



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 4 (54) 2019 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України
Михайло Захараш

Сучасні підходи
до діагностики та лікування
запальних і функціональних
захворювань кишечника

Читайте на сторінці **28**



Доктор медичних наук,
професор
Марина Щербиніна

Аутоімунний гепатит
та неалкогольна жирова
хвороба печінки:
що нового в клінічних
настановах

Читайте на сторінці **4**



Доктор медичних наук,
професор
Олена Губська

Целіакія сьогодні

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,
професор
Ігор Скрипник

XI Український
гастроентерологічний
тиждень: реалії,
завдання та перспективи

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук
Олексій Гріднєв

Роль кишкової мікрофлори
у підтриманні здоров'я
або формуванні певних
захворювань та трансплантація
фекальної мікробіоти
як перспективний метод
корекції серйозних
патологічних станів

Читайте на сторінці **12**

Спазмомен[®]

Отілонію бромід

- ➔ Отілонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹
- ➔ Отілонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Отілонію бромід добре переноситься²

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отілонію бромід 40 мг.

Показання. Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен[®] добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен[®] не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН[®] 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: BERLIN XEMI AG, Глінкер Бер 125,12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 12(10): 1003-10

2. Clave P. et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4): 432-42

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» – Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UA-Spa-03-2019-V1-Visual sat. 22/05/2019

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія,
колопроктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- С.М. Ткач**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України
- М.Б. Щербініна**, д. мед. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони: (044) 521-86-98
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати і розповсюдження .. (044) 364-40-28
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз,
буд. 14, офіс.16/50
Підписано до друку 19.12.2019 р.
Замовлення № 0801.
Наклад 15 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

АНОНС



Науковий симпозиум з міжнародною участю

**XXII Національна Школа гастроентерологів,
гепатологів України «Профілактична
гастроентерологія і дієтологія
з позицій доказової медицини»**

2–3 квітня 2020 р., м. Київ

Місце проведення – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, актовий зал.

Відбудеться тренінг у симуляційному класі. Продовжать роботу секція з ендоскопії, секція «Академія здорового харчування».

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримають сертифікат про післядипломну освіту.

Науковий керівник Національної Школи гастроентерологів, гепатологів України – член-кор. НАМН України, професор Н.В. Харченко.

Телефон для довідок: (044)432-04-73

Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Online-реєстрація <https://gastroukr.org>

АНОНС



**THE INTERNATIONAL
LIVER CONGRESS™**

London, 15-19 April 2020

Join experts in liver disease from around the world at ILC 2020, in London, 15-19 April 2020.

Discover the latest findings in the hepatology field at EASL's flagship event, by attending the International Liver Congress™ 2020.

Medical experts and specialists will share recent data, present studies and findings, and discuss the hottest topics on liver disease.

The International Liver Congress™ attracts delegates from all over the world making this a truly international networking opportunity!

Registration: <https://ilc-congress.eu/>



Д. Бідюк, к. мед. н., В. Вдовиченко, А. Фуртак, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Досвід моніторингу хворих із пізніми ускладненнями гострого панкреатиту з позицій хірурга і гастроентеролога

У структурі загальної хірургічної патології гострий панкреатит (ГП) посідає 2-ге та 3-є місце, а його деструктивні форми становлять 5-10% усіх гострих хірургічних захворювань. Захворюваність на ГП має стабільну тенденцію до зростання в більшості економічно розвинених країн світу і в Україні. Висока захворюваність та летальність спонукають до вдосконалення програми діагностики та лікування ГП.

Хірургічна тактика при ГП за останнє десятиліття змінилась та передусім характеризується максимальним відтермінуванням оперативного втручання. За умови ефективності консервативної терапії та малоінвазивних хірургічних процедур відкриті операції виконують через понад 15-28 днів від початку захворювання на фоні демаркації септичних вогнищ у зоні підшлункової залози. Ефективність такої тактики лікування ГП доведена і її трактують як стандартну. Фактично упродовж 1 місяця має відбутися своєрідне медичне сортування — пацієнт або прооперований у хірургічному відділенні, або отримує етапне лікування під наглядом гастроентеролога. Зазвичай таке міждисциплінарне лікування має полягати в медикаментозній терапії як при хронічному панкреатиті (боротьба з болем, замісна ферментна терапія, контроль вуглеводного обміну тощо), однак рекомендації щодо реконвалесцентів після ГП розроблені недостатньо і давно не переглядалися.

Водночас збільшується кількість пацієнтів з ускладненнями ГП, які виникають у терміни, що виходять за межі первинної госпіталізації — розвиваються рецидиви захворювання, які потребують хірургічної корекції. Повідомлення про такі ускладнення, як формування персистуючих панкреатичних деструктивних вогнищ у поєднанні з екстрапанкреатичною патологією, мають поодинокий несистематизований характер. Маніфестацію цих патологічних процесів у відділеннях терапевтичного профілю нерідко трактують як недолік первинного хірургічного лікування. Як свідчить досвід, фактично йдеться про поліпшення результатів лікування ГП із закономірною маніфестацією можливих пізніх ускладнень (псевдокісти, абсцеси, компресії порожнистих органів) за межами клініки первинної госпіталізації. Виявлення таких ускладнень має відбуватися за взаємодії гастроентеролога та хірурга.

Матеріали та методи. До когорти дослідження ввійшло 76 пацієнтів (чоловіків — 55, жінок — 21) віком 28-79 років (середній вік 52±7,1 року), які на першому етапі лікувались у клініці загальної хірургії Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, а на другому — у гастроентерологічних відділеннях 4-ї та 5-ї Комунальних клінічних лікарень міста Львова з 2000 до 2017 року. Повторна госпіталізація для усунення пізніх ускладнень деструктивних форм ГП відбувалась у згаданому хірургічному відділенні. У цих пацієнтів такі ускладнення виникли більше ніж через 1 місяць від визначеного первинного діагнозу, за межами клініки первинної госпіталізації, та потребували невідкладного хірургічного втручання.

Показанням до госпіталізації з подальшим хірургічним лікуванням слугувала патологія, яка подана в таблиці 1.

Оперативне лікування полягало у хірургічному усуненні загрозливих для життя ускладнень і охоплювало:

- зовнішнє дренування псевдокіст і абсцесів, у тому числі з ситуаційним гемостазом;

Таблиця 1. Групи пізніх ускладнень гострого панкреатиту (n=76)	
Патологія	Кількість пацієнтів
Обтураційна жовтяниця + абсцеси, псевдокісти	18
Симптоматичні псевдокісти, резистентні до терапії	16
Нагноєні псевдокісти	11
Периспленальні псевдокісти + ішемічно-некротичні зміни селезінки	6
Розрив псевдокіст	4
Кровотечі з псевдокіст	4
Псевдокісти + дуоденальна непрохідність	4
Псевдокісти + хронізація панкреатиту та панкреатична гіпертензія	3
Псевдокісти, абсцеси + внутрішні дуоденальні нориці	3
Панкреатичні абсцеси з рецидивною септичною інтоксикацією	2
Перфорація пептичної виразки шлунка + псевдокіста	2
Псевдокіста з проривом у плевральну порожнину	1
Кровотеча з пептичної виразки шлунка + нагноєна псевдокіста	1
Панкреатичний абсцес + гостра спайкова кишкова непрохідність	1

- внутрішнє дренування псевдокіст;
- білідигестивні та панкреатикодигестивні анастомози;
- холецистектомії з біліарною декомпресією;
- спленектомії з дренуванням псевдокіст;
- гастроентероанастомози;
- ушивання виразкових перфорацій.

Після виписування з хірургічного стаціонару хворі лікувалися впродовж 2 тижнів у гастроентерологічному відділенні, а потім продовжували відновне лікування в амбулаторних умовах під контролем гастроентеролога поліклініки. На жаль, у національних протоколах, які стосуються захворювань підшлункової залози, не міститься чітких рекомендацій щодо відновної терапії хворих після ГП, особливо з пізніми ускладненнями. Тому наша спільна (хірурга та гастроентеролога) тактика будувалася на власному досвіді, а також окремих публікаціях, які присвячені цьому питанню.

Моніторинг хворих охоплював оцінювання функціонального стану підшлункової залози (копрограма, трофологічний статус за індексом маси тіла, рівень глікемії, вміст еластази-1 у калі). За потреби проводили додаткові обстеження на наявність патології інших органів травлення (жирова алкогольна та неалкогольна хвороби печінки, жовчнокам'яна хвороба, пептична виразка).

Суть лікувальних заходів полягала у корекції харчової поведінки хворих: прийом їжі до 6-8 разів на добу, заборона продуктів, що сприяють виділенню шлункового соку, навіть неміцних алкогольних напоїв, особливо газованих. Рекомендували неміцні м'ясні та рибні бульйони, тушковане м'ясо, яйця, житній хліб, салати з сирих овочів, фрукти, соки. З 2-3-го тижня відбувався поступовий перехід на загальний раціон. При ознаках загострення панкреатиту рекомендувалося повернення до згаданих вище обмежень. На усіх етапах відновного лікування було заборонено курити.

З медикаментозних засобів використовували для усунення болю спазмолітики — отилонію бромід (Спазмомен®), прокінетики другого покоління — ітоприду гідрохлорид (Ітомед®), таблетовані ферментні препарати — Мезим® 10 000 або Мезим® 20 000 ОД. Для корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСНПЗ) за рівнем еластази-1 калу призначали різну кількість капсул з кишково-розчинними мікротаблетками — Пангрол® 10 000 та Пангрол® 25 000 ОД на фоні поведінкових і дієтичних обмежень (табл. 2).

Сьогодні поширена ступенева схема призначення ферментних препаратів пацієнтам з ознаками ЗСНПЗ, зниженим рівнем фекального еластази (С.М. Ткач, 2013):

- Пангрол® 50 000 ОД та Пангрол® 25 000 ОД під час перекусу 3 рази на день до компенсації травлення (2-4-6 тижнів);
- Пангрол® 25 000 ОД та Пангрол® 10 000 ОД під час перекусу 3 рази на день (упродовж 2-4-6 тижнів), за задовільного стану — спроба зменшити дозу препарату;
- Пангрол® 10 000 ОД 3 рази на день (протягом 2-4-6 тижнів), за задовільного стану — спроба відмінити препарат;
- при рецидиві — повернення до вищої дози препарату.

Ефективність лікування оцінювали за стандартними критеріями: динаміка маси тіла, наявність і вираженість болювого та диспептичного синдромів, копрограма, дані загальноприйнятих лабораторних досліджень, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Працездатність визначали за вираженістю життєдіяльності, порушеннями травлення, віддаленими ускладненнями:

- III група: помірне обмеження життєдіяльності після консервативного або хірургічного лікування, порушення травлення середньої тяжкості, враховували протипоказання до попередньої роботи (раціональне працевлаштування);

Таблиця 2. Показання та дози замісної терапії ферментними препаратами (Ю.М. Степанов, 2015)	
Ступінь ЗСНПЗ	Рекомендації
Легкий (вміст еластази <200 мкг/г)	Відмова від куріння й вживання алкоголю Дієтичні обмеження (жирів, білків) Ліпаза 10 000 ОД 3 рази на день
Середньотяжкий (рівень еластази 100-150 мкг/г)	Попередні рекомендації + Ліпаза 25 000 ОД 3 рази на день
Тяжкий (вміст еластази <100 мкг/г)	Попередні рекомендації + Ліпаза 40 000-50 000 ОД 3 рази на день на основний прийом їжі та 20 000-25 000 ОД на перекуси

- II група: виражене обмеження життєдіяльності після операцій зі стійкими зовнішніми норицями, великими псевдокістами, стриктурами гепатобіліарної зони з порушенням травлення середньої тяжкості;

- I група: різко виражені обмеження життєдіяльності після неефективного лікування з вираженими наслідками — стійка панкреатична нориця з великими виділеннями, хронічна тонкокишкова непрохідність після перитоніту, порушення травлення тяжкого ступеня (аліментарна дистрофія).

Результати та обговорення. Результатом наведеного хірургічного лікування пізніх ускладнень ГП та відновного лікування є збереження життя 73 хворим. У перші дні після операції померли 3 хворих (летальність 3,9%). Найгірші результати щодо порушення травлення були у пацієнтів після хірургічного втручання через такі ускладнення, як поліорганна недостатність на фоні септичної інтоксикації.

Усі хворі були направлені на медико-соціальну експертну комісію для оцінювання стійкої втрати працездатності; 51 хворого визнали інвалідом III групи, 22 — II групи.

Сучасні показання до оперативного лікування ГП здебільшого визначаються через 2-4 тижні від початку захворювання. Хірургічне втручання окреслюється залежністю від результативності консервативної терапії та малоінвазивних методик при встановленому діагнозі панкреатиту, його форм і ускладнень. Розширення можливостей сучасного ініціального консервативного лікування слугує на користь загальноприйнятої тактики максимально відстроченого оперативного втручання з метою безпечної та радикальної санації вже демаркованих вогнищ. Консервативна терапія, пункційні методики дають змогу досягнути у пацієнтів зменшення вираженості клінічної симптоматики з ліквідацією системних і локальних запальних змін у зоні підшлункової залози. Ефективність такої тактики доведена, її трактують як стандартну. У цьому випадку можуть спостерігатися ускладнення панкреонекрозу, які розвиваються через більш ніж 2-4 тижні від початку захворювання. Вони проявляються після закінчення лікування ГП та виписування з хірургічного стаціонару на фоні попереднього задовільного стану пацієнтів. Виявлена патологія характеризується варіабельністю змін у підшлунковій залозі та екстрапанкреатичними ураженнями (див. табл. 1). Фактично подальший важкопрогнозований перебіг захворювання залишається поза контролем єдиного спеціалізованого стаціонару. Внаслідок цього виникають помилки, зумовлені недосконалою міждисциплінарною співпрацею на різних етапах лікування ГП.

