишківника. Багаті на пробіотики продукти (йогурт, кефір, квашена капуста, капуста кімчі) підтримують здоровий мікробіом, покращуючи загальну функцію органів травлення та запобігаючи появі рефлюксу.



Йогурт (не занадто кислий) має сприятливий вплив за гастроезофагального рефлюксу не лише завдяки дії пробіотиків, що нормалізують функцію кишківника. Крім того, йогурт забезпечує організм

необхідним білком і полегшує дискомфорт у шлунку (пацієнти описують певний охолоджувальний ефект). Для оптимальної підтримки цілісності кишкового бар'єра слід віддавати перевагу йогуртам із низьким умістом жиру, а не повністю знежиреним.

Багаті на клітковину продукти (цільнозернові продукти, фрукти, овочі) сприяють належному функціонуванню товстого кишківника, запобігаючи закрепам, які можуть спричиняти розвиток симптомів ГЕРХ.

Папая містить фермент папаїн, який поліпшує травлення завдяки розщепленню білків. Споживання стиглих плодів або соку папайї підтримує стан травлення та зменшує симптоматику ГЕРХ.

ЗМЕНШЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ

Хронічне запалення шлунково-кишкового тракту посилює симптоми ГЕРХ. Деякі ФХП, наприклад куркума, мають потужні протизапальні властивості. Споживання куркуми або добавок куркуміну може зменшувати вираженість запалення в слизовій оболонці стравоходу та шлунка.

Запалення також знижують продукти, багаті на омега-3-жирні кислоти: жирна риба (лосось), насіння льону. Протизапальні ефекти омега-3-жирних кислот реалізуються через активацію рецептора вільних жирних кислот 4-го типу (FFAR4).

Заспокійливі властивості та здатність знижувати інтенсивність запалення має ромашковий чай. За умови споживання після їди або на ніч цей напій може зменшувати симптоми ГЕРХ. Ромашка (*Matricaria chamomilla* L.) є дуже популярною лікарською рослиною з античних часів, коли вона успішно використовувалася для усунення нервової збудливості та травних захворювань (болю в животі, диспепсії, здуття живота).

Природні протизапальні властивості має й імбир, який здатен зменшувати частоту й тяжкість нападів печії. Імбир можна вживати у формі чаю, додавати в смузі чи інші страви. Протизапальні й анагетичні властивості кореня імбиру обумовлюють застосування цієї рослини в народній медицині для лікування запальних захворювань травного тракту.

В одному дослідженні було продемонстровано, що добавки чорного часнику (його отримують шляхом нагрівання свіжого часнику при контрольованій температурі й вологості протягом декількох тижнів) підвищують уміст каталази та супероксиддисмутази у стравоході, а також зменшують запалення, опосередковане ядерним фактором кВ. Ефекти чорного часнику були потужнішими за дію звичайного сирого часнику, тому застосування ферментованої форми може бути доцільнішим для усунення езофагіту.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФХП

Для вдосконалення ФХП необхідні подальший технологічний прогрес і наукові дослідження. Подальше розширення ринку ФХП потребує вивчення необхідних доз активних речовин, безпеки їх застосування, стабільності цих речовин у різних умовах тощо.

Домінуючим джерелом інформації на тему ФХП є реклама. Довіра до засобів масової інформації та рекомендації відомих осіб значною мірою впливають на купівлю цих продуктів. Однак слід зауважити, що ефекти «суперфудів» (саме цей термін використовують у маркетингу ФХП) потребують наукових доказів, які не завжди є. Докази мають походити з досліджень на трьох рівнях: *in vitro*, на експериментальних тваринах і за участю людей. Для повноцінного розуміння впливу ФХП на метаболізм людини потрібна співпраця між науковцями в галузі харчування та професіоналами з інших галузей.

Механізми впливу наявних ФХП на GERX потребують подальшого дослідження. Одним із найвивченіших механізмів наразі є зниження маси тіла, оскільки ожиріння виступає вагомим чинником ризику GERX. Застосування ФХП є надзвичайно перспективним, оскільки нефармакологічні методи лікування хронічних хвороб стають дедалі популярнішими.

ВИСНОВКИ

Люди XXI століття щоденно стикаються з ризиками для здоров'я, асоційованими із забрудненням довкілля, стресом, соціальними проблемами тощо. ФХП мають потенціал покращення фізичного та психічного здоров'я, а також чинять сприятливий вплив на якість життя.

ФХП зменшують вираженість симптомів GERX, оскільки знижують кількість і тяжкість епізодів кислотного рефлюксу, захищають слизову оболонку стравоходу, покращують травлення загалом і протидіють запаленню.

Персоналізовані дієти, які ґрунтуються на індивідуальних симптомах хворого й фокусуються на розмірі порції, режимі прийому їжі та макронутрієнтному складі продуктів, є ефективнішими, ніж елімінаційні дієти, які передбачають категоричне виключення певних продуктів. Подальше дослідження нефармакологічних можливостей лікування здатне покращити менеджмент GERX, але для вдосконалення розуміння впливу дієтотерапії на перебіг цього захворювання потрібні подальші дослідження.

Література

Herdiana Y. Functional food in relation to gastroesophageal reflux disease (GERD). *Nutrients*. 2023 Aug 15; 15 (16): 3583. doi: 10.3390/nu15163583.



Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років!

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

Ексклюзивно

Професійно

Сучасно



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



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

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



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

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

** Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника

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

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін®

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

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

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

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії, тверді.

Склад. 1 капсула містить мебеверина гідрохлориду 200 мг.

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

Код АТС: A03A A04.

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

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

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

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

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

Застосування в період вагітності або годування груддю. Дуспаталін® не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Проводилися дослідження взаємодії з алкоголем. Дослідження in vitro та in vivo на тваринах продемонстрували відсутність будь-якої взаємодії препарату Дуспаталін® і етанолу.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

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