Треба зазначити, що категоричне трактування появи пізніх ускладнень ГП у гастроентерологічному відділенні як недолік хірургічного лікування є помилковим. Вдосконалення діагностично-лікувальної тактики при ГП ґрунтується на поліпшенні результатів терапії у хворих на некротизуючий панкреатит на основі доказової медицини. Відповідно, наслідки перенесеної деструкції підшлункової залози є не помилкою хірургічного лікування, а «платаю» за збережене життя пацієнта. Ця проблема потребує поглиблення розуміння в аспектах міждисциплінарної взаємодії та адекватного контролю за можливими гострими хірургічними станами поряд із гастроентерологічними наслідками ГП у вигляді хронізації хвороби (більшовий синдром, екзота ендокринна недостатність), що можна досягнути лише співпрацею різних спеціалістів. По суті, відповідальність гастроентерологів полягає у моніторингу та діагностиці, але не лікуванні пізніх ускладнень ГП, з якими пацієнти вже повторно мають лікуватися у спеціалізованих хірургічних центрах.

Висновки

- Сучасна тактика хірургічного лікування ГП нерідко призводить до асимптомної деструкції тканин у зоні підшлункової залози з її маніфестацією в пізні терміни за межами клініки первинної госпіталізації.
- Хірургічні втручання при пізніх ускладненнях ГП мають невідкладний паліативний характер і спрямовані на усунення загрозливих синдромів.
- Моніторинг пацієнтів з наслідками ГП полягає в умінні розпізнавати можливі пізні хірургічні ускладнення та у терапевтичній корекції симптомів хронічного захворювання.
- Після виписування зі стаціонару пацієнти з пізніми ускладненнями ГП мають перебувати під мультидисциплінарним спостереженням, зважаючи на можливість рецидивних і резидуальних ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується у скороченні.
Праці НТШ. Медичні науки, т. 54, № 2, 2018.

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара;
О.М. Ліщишина, Державний експертний центр МОЗ України

Аутоімунний гепатит та неалкогольна жирова хвороба печінки: що нового в клінічних настановах

У попередньому номері (див. № 3, 2019 р., с. 8-9) ми почали знайомити читачів з клінічними настановами, що ґрунтуються на доказах, за темою «Алкогольна хвороба печінки», а також ключовими моментами європейських та американських рекомендацій 2018 р. щодо лікування пацієнтів з такою патологією. Обговорюючи зміни, що відбуваються у наданні медичної допомоги при захворюваннях печінки, продовжуємо аналізувати сучасні інформаційні матеріали – клінічні настанови «Аутоімунний гепатит» та «Неалкогольна жирова хвороба печінки».

Медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при цих патологічних станах були розроблені ще в 2014 р. і затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 6 листопада 2014 р. № 826 (табл. 1, 3), тому ці клінічні настанови слід використовувати із застереженнями.

У результаті інформаційного пошуку клінічних настанов за темою «Аутоімунний гепатит» за ключовими словами «autoimmune hepatitis» знайдено 2 клінічні настанови від організацій, що не були використані при підготовці попередньої редакції (табл. 2).

Клінічна настанова Грецької асоціації з вивчення печінки «Аутоімунний гепатит» (2019), та відповідна клінічна настанова Європейської асоціації з вивчення печінки (2015) не містять істотних нововведень. Наголошується, що діагноз аутоімунний гепатит слід припустити у будь-якого пацієнта з гострим і хронічним ураженням печінки, особливо на тлі гіпергаммаглобулінемії.

Важливу роль відіграє швидка своєчасна діагностика, оскільки нелікований аутоімунний гепатит характеризується високою смертністю.

Аутоімунний гепатит слід виключити за наявності іншого аутоімунного захворювання. Пацієнтам з аутоімунним гепатитом і цирозом через кожні 6 міс слід проводити ультразвукове дослідження печінки з метою скринінгу гепатоцелюлярної карциноми. Провідною стратегією

в лікуванні залишається індивідуалізоване призначення кортикостероїдів.

Результати інформаційного пошуку за темою «неалкогольний стеатогепатит» та ключовими словами «nonalcoholic fatty liver disease», «nonalcoholic steatohepatitis» свідчать про оновлення клінічних настанов, використаних як похідних, а також про появу нових документів (табл. 4).

Згідно з клінічною настановою Американської асоціації з вивчення захворювань печінки «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки» (2018), для визначення захворювання мають бути отримані докази стеатозу печінки за допомогою методів візуалізації або гістології, а також відсутності причин накопичення печінкового жиру, таких як значне чи тривале вживання алкоголю, застосування стеатогенних препаратів або наявність моногенного спадкового розладу. У більшості пацієнтів неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) зазвичай пов'язана із супутніми метаболічними захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет і дисліпідемія. Проте рутинний скринінг на НАЖХП у групах пацієнтів високого ризику, які відвідують центри первинної медичної допомоги з приводу діабету або ожиріння, сьогодні не рекомендується через невизначеність, пов'язану з діагностичними тестами та варіантами лікування, а також через відсутність знань, що стосуються довгострокових переваг і витрат на ефективний скринінг.



М.Б. Щербиніна



О.М. Ліщишина

З метою виявлення пацієнтів із НАЖХП і високою ймовірністю фіброзу (ІІІ стадія) або цирозу (ІV стадія) клінічно корисними інструментами можуть слугувати розрахункові індекси NAFLD fibrosis score (NFS; оцінка фіброзу при НАЖХП) або Fibrosis-4 index (FIB-4). Індекс NFS ґрунтується на 6 показниках, які можна легко визначити: вік, індекс маси тіла, гіперглікемія, кількість тромбоцитів, рівень альбуміну та співвідношення АСТ/АЛТ. Індекс NFS розраховують за формулою, доступною за посиланням <http://gihep.com/calculators/hepatology/nafl-d-fibrosis-score/>.

Індекс FIB-4 визначають за алгоритмом, заснованим на оцінюванні кількості тромбоцитів, віку, АСТ й АЛТ, який пропонує подвійні порогові значення. Наприклад, у пацієнтів з оцінкою <1,45 фіброз малоімовірний, тоді як в осіб з оцінкою >3,25, ймовірно, фіброз прогресує (<http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>).

Можливість виконання біопсії печінки слід розглядати у пацієнтів з припущенням НАЖХП, у яких не можна виключити іншу етіологію стеатогепатиту та наявність і/або тяжкість супутнього хронічного захворювання печінки.

Фармакотерапія, спрямована насамперед на поліпшення стану печінки, має, як правило, обмежуватися лікуванням неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і фіброзу, що підтверджений результатами біопсії.

Втрата маси тіла, як правило, знижує ступінь гепатостеатозу. Зниження маси тіла щонайменше на 3-5% необхідне для покращення стану печінки при стеатозі, але для поліпшення більшості гістопатологічних характеристик при НАСГ (включаючи фіброз) необхідне більш значне її зменшення – на 7-10%.

Метформін не рекомендується для лікування НАСГ у дорослих пацієнтів.

Піоглітазон покращує гістологію печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та без нього при НАСГ, що доведений за допомогою біопсії. Отже, його можна використовувати для лікування цих пацієнтів. Проте доти, доки подальші дані не підтвердять його безпеку й ефективність, піоглітазон не слід призначати для лікування НАЖХП без доведеного біопсією НАСГ.

Вітамін Е (α-токоферол) у добовій дозі 800 МО покращує гістологію печінки у дорослих без цукрового діабету 2 типу з підтвердженим біопсією НАСГ, отже, його можна призначати пацієнтам цієї групи. Проте доти, доки не стануть доступні дані, що підтверджують його ефективність, вітамін Е не рекомендується для лікування НАСГ у пацієнтів із цукровим діабетом, НАЖХП без біопсії печінки, цирозу, зумовленого НАСГ, або криптогенного цирозу.

Баріатричну хірургію передчасно розглядати як встановлений варіант специфічного лікування при НАСГ.

Урсодезоксихолева кислота не рекомендується для лікування пацієнтів з НАЖХП або НАСГ.

Омега-3 жирні кислоти не слід використовувати як специфічне лікування при НАЖХП або НАСГ, але їх можна розглядати для лікування гіпертригліцеридемії у пацієнтів з НАЖХП.

Пацієнти з НАЖХП мають високий ризик серцево-судинної захворюваності та смертності. Отже, агресивну модифікацію факторів ризику серцево-судинної патології потрібно розглядати у всіх пацієнтів з НАЖХП.

Пацієнти з НАЖХП або НАСГ не схильні до високого ризику серйозних пошкоджень печінки, зумовлених застосуванням статинів. Отже, статини можна використовувати для лікування дисліпідемії у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ, проте призначення статинів слід уникати в осіб із декомпенсованим цирозом, що сформувався на фоні НАЖХП.



Назва	Вид	Статус	Реєстровий №	Опубліковано
Аутоімунний гепатит	Протокол	Чинний	ГС 2014-826-1	06.11.2014
Аутоімунний гепатит	Настанова	Застаріла, використовувати з обережністю	КН 2014-826-1	06.11.2014

№	Назва	Посилання	Розробник	Рік
1	Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis	http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/4314	Hellenic Association for the Study of the Liver	2019
2	EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis	https://easl.eu/publication/autoimmune-hepatitis/	The European Association for the Study of the Liver (EASL)	2015

Назва	Вид	Статус	Реєстровий №	Опубліковано
Неалкогольний стеатогепатит	Протокол	Чинний	ГС 2014-826-2	06.11.2014
Неалкогольна жирова хвороба печінки	Настанова	Застаріла, використовувати з обережністю	КН 2014-826-2	06.11.2014

№	Назва документа	Інтернет-посилання	Розробник	Рік
1	The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases	https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29367	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	2018
2	Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Identifying Patients at Risk of Inflammation or Fibrosis	https://www.aafp.org/afp/2017/0615/p796.pdf	American Academy of Family Physicians (AAFP)	2017
3	NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children	https://www.naspgan.org/files/NASPGHAN_NAFLDclinical_Practice_Guideline.pdf	North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)	2017
4	EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease	https://easl.eu/publication/the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease/	European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO)	2016
5	Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis	http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash	World Gastroenterology Organisation Global Guidelines	2012

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Досвід моніторингу хворих із пізніми ускладненнями
гострого панкреатиту з позицій хірурга і гастроентеролога
Д. Бідюк, В. Вдовиченко, А. Фуртак3

Целіакія сьогодні
О.Ю. Губська20-21

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Антисекреторная терапия:
убедительная польза и потенциальный риск
С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко, Е.А. Дикарева9-10

Прокинетики в лечении пациентов с функциональными
расстройствами желудочно-кишечного тракта
С.М. Ткач11

Роль кишкової мікрофлори у підтриманні здоров'я
або формуванні певних захворювань
та трансплантація фекальної мікробіоти як перспективний
метод корекції серйозних патологічних станів
О.Є. Гріднєв, О.Ю. Губська.12-15

Роль біологічної терапії у лікуванні хворих
із запальними захворюваннями
шлунково-кишкового тракту
І.Я. Господарський.17

XI Український гастроентерологічний тиждень:
реалії, завдання та перспективи
І.М. Скрипник, Н.В. Харченко, Я.В. Нікіфорова та ін.24-25

ГЕПАТОЛОГІЯ

Аутоімунний гепатит
та неалкогольна жирова хвороба печінки:
що нового в клінічних настановах
М.Б. Щербиніна, О.М. Ліщишина.4

Захист печінки від токсичного впливу
лікарських засобів, фітопрепаратів, дієтичних добавок
І.М. Скрипник.7

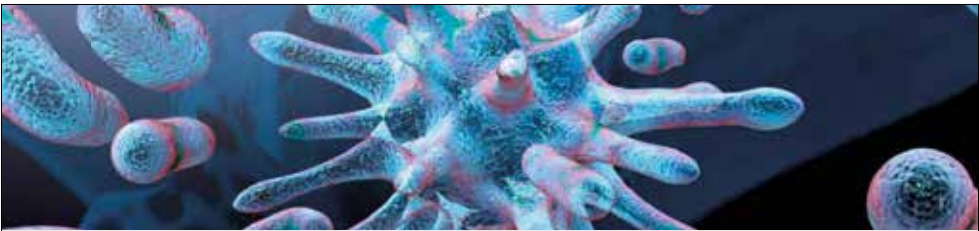
Роль глутатіону в антиоксидантному захисті печінки 19

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Мальнутриція у пацієнтів з патологією підшлункової
залози та кишечнику: діагностика та принципи корекції
О.В. Швець.23

КОЛОПРОКТОЛОГІЯ

Сучасні підходи до діагностики та лікування
запальних і функціональних захворювань кишечника
М.П. Захараш, А.Е. Дорофєєв, О.В. Швець28-29



PROIPRE BIOTIC

PRO/PRE BIOTIC 2020 II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ

21 ЛЮТОГО 2020 року, м. Київ



BRUNO POT
(Brusel)



ARTHUR OUWELAND
(Finland)



MARIYA PETROVA
(Belgium)



ALOJZ BOMBA
(Slovakia)



MAGALI COTDALLAT-SIMMONS
(France)



HANS VERSTRAELLEN
(Belgium)



GORAN HAUSER
(Croatia)

- Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- Колаборація міжнародного та вітчизняного досвідів з питань використання про- та пребіотиків.
- 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- Доповіді від провідних українських експертів.
- Більше 25 наукових доповідей, БЕЗ РЕКЛАМИ.

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- Педіатрія та сімейна медицина
- Гінекологія, акушерство та неонатологія
- Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- Дієтологія
- Алергологія та імунологія
- Дерматологія та косметологія

ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГОДНІ:
WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA
+38 099 018 73 69, Сніжана



ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВІРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЛІДНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес висесер до «Ресурсу Тілієв, конгресів, семінарів і науково-практичних конференцій, які проведуться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:

Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Організатори:

LMT E3 Canon

Генеральний партнер:

19–21 травня 2020 року

Виставковий центр ACCO International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІНОЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
✉ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
✉ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при
лечении заболеваний печени^{2,3}

Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень
печеночных ферментов, снижает
симптомы усталости и утомляемости,
замедляет прогрессирование
хронического гепатита^{*,1-4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина

1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная**

форма. Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые.

Показания. Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом

различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз беременных.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо

вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл

и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность

цистаин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В₁₂). **Особенности применения.**

Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической

стадией гипергаммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность

витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций

адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или

вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания,

такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки

плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение

витамином В₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина.

Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были

сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании

при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или

других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и

постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки

и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин

влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать

на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают

адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы

определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может

начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме

таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить

на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутри):** рекомендованная доза составляет

10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная

доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза

составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза

составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального

введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления

раствора для инъекций в комплекте с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь

800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется

врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания

активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между

приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед

приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения

целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения.

Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить

в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением.

Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл

физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно

в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует

смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если

лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия

трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться

от его применения. Пациенты пожилого возраста. Лечение пациентов пожилого возраста

рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

Побочные реакции. Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли

в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие

побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства.

Применение в период беременности или кормления грудью. В ходе клинических

исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности,

не наблюдалось каких-либо побочных реакций.

Адеметионин следует применять только в случае

крайней необходимости в первых двух триместрах

беременности. В период кормления грудью

адеметионин применяют только тогда, когда

потенциальная польза от его применения превышает

потенциальный риск для младенца. **Дети.**

Безопасность и эффективность применения

адеметионина у детей не установлены.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация предназначена для медицинских и

фармацевтических работников, для распространения

на семинарах, конференциях, симпозиумах

по медицинской тематике. Полная информация

представлена в инструкции по медицинскому

применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®,

порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019;

и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки

кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутривенный холестаз.

Литература: 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethi-

onine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Thera.p Res.

1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of

intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215.

4. Khorchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in

Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology.

2013; 73:60-68.



Захист печінки від токсичного впливу лікарських засобів, фітопрепаратів, дієтичних добавок

Недооціненою проблемою сучасної гепатології є медикаментозно-індуковане ураження печінки (МІУП). Ця патологія перебуває на межі компетенції лікарів різних спеціальностей, тому тема є актуальною не лише для гепатологів, а й для інших фахівців. Призначення лікарських препаратів є невід’ємною складовою будь-якої терапевтичної схеми. Якщо негативні наслідки застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), антибіотиків, протипухлинних чи інших засобів є передбачуваними, то гепатотоксичність рослинних засобів, дієтичних добавок часто залишається поза увагою клініцистів. Уникнути токсичної дії лікарських препаратів або мінімізувати її можна за рахунок своєчасного припинення прийому або застосування гепатотропних засобів. Останній метод має переваги у випадку, коли зниження дози або відміна прийому лікарських засобів є шкідливішими для пацієнта, ніж продовження терапії.

У рамках науково-практичної конференції «ХІ Український гастроентерологічний тиждень» (3-4 жовтня, м. Одеса) доповідь від групи авторів «Профілактика та лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки: аспекти доказовості та власний досвід» представив президент Української гастроентерологічної асоціації, проректор з науково-педагогічної та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук Ігор Миколайович Скрипник.

— З кожним роком поширеність МІУП зростає, хоча наявні статистичні дані не відображають реальну епідемічну ситуацію. За результатами нещодавніх популяційних досліджень, поширеність МІУП у країнах Європи не перевищує 0,15% (найвищий показник зареєстровано у Франції — 0,139%; A. Licata et al., 2017).

Серед органів і систем найбільш чутливими до токсичної дії лікарських засобів (що й стає причиною припинення прийому останніх) є гепатобілярна та серцево-судинна системи, за ними слідує кров, м’язи, органи шлунково-кишкового тракту, репродуктивна, імунна системи й інші органи.

Виділяють 3 типи МІУП: гепатоцелюлярний (можуть спричиняти ацетамінофен, алопуринол, амідарон, баклофен, фітопрепарати, ізоніазид, кетоназол, лізиноприл, лозартан, метотрексат, омепразол, рифампіцин, статини, тетрацикліни тощо), холестатичний (амоксациліну клавуланат, анаболічні стероїди, клопидогрель, пероральні контрацептиви, еритроміцин, естрогени, ірбесартан, фенотіазини, трициклічні засоби тощо) та змішаний (амітриптилін, азатіоприн, каптоприл, карбамазепін, кліндаміцин, еналаприл, фенобарбітал, верапаміл тощо). Для встановлення варіанта ураження печінки немає потреби у проведенні дороговартісних аналізів, достатньо визначити рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубину (ЗБ). Гепатоцелюлярне МІУП характеризується підвищенням рівня АЛТ, холестатичне МІУП — АЛТ та ЗБ, змішане МІУП — АЛТ та ЛФ. У структурі причин МІУП «лідиром» застосування НПЗП — 35,5%, антибіотиків — 23,4%, імуносупресантів — 10,9%. Слід зазначити, що біологічна терапія рідко викликає МІУП (J. Drenth, 2018). Результати дослідження, проведеного в Португалії, дали змогу виявити схожу тенденцію: в етіологічній структурі МІУП домінувало застосування НПЗП (20,9%), антибіотиків (17,4%), антипсихотичних засобів (8,1%), а також фітопрепаратів (5,8%; J.M. Nules et al., 2009).

Детальніше варто зупинитися на питанні щодо ролі фітопрепаратів у МІУП, що часто залишається поза увагою клініцистів. 29-50% дієтичних добавок пацієнти використовують без узгодження з лікарем (Tarn et al., 2015), 63-68% випадків МІУП на тлі прийому рослинних засобів і дієтичних добавок пов’язані з мультиінгредієнтністю продуктів (Navarro et al., 2014). Протягом останніх років спостерігається зростання частоти розвитку печінкової недостатності на тлі прийому анаболічних стероїдів (з 5% у 2004-2005 рр. до 14% у 2013-2014 рр.) та рослинних/дієтичних добавок (з 2% у 2004-2005 рр. до 6% у 2013-2014 рр.; Navarro et al., 2014; M. Manns, 2018).

Підвищують чутливість печінки до впливу лікарських засобів також генетичні предиктори, інфікованість гепатотропними вірусами. При вивченні геному хворих з МІУП на тлі прийому комбінації амоксициліну та клавуланової кислоти виявлено, що HLA I класу 1B*1801 алель пов’язаний з гепатоцелюлярним типом МІУП та виникненням несприятливих наслідків, HLA II класу DRB1*1501-DQB1*0602 — із холестатичним та змішаним типом МІУП (C. Stephens et al., 2010). Інфікування вірусом гепатиту С індукує цитоліз, призводить до зниження інтрацелюлярного запасу глутатіону, що збільшує чутливість печінки до лікарських засобів.

Діагностична тактика у пацієнтів з МІУП включає такі завдання:

1. Оцінка типу МІУП (гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний).

2. Виключення інших причин ураження печінки (аутоімунний гепатит, вірусні гепатити, у тому числі виключення інфікування цитомегаловірусом і вірусом Епштейна — Барр у молодих осіб).

3. Визначення тяжкості ушкодження печінки за такими показниками: ступінь лейкоцитозу, тромбоцитопенії, гіпербілірубінемії, гіпоальбумінемії, рівень холестерину, співвідношення прямих/загальних білірубінів, протромбінний час.

При підозрі на наявність МІУП пацієнту проводять загальний та біохімічний аналіз крові (рівень АЛТ, АСТ, лактатдегідрогенази, ЛФ, білірубину, альбуміну, холестерину, холінестерази), коагуляційні та серологічні тести (визначення IgA, IgM, IgG, аутоантитіл ANA, AMA, AMA M2; вірусних маркерів — IgM анти-HAV, HBsAg, IgM-HBc, анти-HCV, HBV-DNA, HCV-RNA), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Тяжкість ушкодження печінки визначають за шкалою Drug Induced Liver Injury Network (DILIN; табл.).

Крім додаткових методів дослідження, які, безперечно, є обов’язковими для встановлення правильного діагнозу, важливим етапом визначення зв’язку ушкодження печінки з дією лікарського препарату є детальний збір анамнезу, у ході якого необхідно також уточнити відомості про прийом рослинних засобів і дієтичних добавок. Корисним для лікаря може стати інтернет-ресурс LiverTox®, де представлена актуальна інформація щодо епідеміології, причин, діагностики, лікування та профілактики МІУП.

Відповідно до сучасних рекомендацій Китайської асоціації гепатологів (Chinese Society of Hepatology, CSH) щодо ведення пацієнтів з МІУП, при холестатичному типі МІУП призначають препарати урсодезоксихолевої кислоти та S-аденозил-L-метіонін (A. Reuben et al., 2010; Yue-Cheng Yu, 2017). В Україні адеметіонін представлений у вигляді препарату Гептрал®.

Для обґрунтування використання препарату Гептрал® у пацієнтів з МІУП необхідно розглянути механізм ураження печінки при ньому. При МІУП збільшується концентрація реактивних метаболітів і вільних радикалів, які активують пероксидне окиснення ліпідів. Цей процес супроводжується підвищенням рівня АЛТ та АСТ та цитолізом гепатоцитів. Адеметіонін є ендегенним донором СН₃-групи (бере участь у реакції трансметилування, синтезі фосфоліпідної клітинної мембрани гепатоцитів) та джерелом цистеїну — субстрату для продукції глутатіону (C. Liber, 2002; J. Mato, 2011).

Позитивний вплив адеметіоніну (Гептрал®) для профілактики МІУП продемонстровано у низці досліджень:

• у ході подвійного сліпого рандомізованого дослідження за участю 72 чоловіків, хворих на псоріаз, виявлено, що доповнення основної терапії циклоспорином препаратом S-аденозил-L-метіоніну у дозі 400 мг протягом 3 міс



І.М. Скрипник

супроводжувалося мінімізацією оксидативного стресу та підтриманням нормальних показників АЛТ та АСТ (S. Nei et al., 2002);

• превентивне призначення адеметіоніну (Гептрал®) по 400 мг 2 р/добу онкологічним пацієнтам з підвищеним рівнем АСТ, АЛТ, ЛДГ у 2,5-4,0 рази перед поліхіміотерапією та в інтервалах між введенням хіміопрепаратів дозволило знизити рівень трансаміназ крові уже на 2-й тиждень прийому (D. Santini et al., 2003).

Важливою умовою проведення ефективної терапії при онкологічних захворюваннях є тривале підтримання високої дози лікарського препарату без її редукції. Шляхом ретроспективного аналізу даних щодо ролі адеметіоніну (Гептрал®) у профілактиці МІУП у пацієнтів з колоректальним раком було виявлено, що застосування гепатотропного засобу знижує потребу у редукції дози хіміопрепаратів до 3% порівняно з такою у пацієнтів, які не приймали препарат (18%; B. Vincenzi et al., 2011).

Профілактичне призначення S-аденозил-L-метіоніну запобігає розвитку гепатотоксичних реакцій в динаміці поліхіміотерапії у пацієнтів з гострим лейкозом. Захисний ефект адеметіоніну ґрунтується на покращенні пластичності мембран гепатоцитів і підвищенні активності антиоксидантної системи. Слід зазначити, що ожиріння у пацієнтів з гострим лейкозом збільшує частоту та вираженість гепатотоксичних реакцій у динаміці хіміотерапії, проте призначення адеметіоніну сприяє покращенню показників функціонального стану печінки та запобіганню розвитку МІУП. У рамках щорічного Міжнародного конгресу EASL було зроблено висновок, що надлишкова маса тіла та неалкогольний стеатогепатит у хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз є провідними чинниками ризику гепатотоксичних реакцій у динаміці хіміотерапії, які характеризуються зростанням їх ступеня тяжкості паралельно зі збільшенням кумулятивної дози хіміотерапії (I. Skrupnyk, G. Maslova, 2019).

У адеметіоніну виявлений також антидепресивний ефект. В основі патогенезу депресії лежить порушення процесів біологічного метилювання. S-аденозил-L-метіонін є джерелом СН₃-груп у центральній і периферичній нервовій системі та сприяє активації постсинаптичних рецепторів, їх взаємодії з моноаміновими нейромедіаторами, а також безпосередньо бере участь у синтезі серотоніну (G.S. Papakostas et al., 2009). У пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки має місце дефіцит ендегенного адеметіоніну, внаслідок чого виникає недостатність трансметилування, розвиваються когнітивні розлади та втома.

Отже, для профілактики виникнення МІУП необхідно ідентифікувати гепатотоксичність під час передреєстраційних досліджень нових лікарських засобів, проводити моніторинг небажаних побічних явищ з боку печінки у конкретних хворих (регулярний контроль рівня АЛТ, АСТ — щомісячно протягом перших 6 міс) та своєчасно припиняти прийом препарату у разі виявлення порушень печінкових проб. При застосуванні ізоніазиду, антиретровірусних і протипухлинних препаратів доцільно одночасно призначати гепатотропні препарати. Навіть ретельне клінічне вивчення нових лікарських засобів не може повністю виключити можливість появи на фармацевтичному ринку ліків з гепатотоксичними ефектами, що зумовлює потребу застосування препаратів, які захистять печінку від небажаних явищ, зокрема адеметіоніну.

Підготувала Ілона Цюпа

Таблиця. Шкала DILIN для визначення тяжкості ушкодження печінки		
№ з/п	Ступінь тяжкості	Характеристика
1	Легкий	↑ вмісту АЛТ або ЛФ; ЗБ <2,5 мг/дл, МНВ <1,5; без госпіталізації пацієнта
2	Помірний	↑ рівня АЛТ або ЛФ; ЗБ ≥2,5 мг/дл, МНВ ≥1,5; без госпіталізації пацієнта
3	Помірно тяжкий	↑ вмісту печінкових ферментів, ЗБ більше ніж у 2 рази, відсутність печінкової недостатності, госпіталізація
4	Тяжкий	↑ рівня печінкових ферментів у 5 разів, ЗБ більше ніж у 2 рази, протромбін >2 (МНВ 3), асцит/кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу або недостатність інших органів та систем, ± госпіталізація
5	Летальний	Смерть внаслідок ушкодження печінки або трансплантація печінки
МНВ — міжнародне нормалізоване відношення.		

ПЕМОЗАР

Езомепразол є S-ізомером омепразолу*



Р.П. № UA/16240/01/01
Наказ МОЗ України від 16.08.2017 № 944



Р.П. № UA/13925/01/02
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205



Р.П. № UA/13925/01/01
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR)*.

Склад: діюча речовина: esomeprazole; 1 флакон містить езомепразолу натрію еквівалентно езомепразолу 40 мг. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагіальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТХ A02B C05. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Дорослі. Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. Діти та підлітки віком від 1 до 18 років. Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використовувати пероральний шлях введення. Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, призначають парентеральне введення езомепразолу в дозі 20-40 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу в широку медичну практику повідомлялося про наведені побічні ефекти. **З боку системи крові:** лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Набряк та анафілактична реакція/шок. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем! Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків — відповідно до тарифів Вашого оператора).

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR).



ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).
м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21

С.И. Пиманов, д. мед. н., профессор, Е.В. Макаренко, д. мед. н., профессор, Е.А. Дикарева, Витебский государственный медицинский университет

Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск

В последнее десятилетие в Западной Европе и США ингибиторы протонной помпы (ИПП) устойчиво занимают топовое место среди различных лекарственных средств (ЛС), неизменно оказываясь в первой десятке лидеров продаж. Существующее положение с популярностью ИПП не вызывает удивления, если учесть, что эта группа ЛС позволяет снизить продукцию желудочной кислоты примерно на 90%. Благодаря эффективному антисекреторному действию ИПП совершили революцию в гастроэнтерологии, так как сложную хирургическую проблему гастродуоденальных язв (ГДЯ) превратили в легко решаемую рутинную терапевтическую задачу.

ИПП — ключевое ЛС в современной гастроэнтерологии

В последние годы определены основные цели терапии, снижающей кислотосекреторную функцию желудка: достижение внутрижелудочной pH ≥ 3 для лечения ГДЯ; pH ≥ 4 для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); pH ≥ 5 для эрадикации *Helicobacter pylori*; pH=6 для консервативной терапии кровоточащих язв. Лечение стресс-индуцированных язв требует pH ≥ 4 . Таким образом, по ключевым целевым значениям внутрижелудочного уровня pH при антисекреторной терапии сформулировано правило «3-4-5-6». Понятно, что успех лечения будет определяться антисекреторным эффектом препарата. Оказалось, что только ИПП в состоянии существенно и устойчиво повысить внутрижелудочный уровень pH, который исходно равен 1,5-2 без применения кислотосупрессоров. Используемые ранее холинолитические препараты снижали кислотопродукцию всего лишь на 10-20%, что послужило основой для афоризма академика В.Х. Василенко: «Язва заживает от лечения, без лечения и независимо от лечения».

Предпочтение ИПП другим антисекреторным препаратам становится понятным, если учесть, что фермент H⁺-K⁺-АТФаза, или «протонная помпа», является конечным звеном кислотопродукции, точнее, поставки ионов H⁺ париетальной клеткой в просвет желудка. Все ИПП представляют собой пролекарства, которые превращаются в активный сульфенамид в печени. При необратимом блокировании H⁺-K⁺-АТФазы этим сульфенамидом многочисленные стимуляторы кислотопродукции не в состоянии оказать эффективное воздействие на париетальную клетку. Только синтез нового фермента H⁺-K⁺-АТФазы париетальной клеткой, что происходит примерно через сутки, позволяет восстановить кислотопродукцию.

В то же время в последние годы отмечается рост количества публикаций о возможности развития опасных побочных эффектов (деменция, инфекции, электролитные нарушения, гиповитаминоз B₁₂ и прочее) при длительном применении ИПП, однако эти данные не подтверждаются результатами других исследований. Тем не менее вполне логичен вопрос: можем ли мы безнаказанно в 10 и более раз уменьшить важный физиологический показатель — кислотопродукцию желудка?

Анализ сложившейся ситуации, исходя из результатов последних исследований и международных рекомендаций по клинической пользе применения ИПП и их побочным эффектам, стал целью данной работы.

ИПП являются базисными ЛС для консервативной терапии кислотозависимых заболеваний.

ГДЯ. Репарация

Добиться репарации неосложненной ГДЯ в современных условиях очень просто: назначается одна капсула / таблетка ИПП в стандартной дозе (омепразол — 20 мг,

пантопразол — 40 мг, лансопразол — 30 мг, рабепразол — 20 мг и эзомепразол — 20 мг) утром натощак за 30-60 мин до завтрака. Возможно увеличение дозы препарата в 2 раза (или двукратный прием стандартной дозы) в первую неделю лечения. Длительность антисекреторного лечения желудочной язвы в большинстве стран Европы и в Японии составляет до 8 недель, ГДЯ — 4 недели в Европе и 6 недель в Японии. Представляется рациональной длительность курса применения ИПП 4-6 недель при ГДЯ или 8-10 недель при желудочной язве, либо до заживления язвы.

Лечение стрессовых язв требует достижения внутрижелудочного уровня pH=4. Обычно в условиях реанимационного отделения предпочтительным путем введения ЛС является внутривенный, а при восстановлении естественного питания препараты следует принимать внутрь, как правило, в удвоенной дозе.

Эрадикация хеликобактерной инфекции

Благодаря достижениям гастроэнтерологии в настоящее время для большинства пациентов возможно излечение язвенной болезни. Это касается ГДЯ, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Правила эрадикационной терапии определяются серией Маастрихтских консенсусов. В настоящее время действует V консенсус по ведению хеликобактерной инфекции, который был принят на собрании экспертов 8-9 октября 2015 г. во Флоренции. Кроме того, важные новые положения эрадикационной терапии были сформулированы в 2017 г. в материалах Торонтского консенсуса и рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов.

Необходимость существенного повышения внутрижелудочного значения pH до 5 при эрадикации во многом объясняется обратной зависимостью антибактериального эффекта кларитромицина, амоксициллина и левофлоксацина от кислотопродукции: чем она ниже, тем выше эффект антибиотиков. На действие тетрациклина уровень pH почти не влияет, а эффект метронидазола (имидазолов) и нитрофуранов не зависит от значения pH. Препараты коллоидального висмута действуют в полную силу в выраженной кислой среде, при повышении уровня pH активность этих ЛС несколько снижается. В связи с тем, что эффективность большинства антибиотиков пропорциональна антисекреторному действию ИПП, в настоящее время в эрадикационных протоколах применяется «оптимизированный» вариант, т.е. используется удвоенная доза ИПП 2 раза в день, а длительность лечения увеличивается. В ходе исследований установлено, что наибольший эффект достигается при использовании эзомепразола.

Особенности лечения ГДЯ, осложненных кровотечением

Применение ИПП при язвенном кровотечении имеет убедительное патофизиологическое обоснование. Повышение уровня pH способствует снижению

протеолитической активности желудочного сока, предупреждает фибринолиз и способствует сохранению тромба, закрывающего аррозированный сосуд в области язвы. Кислотопродукция также влияет на формирование тромба. Известно, что гемокоагуляция и агрегация тромбоцитов исчезают при уровне pH <5,4. Следовательно, необходимо достичь внутрижелудочного значения pH около 6. Кроме того, снижение продукции хлористоводородной (соляной) кислоты обеспечивает условия для репарации язвы.

Функциональная диспепсия

Если функциональная диспепсия сопровождается болевым синдромом, основной фармакотерапией является назначение ИПП и — при наличии хеликобактерной инфекции — эрадикационная терапия.

НПВС-гастропатии

В нескольких международных консенсусах даются рекомендации по снижению вероятности появления ГДЯ и их осложнений в результате применения антиагрегантной терапии и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Доказано, что при наличии желудочно-кишечного риска пациенту, принимающему НПВС или ацетилсалициловую кислоту (АСК), требуется профилактическая протективная антисекреторная терапия ИПП. В понятие «желудочно-кишечный риск» включается любая из следующих ситуаций: ГДЯ в анамнезе, особенно осложненная кровотечением или перфорацией; применение высокой дозы НПВС; комбинация двух или более НПВС; комбинация НПВС (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) с АСК или любым антиагрегантом, комбинация НПВС с варфарином или другим антикоагулянтом; комбинация НПВС с глюкокортикостероидом; возраст старше 65-70 лет. При ряде заболеваний прием НПВС и/или АСК назначается пожизненно. Целесообразность длительного применения ИПП параллельно с НПВС имеет высокий уровень доказательности и рекомендаций. Если предполагается начинать длительную терапию НПВС или АСК, а у больного имеется хеликобактерная инфекция, следует провести эрадикационную терапию.

Применение низких доз АСК для кардиопротекции ассоциировано с 2-4-кратным ростом клинически проявляющейся ГДЯ. Большинство гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом АСК, до развития осложнений протекают клинически бессимптомно. Такая ситуация наблюдается у каждого десятого человека, постоянно принимающего АСК в кардиологической дозе. Использование АСК в таблетках с кишечнорастворимым покрытием не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, а их рост отмечается вместе с увеличением дозы АСК. Следует учитывать, что кардиологическая доза АСК (75 или 81 мг), хотя и в меньшей

степени, все равно является ulcerогенной. Для пациентов с сердечно-сосудистым риском НПВС выбора — напроксен, так как именно этот препарат не усиливает агрегацию тромбоцитов.

Важное значение в профилактике НПВС-гастропатии имеет приверженность лечению пациентов (рис.). При высокой приверженности профилактическому приему ИПП эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки в случае постоянного приема НПВС встречались в 2% случаев, в то время как у пациентов с низкой приверженностью такому лечению — в 62,1%.

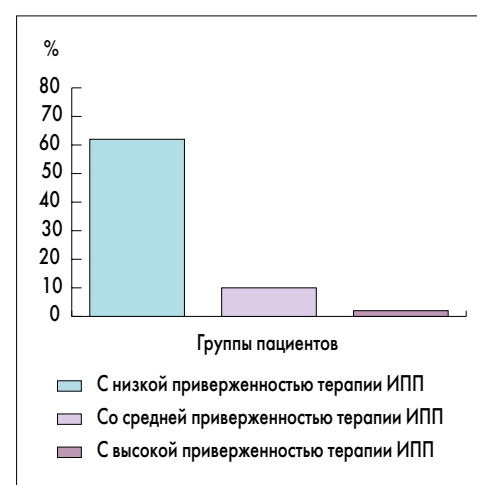


Рис. Частота эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, постоянно принимающих НПВС, при разной приверженности профилактическому лечению ИПП

ГЭРБ

ИПП являются базисными препаратами при лечении ГЭРБ. В последних рекомендациях американских гастроэнтерологов по ведению пациентов с ГЭРБ оговаривается ряд правил лечения. В частности, в случае «ночных прорывов», т.е. при появлении симптоматики ГЭРБ в ночное время, дозу ИПП рекомендуется увеличить (до 2 раз в день) или перейти на другой препарат из этой же группы.

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность применения методики step down, т.е. начинать следует с большой (индукционной) дозы ИПП, а после получения клинического и эндоскопического эффекта переходить на минимальную поддерживающую. Представляется целесообразным использовать следующий режим индукционного лечения при ГЭРБ:

1) при ГЭРБ без эзофагита с частой изжогой: ИПП в стандартной дозе 1 раз в сутки утром на протяжении 4 недель, при недостаточном эффекте доза увеличивается в 2 раза;

2) при ГЭРБ с эзофагитом степени А-В по Лос-Анджелесской классификации эзофагита (1994) индукционная терапия включает ИПП в двойной дозе (стандартная доза 2 раза в день или двойная доза утром) на протяжении 4 недель, затем в стандартной дозе еще 4 недели;

3) ГЭРБ с эзофагитом степени С-Д: индукционная терапия включает ИПП в двойной дозе (стандартная доза 2 раза в день или двойная доза утром) на протяжении 8-12 недель. При недостаточном эффекте доза увеличивается в 2 раза.

При необходимости дополнительно применяют антациды или прокинетики в стандартных дозах. Поддерживающая

Продолжение на стр. 10.

С.И. Пиманов, д. мед. н., профессор, Е.В. Макаренко, д. мед. н., профессор, Е.А. Дикарева, Витебский государственный медицинский университет, РФ

Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск

Продолжение. Начало на стр. 9.

терапия заключается в непрерывном приеме ИПП в стандартной или половинной дозе (назначается минимальная доза, обеспечивающая отсутствие изжоги). Длительность непрерывной терапии — не менее 6 месяцев. Обычно при тяжелой ГЭРБ ИПП приходится принимать длительно, иногда — пожизненно.

При эпизодическом возникновении изжоги назначают однократно антацид или H₂-блокатор, или ИПП в стандартной дозе.

При пищеводе Барретта в случае отсутствия тяжелой дисплазии назначается применение ИПП в двойной дозе на постоянной основе. При убедительной тяжелой дисплазии показано хирургическое лечение. Целесообразность длительного применения ИПП при ГЭРБ имеет умеренный или высокий уровень доказательности и рекомендаций.

Клопидогрел и ИПП

В последние годы кардиологи все чаще назначают пациентам антиагреганты типа клопидогрела. Они не менее безопасны, чем малые дозы аспирина, в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений. Применение ИПП в сочетании с антиагрегантами способствует снижению частоты образования язв. Однако появились данные, что использоваться при этом может не всякий ИПП.

Можно предполагать неблагоприятное воздействие ИПП на антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с общими

путями метаболизма, а именно — влиянием на ферментную систему CYP2C19. Большинство ИПП метаболизируется преимущественно через эту ферментную систему. Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством, 85% его метаболизируется эстеразами в неактивную форму. Оставшаяся часть метаболизируется группой CYP-ферментов (P450), в том числе CYP2C19 и CYP3A4. В результате этих превращений образуется активный метаболит клопидогрела, который воздействует на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов и обуславливает антиагрегационный эффект. Исходя из особенностей фармакокинетики клопидогрела и ИПП, было предложено утром принимать ИПП, а вечером — клопидогрел, что исключает их гипотетическое взаимодействие.

Ослабление кардиопротективного эффекта клопидогрела и увеличение частоты повторных инфарктов миокарда в случае совместного применения с омепразолом было показано в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) OCLA (Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin) и CREDO. Некоторые вещи в этих работах критиковались, а в американском исследовании E. Aubert и соавт. (2008) по результатам анализа национальной базы данных MEDCO обсуждаемые положения убедительно не подтвердились.

На сегодняшний день после острых дискуссий среди кардиологов и гастроэнтерологов итог подведен в предложении

На українському фармацевтичному ринку езомепразол представлений препаратом Пемозар (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» група компаній САН ФАРМА) у різних лікарських формах: гастрорезистентні таблетки по 20 та 40 мг, порошок ліофілізований для ін'єкцій 40 мг. Препарат застосовується для лікування осіб з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, лікування та профілактики виразок, спричинених тривалим вживанням нестероїдних протизапальних препаратів, як компонент ерадикаційної терапевтичної схеми, а також для лікування повторних кровотеч з пептичних виразок, синдрому Золлінгера – Еллісона.

Езомепразол є кислотолабільним і застосовується перорально у формі гранул у кишковорожчинній оболонці. Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, пікові концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1-2 години після прийому дози. Езомепразол повністю метаболізується за допомогою цитохромної системи P450 (CYP). Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункового соку. Близько 80% пероральної дози езомепразолу виводиться у формі метаболітів із сечею, інше — з калом.

американских гастроэнтерологов, имеющим высшую степень качества доказательности и силы рекомендации (1A по GRADE): «Эффект лечения ИПП не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них не повышается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений». Это означает, что любые ИПП (включая омепразол и эзомепразол) можно использовать совместно с клопидогрелом без опасений их взаимодействия, которое может привести к негативным клинически значимым эффектам.

Риск и польза длительного применения ИПП

Анализ риска и пользы длительного применения ИПП явился предметом только что опубликованного обзора экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации. Отмечается, что при длительном или постоянном приеме ИПП следует периодически пересматривать дозировку, исходя из того, что она должна быть минимальной, но достаточной. При длительном или постоянном приеме отсутствует необходимость в профилактическом приеме пробиотиков, дополнительном приеме кальция, витамина B₁₂ или магния. Нет доказательств необходимости контролировать минеральную плотность костной ткани, уровень креатинина, магния или витамина B₁₂ в сыворотке крови.

Американские эксперты суммировали имеющиеся данные по возможности появления различных побочных эффектов ИПП при их длительном применении (табл.). Рост относительного риска этих эффектов по результатам отдельных исследований следующий: для хронических болезней почек — на 10-20%; деменции — 4-80%; перелома костей — от 30% до 4-кратного; для синдрома избыточного бактериального роста — 2-8-кратный; инфекции *Campylobacter* или *Salmonella* — 2-6-кратный; спонтанного бактериального перитонита — от 50% до 3-кратного; инфекции *Clostridium difficile* — от отсутствия риска до 3-кратного; дефицит микронутриентов — 6-70%. Риск возникновения инфаркта миокарда, пневмонии и желудочно-кишечных злокачественных опухолей по данным РКИ отсутствует.

В 2018 г. в журнале Gut была опубликована, на первый взгляд, сенсационная статья авторов из Гонконга, которые установили, что среди пациентов, прошедших эрадикацию *Helicobacter pylori* и получающих длительную терапию ИПП, частота возникновения рака желудка в последующем выше, чем среди пациентов, не прошедших лечение, с относительным риском 2,4. Абсолютный риск возникновения рака желудка составил 4,29 случая на 10 000 человеко-лет в случае приема ИПП. Если учесть, что рандомизация прошедших и не прошедших эрадикационное лечение субъектов отсутствовала, неизвестен исходный статус по атрофии, метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка в группах сравнения, отсутствовала рандомизация между получающими

и не получающими ИПП больными, нельзя делать каких-либо выводов из обобщаемого исследования.

Анализируя исследования по вышеперечисленным неблагоприятным эффектам ИПП, уровень доказательности и степень рекомендаций этих работ в большинстве случаев низкий. Конечный вывод экспертов: на сегодняшний день нет убедительных доказательств наличия неблагоприятных эффектов длительного применения ИПП, однако, если отсутствуют показания к назначению ИПП, необоснованно применять высокие дозы препарата не рекомендуется.

Какой ИПП лучше?

Ответ на этот вопрос является предметом многочисленных спекуляций и маркетинговых ходов представителей различных фармацевтических фирм, производящих ИПП.

Совершенно определенно установлено, что по фармакокинетическим характеристикам ИПП (системная биодоступность, метаболизм, pKa, экскреция, взаимодействие с другими лекарственными средствами) отличаются друг от друга. Проблема заключается во влиянии этих отличий на клинический результат.

Проводились многочисленные исследования по сравнению антисекреторного эффекта различных ИПП. Результаты их порой достаточно противоречивы, дизайн исследований иногда ориентирован на лоббирование определенного препарата. Тем не менее, в большинстве случаев объективного сравнительного исследования существенных фармакодинамических отличий эффектов различных ИПП не является.

Метаанализ не показал существенных преимуществ какого-либо ИПП в устранении субъективной симптоматики и репарации эрозивно-язвенных поражений пищевода при ГЭРБ. В связи с хорошей доказательной базой это положение получило наивысший уровень качества доказательности и силы рекомендаций (1A). В то же время в ряду ИПП эксперты отметили некоторое преимущество эзомепразола при лечении ГЭРБ. Аналогичные результаты по высокой эффективности эзомепразола получены при лечении других кислотозависимых заболеваний.

Заключение

Ключевое значение в лечении кислотозависимых заболеваний имеют ИПП. Режим применения и их дозировка должны учитывать характер патологии и данные исследований, отраженных в соответствующих международных консенсусах. Существенное влияние на результаты лечения кислотозависимых заболеваний имеет приверженность пациента применению ИПП. Польза от их применения значительно превышает низкий потенциальный вред.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Медицинский совет, № 3, 2018 г.



Потенциальный побочный эффект	Тип исследований	Обоснованность опасности ошибок	Доказательность
Заболевания почек	Только описательные	- Слабый эффект - Отсутствие дозозависимого эффекта - Возможность методических неточностей	Очень низкая
Деменция	Только описательные	- Слабый эффект - Возможность методических неточностей	Очень низкая
Перелом костей	Только описательные	- Противоречивые результаты - Слабый эффект - Возможность методических неточностей	Низкая или очень низкая
Инфаркт миокарда	- Описательные - РКИ	- Отличаются результаты РКИ и описательных исследований - Использовался вторичный анализ РКИ - Слабый эффект - Возможность методических неточностей	Очень низкая
Синдром избыточного бактериального роста	- Описательные - Перекрестный дизайн	- Большой разброс данных - Возможность методических неточностей - Необоснованное назначение ИПП	Низкая
Спонтанный бактериальный перитонит	Только описательные	- Слабый эффект - Возможность методических неточностей	Очень низкая
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	Только описательные	- Слабый эффект - Возможность методических неточностей	Низкая
Пневмония	- Описательные - РКИ	- Отличаются результаты РКИ и описательных исследований - Использовался вторичный анализ РКИ - Слабый эффект - Отсутствие дозозависимого эффекта - Возможность методических неточностей - Необоснованное назначение ИПП	Очень низкая
Дефицит микронутриентов	Только описательные	- Противоречивые результаты - Слабый эффект - Отсутствие дозозависимого эффекта - Возможность методических неточностей	Низкая или очень низкая
Желудочно-кишечные злокачественные опухоли	- Описательные - РКИ	- Отличаются результаты РКИ и описательных исследований - В РКИ использованы суррогатные показатели - Слабый эффект - Отсутствие дозозависимого эффекта - Возможность методических неточностей - Необоснованное назначение ИПП	Очень низкая

РКИ – рандомизированные клинические исследования; оценка доказательности проводилась по методике GRADE.

Прокинетики в лечении пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно отнести к заболеваниям XXI века. На протяжении последнего десятилетия отмечается прогрессивное увеличение количества пациентов с гастроинтестинальными симптомами, которые не связаны с органическими поражениями ЖКТ. Ввиду современных тенденций здравоохранения, компетенция врача включает не только лечение болезней, но и улучшение качества жизни больного. В этом аспекте гастроэнтеролог должен быть осведомлен касательно патогенетических механизмов развития функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), основных направлений лечения, а также возможностей современных фармакологических средств, позволяющих эффективно и безопасно устранить симптомы патологии. В рамках научно-практической конференции «XI Украинская гастроэнтерологическая неделя», которая состоялась 3-4 октября в г. Одессе, о роли прокинетиков в лечении ФГИР рассказал главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач.



С.М. Ткач

— ФГИР — это самая распространенная патология ЖКТ. По некоторым данным, от синдрома раздраженного кишечника страдает примерно 10-15% населения Северной Америки, функциональной диспепсии (ФД) — 7-20%. Хотя ФГИР, как правило, не способствуют повышению смертности, они значительно снижают качество жизни пациентов, часто становятся причиной проведения многочисленных необоснованных диагностических обследований, влекущих за собой значительные расходы. Несмотря на высокую распространенность ФГИР, в процессе диагностики и лечения этих состояний врач сталкивается с рядом трудностей, которые связаны с разнородностью симптоматики.

Согласно Римским критериям IV, ФД определяется как состояние, характеризующееся наличием одного или более симптомов: раннее насыщение, эпигастральная боль и/или жжение в эпигастральной области длительностью не менее 3 дней в неделю на протяжении последних 3 мес (с дебютом клинических проявлений не менее чем за 6 мес до оценки), причину которых нельзя установить при рутинном клиническом обследовании пациента. ФД разделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). **Терапией первой линии при ПДС являются прокинетики, которые можно назначать в качестве монотерапии или в составе комплексного лечения.** У пациентов с ЭБС препараты данной фармакологической группы назначаются в случае подтвержденного замедления скорости опорожнения желудка.

Прокинетики — это препараты, которые усиливают моторную функцию органов пищеварительного тракта и препятствуют антиперистальтическим сокращениям гладких мышц. Прокинетический эффект этих препаратов обусловлен их воздействием на различные рецепторы: метоклопрамид и домперидон блокируют дофаминовые рецепторы, мезаприд, пруклоприд и тегасерод стимулируют 5-HT₄-рецепторы, итоприд оказывает комбинированное подавляющее действие на дофаминовые рецепторы и ацетилхолинэстеразу, а макролидные антибиотики являются агонистами мотилина.

Наиболее известным препаратом группы прокинетиков является метоклопрамид, который улучшает эвакуацию химуса из желудка благодаря повышению фазовой активности антрального отдела, а также снижает двигательную активность начальных отделов тонкой кишки. Препарат обычно применяют для устранения рвоты у больных с ФД, гастропарезом, для предотвращения и купирования рвоты при нарушении диеты, рвоты, ассоциированной с наркозом, и др. Однако длительное применение метоклопрамида ограничено, что связано с частым развитием дозозависимых побочных эффектов: мышечной слабости, нарушения концентрации внимания; при использовании высоких доз препарата отмечаются случаи дистонии и экстрапирамидных расстройств (особенно у детей), иногда возникают кардиоваскулярные побочные эффекты (нарушения сердечного ритма, гипер- и гипотензия, сердечная недостаточность).

В клинической практике так же часто используется домперидон — периферический селективный антагонист дофамина, блокирующий DA₂-рецепторы в центральной

и периферической нервной системе. В отличие от метоклопрамида он почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, что исключает развитие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Домперидон повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, препятствуя возникновению гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса, ускоряет эвакуацию химуса из желудка, усиливает моторику кишечника, сокращает время кишечного транзита и не обладает седативным действием. Домперидон обуславливает также ряд побочных эффектов, среди которых наиболее значимым является гиперпролактинемия (и связанные с ней гинекомастия, галакторея, аменорея), редко могут возникать экстрапирамидные расстройства. В связи с этими нежелательными явлениями в некоторых странах (в частности США) данное лекарственное средство не зарегистрировано.

Более современным представителем прокинетиков является итоприда гидрохлорид (Мотоприд) — препарат с двойным механизмом действия, который представляет собой антагонист дофаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Итоприда гидрохлорид активирует высвобождение ацетилхолина, препятствует его деградации, что усиливает пропульсивную моторику всего ЖКТ. Итоприд обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала QT, не взаимодействует с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P₄₅₀ (включая ингибиторы протонной помпы, которые часто используются для лечения ФД).

Действующее вещество итоприд синтезировано в Японии и успешно применяется в клинической практике уже на протяжении 25 лет. В ходе двойного слепого сравнительного исследования эффективности применения цизаприда и итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим гастритом и ФД было показано, что клиническое улучшение без развития побочных эффектов наблюдали у 79,3% больных, которые принимали итоприда гидрохлорид, в сравнении с 71,9% пациентов, получающих цизаприд (A. Myoshi et al., 1994).

Проведено большое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с участием 554 пациентов с ФД, которые были разделены на 4 группы и принимали итоприда гидрохлорид в дозах 50, 100 или 200 мг 3 р/сутки либо плацебо. По результатам исследования симптомы диспепсии были полностью купированы или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% принимающих итоприда гидрохлорид в дозах 50, 100 или 200 мг 3 р/сутки соответственно по сравнению с группой плацебо (41% пациентов отметили клиническое улучшение). При этом не было выявлено влияния итоприда гидрохлорида на продолжительность интервала QT и уровня пролактина в крови, что подтверждает его высокую безопасность (N. Talley et al., 2006).

Следует упомянуть и макролиды, которые могут действовать как агонисты мотилина, конкурентно ингибируя его связывание с рецепторами на гладких мышцах ЖКТ. Макролиды увеличивают скорость эвакуации химуса из желудка при разных патологических состояниях, в частности азитромицин продемонстрировал свою эффективность при ФД-ПДС.

К сожалению, широкое клиническое применение макролидов ограничено из-за ряда побочных эффектов, тем не менее, исследования продолжаются.

К препаратам с прокинетическим действием относятся серотонинэргические средства: 5-HT₃-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) — применяются для лечения тошноты и рвоты, связанных с проведением химиотерапии; полные 5-HT₄-агонисты (мезаприд, пруклоприд, велусетраг) — используются для лечения гастропареза, псевдообструкции кишечника, ФД, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функционального запора; частичные 5-HT₄-агонисты (тегасерод) — для лечения синдрома раздраженного кишечника с запором. Стимуляция серотониновых 5-HT₄-рецепторов, локализованных в нервных окончаниях холинергических интернейронов и моторных нейронов, сопровождается увеличением высвобождения ацетилхолина и прокинетическим эффектом. Эти препараты эффективны при функциональном запоре и синдроме раздраженного кишечника с запором.

Но значимым недостатком этих средств является их способность к увеличению интервала QT, что ассоциировано с повышением риска внезапной смерти. Большинство этих препаратов в Украине не зарегистрированы.

Спектр современных препаратов, обладающих прокинетической активностью по отношению к органам ЖКТ, достаточно велик. Все препараты, представленные выше, имеют свои преимущества и недостатки. К лекарственным средствам, обладающим доказанной эффективностью и безопасностью в лечении пациентов с ФГИР, следует отнести итоприда гидрохлорид (препарат Мотоприд, Киевский витаминный завод). Показаниями к применению данного лекарственного средства являются ФД (ПДС или оверлэп с ЭБС), а также сочетание ФД и синдрома раздраженного кишечника с запором либо функциональным запором. Для взрослых рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки (по 1 таблетке — 50 мг — 3 раза в сутки перед приемом пищи). Известно, что во время клинических исследований продолжительность применения итоприда гидрохлорида составляла до 8 недель.

Подготовила Илона Цюпа



НАДІЙНИЙ ПАТРУЛЬ!

Мотоприд Itopride
При невиразковій функціональній диспепсії

20 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 50 мг

- здуття живота
- відчуття швидкого насичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- анорексія • печія • нудота
- блювання

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Життя без компромісів!

РП МОЗ України № UA/17455/01/01 від 30.05.2019. Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної освіти.

Роль кишкової мікрофлори у підтриманні здоров'я або формуванні певних захворювань та трансплантація фекальної мікробіоти як перспективний метод корекції серйозних патологічних станів

Трансплантація фекальної мікробіоти є новим, а для більшості українських лікарів – деякою мірою футуристичним напрямом терапії. Розкрити ключові моменти методики, її можливості та досягнення люб'язно погодилися перші українські представники у цій галузі, члени робочої групи Європейського консенсусу з трансплантації фекальної мікробіоти, доктор медичних наук, професор Олена Юріївна Губська та доктор медичних наук Олексій Євгенович Гріднев.

Кишкова мікрофлора як важливий аспект здоров'я людини

Мікрофлора людини виконує безліч життєво важливих функцій, починаючи від захисної та закінчуючи метаболічно-трофічною. Переважна частина мікрофлори людини міститься у шлунково-кишковому тракті, а саме в кишечнику, який заселяють дев'ять основних філ бактерій: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Deferribacteres*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *TM7* і *Verrucomicrobia*. Серед них абсолютну перевагу мають *Bacteroidetes* і *Firmicutes*. За сучасним розумінням кишкова мікробіота є ще одним органом організму людини, який важить приблизно 2 кг і налічує близько 100 білонів клітин мікроорганізмів, що в 10 разів більше, ніж власних клітин організму-хазяїна.

За даними вчених із консорціуму MetaHIT9, визначено три основні типи мікробних асоціацій – так звані ентєротипи – з переважанням у першому ентєротипі роду *Bacteroides*, у другому – *Prevotella*, в третьому – *Firmicutes* (*Ruminococcus* і *Faecalibacterium*). Однак розділення на ентєротипи ніяк не корелювало з віком, статтю, національною належністю, що викликало критику цієї теорії в науковій спільноті. Також не знайшла підтвердження теорія генетичної схильності до формування тієї чи іншої мікробіоти – мікробіота однояйцевих близнюків мала не більшу подібність, ніж мікробіота інших членів сім'ї. Тому була висловлена думка, що мікробіота не піддається жорсткій категоризації, радше можна говорити про безперервний градієнт її складу, оскільки таксономічний склад мікробіоти кишечника людини значно варіює на індивідуальному рівні внаслідок впливу багатьох факторів.

Сучасний спосіб життя, режим харчування, розвиток промисловості та сільського господарства мають вагомий вплив на мікробіом. Через поширення додавання у харчові продукти консервантів, антибіотиків та інших речовин відбуваються значні зміни в мікробіоті кишечника. За результатами досліджень у мікробіоті кишечника дітей – жителів Африки переважали бактерії роду *Prevotella*, що пов'язують із необхідністю отримання більшої кількості енергії зі складних вуглеводів, які становлять їх основний раціон. Водночас у мікробіоті європейських дітей було виявлено більший вміст представників роду *Bacteroides*, асоційованих із так званою західною дієтою, багатою на тваринні жири та білок.

Крім географічних відмінностей способу життя і харчування, на мікробіоту кишечника людини впливає вік. Дитина отримує мікробіоту, проходячи положовими шляхами і харчуючись материнським молоком, або навіть раніше, під час перинатального розвитку. У перші місяці

життя дитини мікробіота нестійка, але вже до 3-6 років мікрофлора кишечника стабілізується і набуває характерного дорослого складу. Спочатку в мікрофлорі переважають біфідобактерії, причому їх кількість залежить від способу вигодовування (грудне або штучне) і зменшується протягом усього життя. У літньому-похилому віці підвищується частка *Proteobacteria*, зменшується кількість генів, що беруть участь у синтезі коротколанцюгових жирних кислот, відбувається загальне зниження сахаролітичного потенціалу, звуження різноманітності мікробіоти. Останнє особливо негативно позначається на її функціях, тому що чим екосистема різноманітніша, тим вона стійкіша, а отже – менше зазнає зовнішніх шкідливих впливів.

Кишкова мікрофлора перетворює сигнали навколишнього середовища та дієтичні молекули в сигнальні метаболіти для зв'язку з хазяїном і впливає на обмінні процеси в різних органах, сприяє вивільненню низки гормонів у кишечнику і їх синтезу, захищає від інвазії патогенними мікроорганізмами. Тому нормальний фізіологічний стан мікробіоти шлунково-кишкового тракту є одним із найважливіших факторів гомеостазу організму людини, а його порушення можуть ускладнювати перебіг і лікування хвороб, які призвели до цих порушень, і супутніх захворювань.

Однією з основних функцій кишкової мікробіоти є деградація неперетравлених компонентів їжі. Мікробіота ферментує білки, вуглеводи з утворенням коротколанцюгових жирних кислот (переважно ацетат, пропіонат і бутират) і газів (водень, метан тощо). Коротколанцюгові жирні кислоти, які продукуються кишковою мікрофлорою, відіграють важливу роль у фізіології організму-хазяїна, в тому числі забезпечують регулювання енергетичного метаболізму, імунного запалення й артеріального тиску та ін.

Співвідношення одержуваних від мікробіоти коротколанцюгових жирних кислот, імовірно, залежить від її складу, зокрема від співвідношення *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, у яких істотно відрізняються профілі утилізації полі- й олігосахаридів. Так, *B. thetaiotamicron* здатний розщеплювати низку полісахаридів із їжі і з організму-хазяїна до моносахаридів і продукує пропіонат та ацетат. Ацетат потім споживається *Eubacterium rectale*, яка з нього синтезує бутират. *Firmicutes* є основними продуцентами бутирату, який перешкоджає канцерогенезу.

За останні десятиліття харчування людини різко змінилося: у раціон стали включатися різні синтетичні інгредієнти, зокрема штучні підсолоджувачі для зниження калорійності продукту. За результатами експериментальних досліджень застосування таких некалорійних підсолоджувачів у тварин

і людей асоціювалося зі стимулюванням інсулінорезистентності та збільшенням маси тіла. Так, у мишей, які споживали сахарин, сукралозу або аспартам, розвивалася непереносимість глюкози, яка модифікувалася прийомом антибіотиків. Споживання сахарину призводило до збільшення кількості бактероїдів і бактерій, які беруть участь у деградації гліканів. Дослідження у людей так само засвідчили мікробіотозалежний розвиток непереносимості глюкози після гострого споживання сахарину.

Інший приклад впливу синтетичних харчових інгредієнтів на мікробіом – застосування так званих емульгаторів, які нині широко використовуються в харчовій промисловості. Результати дослідження В. Chassaing та співавт. показали, що застосування «дієтичних» емульгаторів зумовлює зміну складу кишкового мікробіому і збільшення кишкової проникності та відповідно підвищений рівень циркулюювальних ліпополісахаридів. Додавання емульгатора до раціону мишей з ожирінням призводило до збільшення ступеня ожиріння і підвищення рівня глюкози в крові.

Ще однією важливою функцією мікробіоти кишечника є її безпосередня взаємодія з імунною системою або опосередкована через кишковий епітелій. Ця взаємодія відбувається через так звані toll-like рецептори – білки, які здатні розпізнавати специфічні молекулярні патогени й індукувати імунну відповідь. Ефекти імуномодулювання кишковою мікробіотою необхідні для імунотолерантності. В експерименті було доведено, що бактеріальний капсульний полісахарид здатний коригувати дисбаланс Т-хелперів у гнотобіотичних мишей.

Коменсальна мікробіота запобігає інфікуванню ентєропатогенами шляхом конкуренції за субстрат і продукування бактеріцидних факторів. Так, штам *Bacillus thuringiensis*, ізолюваний зі зразка калу, продукує антимікробний пептид (turicine) з вузьким спектром дії проти *Clostridium difficile*. Ацетат, вироблений *Bifidobacterium*, пригнічує перенесення токсинів ентєрогенічної кишкової палички з кишечника в кров, а бутират, вироблений *Firmicutes*, є протизапальним фактором.

Бактеріальні метаболіти надходять у метаболічні тканини й органи хазяїна, беруть участь у забезпеченні метаболічної функції всього організму. Доведено зв'язок кишкової мікрофлори і надлишкової маси тіла й ожиріння. Зміни в складі мікробіоти можуть зумовлювати додатковий «збір енергії» з клітковини, зокрема має значення співвідношення *Bacteroidetes* і *Firmicutes*. Крім того, зменшення кількості бактерій *Firmicutes* при значному збільшенні *Bacteroidetes* сприяє розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та системного запалення і, відповідно, прогресуванню захворювання.



О.Є. Гріднев



О.Ю. Губська

Представники *Ruminococcus* виробляють велику кількість триметиламіну, який, перетворюючись на оксид, під впливом ферментів печінки стає субстратом для розвитку атеросклерозу. Деякі дослідники також вказали на наявність в атеросклеротичних бляшках бактеріальної ДНК, що за філогенетичним складом була схожа на склад кишкової мікробіоти, а кількість бактеріальної ДНК в атеросклеротичних бляшках корелювала з тяжкістю запалення.

При запальних захворюваннях кишечника також відбуваються зміни складу мікробіоти: зменшується кількість *Firmicutes*, насамперед таких продуцентів бутирату, як *Clostridium* та *Bifidobacterium*, на тлі збільшення кількості сульфат-редукторів та *Escherichia coli*. Це підвищує ризик виникнення запалення в мукозному шарі кишечника, що в свою чергу підвищує ризик розвитку онкологічної патології, оскільки у пацієнтів з колоректальним раком також знижений рівень продуцентів бутирату (*Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*) на тлі збільшення рівня *Enterococcus faecalis*, котрий продукує супероксид, який ушкоджує ДНК в епітелії.

Мікроорганізми, що заселяють кишечник, і самі можуть стати збудниками захворювань. Так, інфекція, викликана бактерією *Clostridium difficile*, є тяжким кишковим захворюванням, що складно піддається лікуванню антибіотиками.

Одним з останніх найважливіших досягнень стало відкриття осі головний мозок – кишечник – мікробіом. Сьогодні вважається доведеним факт двоспрямованої взаємодії між мікробіомом кишечника, власне кишечником і головним мозком.

Кишковий мікробіом впливає на головний мозок шляхом активації в ньому нейронних еферентних ланцюгів і продукції метаболітів, що безпосередньо діють на центральну нервову систему (насамперед гамма-аміномасляна кислота, яка синтезується лакто- та біфідобактеріями, ентєрококами нормальної флори). Мікробіота може впливати на вегетативну нервову систему, іннервацію кишечника шляхом вироблення гормоноподібних сполук.

У свою чергу вплив головного мозку на кишковий мікробіом призводить до порушення бар'єрної функції кишечника, продукції муцину, функції ентероендокринних клітин кишечника, перистальтики й імунної відповіді.

Важливою проблемою є порушення бар'єрної функції кишечника, що виникає при дисбіозі. У нормі кишкова стінка є інтактним бар'єром, який має щільні між-епітеліальні контакти, що запобігає транслокації мікробів, їх компонентів і метаболітів. При дисбіозі, стресах тощо порушується цілість щільних контактів — формується «негерметичний» кишечник, що дозволяє кишковим бактеріям і їх метаболітам проникати у підслизовий шар. Там їх взаємодія з клітинами імунної системи призводить до гіперпродукції прозапальних цитокінів, персистування місцевого запалення низького ступеня активності та подальшого підвищення проникності кишкового бар'єра. Все це дає змогу проникнути в кровообіг ліпополісахаридам грамнегативних бактерій — так званому ендотоксину, — що має виражену біологічну активність. У нормі частина молекули ліпополісахариду в складі хіломікронів надходить з кишечника у кровообіг і забезпечує фізіологічний рівень активності адаптивних систем (імунної, згортальної, центральної нервової), у тому числі за рахунок здатності активувати рецептори вродженого імунітету. Однак надмірна концентрація ендотоксину у крові є універсальним фактором патогенезу захворювань і синдромів, індуюючи системне запалення, яке набуває певної нозологічної форми через наявність генетичної або набутої схильності.

Мікробіота кишечника має ще багато інших важливих функцій: впливає на засвоєння лікарських препаратів, на їх фармакокінетику і спектр побічних дій, здатна синтезувати вітаміни та ін.

Нині виділяють велику кількість захворювань, патогенез яких пов'язаний із порушенням мікробного складу кишечника: діарея, запори, запальні захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, гіпо- та гіпертензія, гіпо- і гіперхолестеринемія, ревматоїдний

артрит та інші ураження сполучної тканини, сечокам'яна і жовчнокам'яна хвороби, дерматити, алергози, портальна і системна енцефалопатія, неалкогольна жирова хвороба печінки, ендо- та суперінфекція різної локалізації.

Зрозуміло, що маючи властивість викликати широкий спектр біохімічних реакцій, які саме й чинять безпосередній вплив на фізіологію організму-хазяїна (як у здорових осіб, так і з хворобливими станами), кишкові мікроорганізми можуть індукувати різноманітні зміни та скарги, не пов'язані з наявністю органічних захворювань (C.S. Reigstad, P.C. Kashyap, 2013; G.A. Preidis, J. Versalovic, 2009). Тому продовжується поглиблене вивчення взаємозв'язків між змінами складом кишкового мікробіому та формуванням функціональних розладів травлення, передусім функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника (СПК). Наприклад, добре відомо, що СПК досить часто (в 10% випадків) починається саме після перенесеної кишкової інфекції або інфекційного гастроентериту (постінфекційний СПК; J. Jalanka et al., 2015).

Зміни кишкової мікробіоти зумовлюють різноманітні реакції. Наприклад, біль у животі, здуття живота у хворих із функціональною диспепсією та СПК пов'язані з гіперчутливістю внутрішніх органів до механічних і хімічних подразників. У нещодавніх дослідженнях (Riba et al., 2014) встановлено наявність кореляції між вісцеральною гіперчутливістю та збільшенням кількості *E. coli* в лабораторних тварин з подальшою індукцією гіперчутливості у відповідь на введення шлункового зонда, інфікованого кишковою паличкою. Зміни кишкової мікрофлори в дитинстві зумовлюють тривалі, часто пожиттєві, порушення вісцеральної чутливості.

Узагальнені уявлення про вплив кишкової мікробіоти на фізіологію організму-хазяїна (моторику, чутливість, секрецію, бар'єрну функцію, взаємодію кишечника та головного мозку) представлено на рисунку.

Таким чином, мікробіота кишечника безпосередньо впливає на функціонування

організму-хазяїна та рівень його здоров'я, а її склад прямо залежить від характеру харчування та способу життя людини.

Препробіотики та пробіотики становлять собою спрямовану на мікробіом терапію, яку широко застосовують для підтримання здорового складу кишкової мікрофлори або відновлення бактеріального гомеостазу при патології, в патогенезі якої зміни кишкової мікробіоти відіграють певну роль. Як про-, так і пребіотики надають додаткову користь травному каналу в плані підтримання та відновлення його функціонального стану. Це відбувається за рахунок модуляції та відновлення бар'єрної функції кишечника, мікробного метаболізму, імунної відповіді та нейром'язової функції. Літературні дані свідчать про ефективність пробіотиків при низці захворювань: антибіотикасоційованій діарей, інфекції *Helicobacter pylori*, СПК, паучиті, виразковому коліті та печінковій енцефалопатії.

Окремим методом корекції дисбіотичних кишкових змін порівняно нещодавно стала трансплантація фекальної мікрофлори. Саме цьому методу присвячена величезна кількість досліджень останніх десятиліть в усьому світі.

Концепція методу трансплантації фекальної мікробіоти

Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) — введення нефільтрованої гомогенізованої суспензії калу або його фільтрованого розчину від здорового донора/донорів у шлунково-кишковий тракт реципієнта. Цей метод лікування відносно недавно отримав світове визнання і запровадження у практичну діяльність. Однак ТФМ має дуже давню історію, що формально налічує вже більше 1600 років. Вперше випадок фекальної трансплантації був описаний у IV столітті нашої ери в Стародавньому Китаї (повідомлення про застосування чужих фекалій для лікування харчових отруєнь та діарей). Набагато пізніше, у XVI столітті, китайський лікар Лі Ши-Чжень повідомляв про ефективне лікування «хвороб живота» з використанням свіжих, висушених або ферментованих фекалій. Під час

Другої світової війни німецькі солдати повідомляли, що бедуїни Північної Африки як ліки від дизентерії використовували свіжий верблюжий послід, який у них вважався дуже ефективним засобом. У наш час перше повідомлення про успішну ТФМ у людей датується 1958 р., коли у США Бен Ейзман зі співавторами описали випадок перенесення суспендованих фекалій за допомогою клізми чотирьом пацієнтам у загрозовому для життя стані з псевдомембранозним колітом, викликаним антибіотикотерапією. Лікування забезпечило швидку (декілька днів) ефективність, що відкрило сучасну еру ТФМ.

Нині ТФМ — ефективний і безпечний метод лікування інфекції *Clostridium difficile*. Інфузія фекальних мас здорового донора в шлунково-кишковий тракт реципієнта дозволяє відновити мікробний пейзаж, нівелювати вегетативні форми *Clostridium difficile*, сприяти якнайшвидшому одужанню. Проведення ТФМ дає змогу врятувати дорожочинні людські життя і значно знизити економічний тягар, пов'язаний із рекурентною інфекцією *Clostridium difficile*.

Незважаючи на активне вивчення, механізм дії ТФМ і сьогодні достеменно не з'ясований. Відомо, що маніпуляції з бактеріальною флорою призводять до зниження продукції прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-6 та ін.) за допомогою знижувальної регуляції фактора NF-κB (універсальний фактор транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу), зменшення окисного стресу, зниження фекального рН, амінокислотної ферментації й адсорбції аміаку. Отже, можна припустити, що введення з фекальним трансплантатом як живих мікроорганізмів, так і частин бактерій і їх метаболітів сприятиме різноманіттю мікробіому (колонізація слизової оболонки новими видами донорських бактерій, а також збільшення чисельності нормальних видів реципієнта, щодо яких існує дефіцит) і нормалізації його функції за рахунок дії сигнальних молекул з трансплантату. Напевне, також має місце конкурентна боротьба за нутрієнти, виділення бактеріоцинів і створення середовища, що не сприяє росту патогенних та умовно-патогенних бактерій. Певною мірою може впливати кількісний вміст жовчних кислот — після ТФМ відмічено збільшення рівня вторинних жовчних кислот у калі, що чинить гальмівний вплив на *Clostridium difficile*, позаяк тільки первинна жовчна кислота (таурохолат) сприяє проростанню її спор.

Значення ТФМ у лікуванні інфекції *Clostridium difficile* та патології травного тракту

Сьогодні практичні рекомендації з проведення ТФМ Американської колегії гастроентерологів (2013), Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (2014), Американського товариства інфекційних захворювань у співдружності з Американським товариством епідеміології охорони здоров'я (IDSA/SHEA, 2017), Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) об'єднує схвалення доцільності виконання ТФМ як високо-ефективного способу терапії при рецидивуючій інфекції *Clostridium difficile*. Подібність рекомендацій різних товариств зумовлена тим, що у більшості проведених клінічних досліджень підтверджено високу результативність ТФМ у лікуванні рецидивуючої/рефрактерної інфекції *Clostridium difficile*: ймовірність досягнення клінічного ефекту у таких хворих перевищує 90%, що достовірно перевищує аналогічний показник

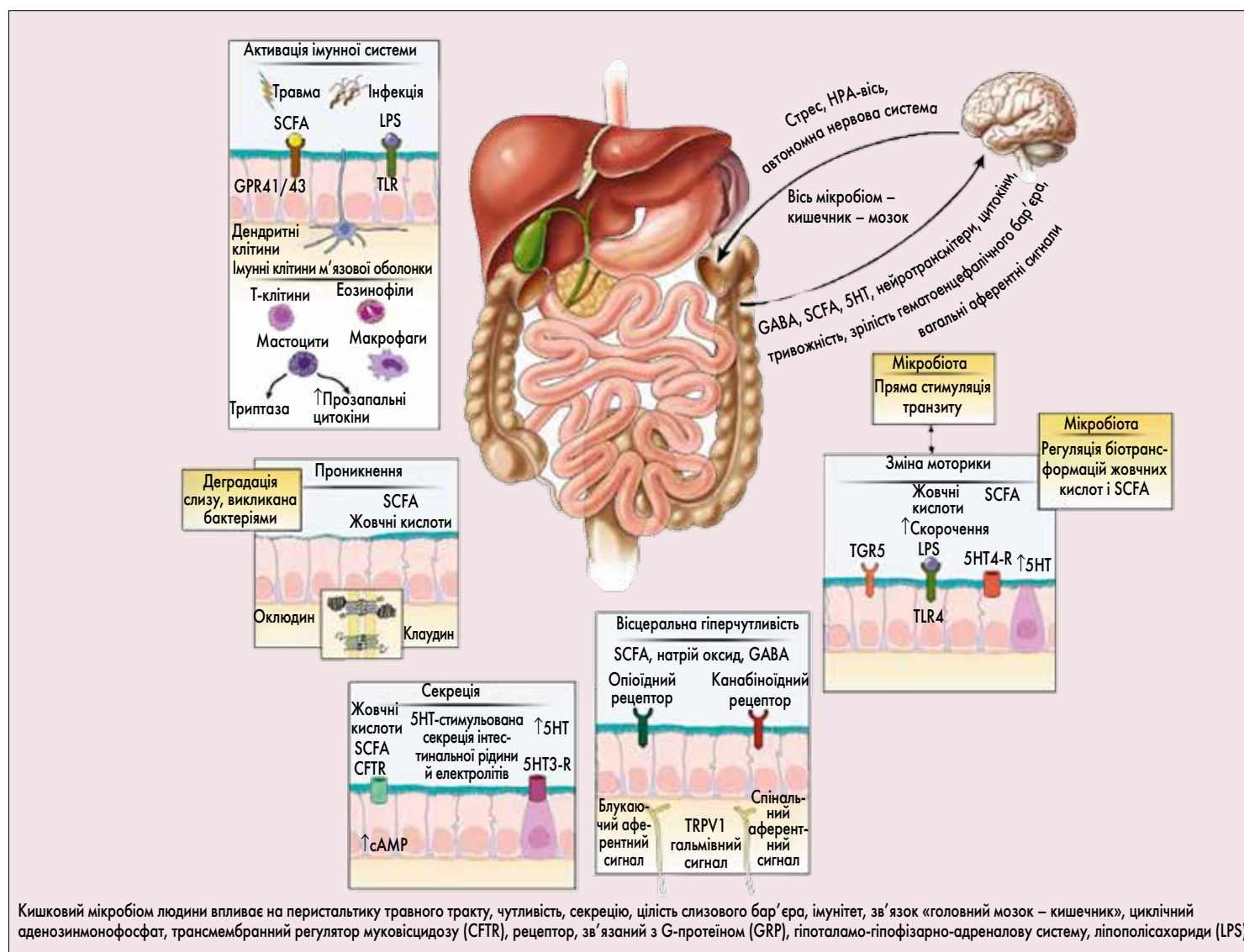


Рис. Зв'язки кишкової мікробіоти з фізіологічними ланками людського організму (Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019; 17: 256-274)

Продовження на стор. 14.

Роль кишкової мікрофлори у підтриманні здоров'я або формуванні певних захворювань та трансплантація фекальної мікробіоти як перспективний метод корекції серйозних патологічних станів

Продовження. Початок на стор. 12.

при проведенні тривалої антибактеріальної терапії (20–30%).

У Європейському консенсусі з трансплантації фекальної мікробіоти в клінічній практиці (2017) активне застосування ТФМ рекомендується як метод лікування легкої і тяжкої рекурентної та рефрактерної інфекції *Clostridium difficile*.

У нормі мікробіота створює особливі умови, що перешкоджають появі вегетативних форм *Clostridium difficile*, спори якої здебільшого завжди можна виявити в товстій кишці людини. Якщо ця рівновага порушується (наприклад, через прийом антибіотиків), *Clostridium difficile* починає розмножуватися та продукувати два потужних білкових токсини: токсин А (ентеротоксин TcdA) і токсин В (переважно цитотоксин TcdB), які запускають каскад прозапальних реакцій з активним синтезом медіаторів запалення й ушкодженням слизової оболонки, формуванням виразок, зон некрозу, васкуліту. Слід зазначити, що морфологічні зміни в слизовій оболонці товстої кишки зумовлені дією винятково токсинів, самі бактерії *Clostridium difficile* не мають інвазивних властивостей і, як правило, у підслизовий шар не проникають.

За останні 30 років метронідазол та ванкоміцин були основними антибіотиками, які використовували в лікуванні коліту, асоційованого з *Clostridium difficile*. У 1980–1990-х роках були виконані порівняльні дослідження ефективності метронідазолу та ванкоміцину. Відмінностей у результатах лікування не було (кожен з рукавів дослідження включав не більше 50 хворих). У 2000 р. нові дослідження дали змогу встановити наявність певних переваг перорального застосування ванкоміцину над метронідазолом. Пізніше для лікування коліту, асоційованого з *Clostridium difficile*, Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США був схвалений препарат фідаксоміцин.

Лікування першого рецидиву кишкової інфекції рекомендується проводити препаратом ванкоміцину для перорального застосування (звуженим або пульс-режимом, що має переваги перед стандартним, 10-денним, повторним прийомом) або фідаксоміцином (10-денним курсом). Антибіотикотерапія для хворих з подальшими рецидивами коліту, асоційованого з *Clostridium difficile*, включає пероральний прийом ванкоміцину у звуженому або пульс-режимі та стандартний курс перорального ванкоміцину з продовженням лікування рифаксиміном або фідаксоміцином.

При частих рецидивах та після невдалих спроб антибіотикотерапії попередніх епізодів коліту, асоційованого з *Clostridium difficile*, рекомендується виконання ТФМ. Ефективність та успішність лікування рецидивів інфекції *Clostridium difficile* також залежить і від способу введення фекальної мікробіоти: за різними даними, вони коливаються від 77–94% при введенні верхнім способом (до проксимальних відділів тонкої кишки) до 80–99% при введенні нижнім способом (інстиляції в товсту кишку). На березень 2016 р. вже виконано понад 1945 процедур ТФМ, висвітлених у фахових виданнях. Результати першого проспективного рандомізованого клінічного дослідження з порівняння ефективності стандартної антибіотикотерапії

з ТФМ було представлено ще у 2013 р. За даними найбільшого з усіх рандомізованих досліджень, ефективність ТФМ завдяки введенню матеріалу в клізму досягала 50%. Ефективність зростала до 75% після двох процедур і досягала 90% після більш ніж двох трансплантацій.

Останній метааналіз, опублікований в United European Gastroenterology Journal (7(8), 2019) об'єднав результати 6 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких вивчали роль ТФМ при рецидивуючій клостридіальній інфекції (РКІ). У цих дослідженнях взяли участь 348 хворих на РКІ, які зазнавали різних терапевтичних втручань. ТФМ від донорів забезпечила найвищі результати за ефективністю порівняно з призначенням традиційних у плані лікування РКІ антибіотиків (ванкоміцину та фідаксоміцину). Дослідники зробили висновок, що сьогодні ТФМ від донорів слід вважати оптимальною, найефективнішою терапевтичною опцією при лікуванні РКІ, особливо порівняно з рекомендованими для цього найчастіше використовуваними антибіотиками (T. Rokkas et al., 2019).

ТФМ також має великі перспективи в лікуванні запальних захворювань кишечника, метаболічних захворювань, СПК, неврологічної патології, у педіатричній практиці та ін. Так, принаймні, припускають європейські експерти. Як підтвердження трохи пізніше з'явилися свідчення ефективності цього методу лікування при метаболічному синдромі, системному склерозі, аутизмі, поліорганичній патології у тяжкохворих пацієнтів. Ці дані дозволили авторам оновленого систематичного огляду (J. Wang et al., 2019) сформулювати можливі показання до проведення ТФМ в найближчому майбутньому (крім інфекції *Clostridium difficile*): запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона), функціональна патологія (СПК, запор), метаболічний синдром (цукровий діабет 2 типу, неалкогольний стеатогепатит), ожиріння, аутоімунні захворювання, хвороба Паркінсона, аутизм, системний склероз, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, мультирезистентні інфекції, поліорганична дисфункція у тяжкохворих пацієнтів.

Ефективність ТФМ при запальних захворюваннях кишечника показана в багатьох дослідженнях, причому вона більш виражена при виразковому коліті, ніж хворобі Крона. Однак ця проблема потребує подальшого вивчення, оскільки у деяких пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника відбувалося погіршення стану після ТФМ та загострення перебігу захворювання. Це зрозуміло, тому що на результат впливає багато факторів, включаючи форму запального захворювання кишечника, варіабельність складу донорського матеріалу, дозу матеріалу та частоту проведення ТФМ і супутню терапію. У майбутньому, можливо, ТФМ буде замінена селективною трансплантацією певних мікробних спектрів, що позитивно вплине на перебіг запальних захворювань кишечника.

Визначення характерних змін у мікробіомі кишечника при СПК дало змогу припустити, що цей механізм може

лежати в основі патогенезу проявів СПК – вісцеральної гіперчутливості, порушення бар'єрної функції та моторики кишечника. Все це і спонукало до розвитку нових лікувальних стратегій, що ставлять за мету ребіоз порушеного мікробіому, у тому числі застосування ТФМ.

Саме пошуку успішних результатів ТФМ у хворих на СПК присвячений систематичний огляд результатів метааналізу, опублікований в United European Gastroenterology Journal (7(8), 2019). Вивчали зміни в шкалах тяжкості проявів СПК та якості життя у хворих, яким виконували ТФМ, зокрема і порівняно з плацебо. У дослідженнях, які проводилися одним рукавом, у 59,5% хворих із СПК було встановлено достовірне покращення. У рандомізованих контрольованих дослідженнях різниці між групами ТФМ та контролю не було, так само як і між показниками шкал тяжкості проявів та якості життя пацієнтів з СПК. З вищезазначеного було зроблено висновок про неефективність ТФМ у хворих на СПК. Проте автори наголосили на важливості порівняння результатів ТФМ, проведеної різними методами, що могло б стати окремим фактором сприяння гетерогенності результатів наявних досліджень (K. Muneedu et al., 2019).

Аналогічно з дослідженням стану мікробіоти у пацієнтів із СПК було проведено низку досліджень у пацієнтів з ожирінням, а також неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2 типу. Їх результати також виявили відмінності в складі мікроорганізмів порівняно зі здоровими особами, що показало роль мікробіоти товстої кишки у розвитку зазначених нозологій. Це стимулювало дослідження впливу на мікробіом (у тому числі за допомогою ТФМ) як стратегію лікування при цих захворюваннях. Так, в експерименті та неконтрольованих дослідженнях було показано, що пересадження кишкової мікробіоти від худих суб'єктів повним сприяє підвищенню чутливості до інсуліну, збільшенню різноманітності кишкової мікробіоти, підвищенню вироблення бутирату, зменшенню маси тіла.

Отримані результати вказують напрям для визначення мікробної асоціації з метою лікування ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу та ролі у цьому ТФМ.

Процедура ТФМ

До процедури ТФМ треба провести велику роботу з відбору донорів. Відбір осіб, що можуть бути донорами фекального матеріалу, слід проводити дуже ретельно та згідно з вимогами чинного європейського консенсусу, оскільки від цього залежатиме не тільки ефективність ТФМ, а й безпека реципієнта.

По-перше, треба провести співбесіду з потенційним донором і детально проаналізувати його медичну документацію й анамнестичні дані. Це потрібно для виключення на першому етапі скринінгу пацієнтів, що інфіковані вірусами імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатиту В, С, сифілісом, Т-лімфотропним вірусом людини 1 або 2 типу, малярією, трипаносомозом, туберкульозом, пріонами,

ротавірусами, *Giardialambliа* та іншими мікроорганізмами, що уражають шлунково-кишковий тракт, а також дає змогу виявити недавнє (<6 міс) перебування в тропічних країнах, країнах із високим ризиком розвитку інфекційних захворювань/діареї мандрівників, або яких вакциновано з використанням живих ослаблених вірусів, за умови наявності потенційного ризику трансмісії. Важливо також прояснити, чи має місце небезпечна сексуальна поведінка (анонімні сексуальні контакти, сексуальні контакти з працівниками комерційного сексу, наркоманами, інфікованими ВІЛ, гепатитом, сифілісом; обтяжений анамнез за захворюваннями, що передаються статевим шляхом), індивідуальна робота з тваринами з метою виключення ризику трансмісії зоонозних інфекцій, недавнє (<6 міс) нанесення татуювань, виконання пірсингу, акупунктури, проведення медикаментозного лікування в місцях з незадовільними гігієнічними умовами або обтяжений анамнез щодо випадкового уколу голкою.

Необхідно приділити увагу наявності обтяженого анамнезу за СПК, запальними захворюваннями кишечника, функціональним хронічним запором, целіакією, іншими хронічними гастроентерологічними, системними аутоімунними захворюваннями (з залученням у патологічний процес шлунково-кишкового тракту), неврологічними/нейродегенеративними захворюваннями та психічною патологією, а також наявністю надлишкової маси тіла або ожиріння.

Крім того, треба зібрати дані про прийом медикаментів, акцентуючи увагу на використанні препаратів, що не мають офіційних показань до застосування та тих, які здатні несприятливо вплинути на склад кишкової мікробіоти (недавній, <3 міс, прийом антибіотиків, імуносупресантів, хіміопрепаратів, тривале застосування інгібіторів протонної помпи).

Окремо слід з'ясувати, чи не був пацієнт реципієнтом трансплантованих органів, а у працівників охорони здоров'я – можливість інфікування мультирезистентними мікроорганізмами.

Ще одним заходом щодо зменшення можливих ризиків є вікові обмеження – вік майбутніх донорів не має перевищувати 60 років.

Якщо після вищевизначеного опитування не визначено факторів виключення, особа, яка бажає стати донором калових мас, має письмово відповісти на питання спеціального розробленого опитувальника та пройти планове обстеження, здавши аналізи калу та крові принаймні за 4 тижні до донорства. За необхідності обстеження можна повторити через 8 тижнів. Таке обстеження включає дослідження на віруси (цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр, гепатиту А, В, С, Е, ВІЛ-1/-2), збудники сифілісу, *Entamoeba histolytica*, антитіла до людського Т-лімфотропного вірусу 1 та 2 типів, *Strongyloides stercoralis*, а також повний клінічний аналіз крові, визначення рівня С-реактивного протеїну, альбуміну, креатиніну, електролітів, амінотрансферази, білірубіну, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, наявності *Clostridium difficile*, кишкових патогенів, включаючи *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157 H7, *Yersinia*,

ванкоміцинрезистентні ентерококи, метицилінрезистентні *Staphylococcus aureus*, грамнегативні мультирезистентні бактерії, норовіруси, антигени і/або кислотостійке фарбування на *Giardialambli* і *Cryptosporidium parvum*, найпростіші (включаючи *Blastocystis hominis*) і гельмінти, та аналіз калу на приховану кров.

Крім планового скринінгу, донорам також належить пройти ще одне обстеження у день здачі фекального матеріалу. На думку низки фахівців, цей проміжок часу має бути за можливості якомога коротшим для запобігання вторинної контамінації фекалій. Якщо при цьому буде виявлено ознаки та симптоми загального нездужання або ураження шлунково-кишкового тракту, які нещодавно з'явилися (лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, діарея, блювання, абдомінальний біль, жовтяниця тощо), чи з'ясується, що донор з моменту скринінгу перебував у тропічних регіонах, мав контакт із кров'ю людини (уколи, рана, пірсинг, татування), сексуальні контакти високого ризику, а також приймав антибіотики й інші препарати, що здатні негативно вплинути на стан кишкової мікробіоти, або у членів його сім'ї протягом 4 тижнів до донорства наявна діарея (більше 3 випорожнень неоформленим/рідким калом), фекальний матеріал не збирають.

Такий ретельний відбір необхідний для запобігання інфікуванню реципієнтів і зниження ймовірності розвитку небажаних явищ після ТФМ. У цьому аспекті вважається, що ідеальним донором калових мас може бути близький родич хворого – використання фекального матеріалу таких донорів дає змогу максимально знизити ризик трансмісійних інфекцій. На цьому закінчується етап скринінгу та починається етап підготовки отриманого фекального матеріалу.

Отриманий фекальний матеріал піддають спеціальній обробці залежно від того, у якому вигляді він буде застосовуватися – свіжим чи замороженим. Наявні докази, що обидва види матеріалу можуть бути застосовані – ефективність ТФМ не залежить від типу використаних фекалій.

Свіжі калові маси необхідно обробляти протягом 6 год після дефекації. Мінімальна кількість калу становить 30 г. З метою захисту бактерій слід максимально швидко забезпечити правильне зберігання й обробку матеріалу при температурі навколишнього середовища (20–30 °C), за можливості це здійснюють в анаеробних умовах. Фекальний матеріал розводять у фізіологічному розчині за допомогою блендера або вручну, потім просіюють з метою запобігання закупорюванню шприца і трубок під час інфузії.

Якщо фекальний матеріал буде заморожуватися, то фекалії необхідно розвести в 150 мл фізіологічного розчину та додати гліцерин у кінцевій концентрації 10%; такий матеріал зберігають при температурі –80 °C. У день інфузії суспензію калових мас слід розморозити на теплій (37 °C) водяній бані і настоювати протягом 6 год після відтанення. Після розморожування у суспензію можна додати фізіологічний розчин для отримання бажаного об'єму.

Європейські експерти більш прихильно ставляться до використання заморожених калових мас, вважаючи такий метод ТФМ оптимальним для створення банку фекального матеріалу, стандартизації процесу ТФМ. Крім того, він дозволяє використовувати фекальні маси за потреби, без затримки, зумовленої проведенням скринінгу.

Реципієнти фекального матеріалу потребують психологічної, медикаментозної та інформаційної підтримки. Так, пацієнтам з рекурентною інфекцією

Clostridium difficile до процедури ТФМ слід рекомендувати прийом ванкомицину або фідаксоміцину щонайменше протягом 3 днів, застосування антибіотиків припиняють за 12–48 год до інфузії фекальних мас. Це необхідно для пригнічення кишкової популяції *Clostridium difficile*. Якщо проведення ТФМ заплановано у хворих з іншою патологією, наприклад, із запальним захворюванням кишечника, немає переконливих доказових даних щодо доцільності прийому антибіотиків, навіть якщо попереднє застосування протимікробних засобів може збільшити клінічну ефективність процедури.

Способи доставки фекального матеріалу, що використовують сьогодні, умовно поділяють на верхні (пероральні капсули), середні (за допомогою езофагогастроудоденоскопії або назогастрального/єюнального/дуоденального зонда) та нижні (за допомогою колоноскопії або ретенційної клізми).

Однією з перспективних методик ТФМ вважається пероральний прийом капсул, які містять фекальні маси. Передбачається, що використання таких капсул дозволить збільшити доступність ТФМ-терапії і підвищити прихильність пацієнтів до лікування.

Середній спосіб доставки фекального матеріалу нині не набув поширеності. Частота виникнення серйозних небажаних ефектів у реципієнтів (особливо тяжкохворих), які перенесли ТФМ через верхні відділи шлунково-кишкового тракту, значно перевершувала таку в осіб, яким фекальну суспензію вводили через нижні відділи шлунково-кишкового тракту.

У багатьох систематичних оглядах і метааналізах показано, що нижній спосіб доставки під час колоноскопії дозволяє домогтися найбільш високих показників у лікуванні рекурентної інфекції *Clostridium difficile* і має такий самий профіль безпеки,

як і інші способи введення. Фахівці підкреслюють відсутність необхідності в розподілі суспензії калових мас кишечником невеликими порціями, тому що вона все одно буде поширюватися товстою кишкою завдяки її перистальтичній активності (200–500 мл фекальної суспензії, отриманої з 20–100 г калу, може бути максимально безпечно доставлено у товсту кишку порівняно з іншими локаціями). За можливості донорський фекальний матеріал вводять у праві відділи товстої кишки через робочий канал колоноскопа. У разі тяжкого перебігу коліту з метою безпеки фекальну суспензію можна вводити у ліві відділи кишечника.

Якщо інфузія фекального матеріалу буде здійснюватися під час колоноскопії, перед її проведенням реципієнтам слід виконати очищення кишечника з використанням поліетиленгліколю. Експерти підкреслюють, що у разі обрання як способу доставки ретенційної клізми необхідності в повному лаважі кишечника немає.

Висновки

Таким чином, останні наукові досягнення розширили розуміння ролі фекальної мікрофлори в підтриманні здоров'я людини та причин виникнення певних хвороб. Величезна кількість досліджень, які проводяться в світі, проливає світло на неоднозначність вивчення мікробіому та спонукає до нових випробувань. Вже отримані відповіді на певні запитання стосовно можливості виконання ТФМ різними шляхами та сформовано основні показання для виконання зазначеної процедури, серед яких саме рецидивуюча інфекція *Clostridium difficile* є найпершим.

Список літератури знаходиться в редакції.

Більше інформації з питань трансплантації фекальної мікробіоти можна отримати на ресурсі Fecal Transplant Resources Guide.



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Життя
змінлося,
завдяки
ЕНТИВІО®



**Неспецифічний виразковий коліт
та хвороба Крона:**

**Перший препарат для біологічної
терапії, що селективно блокує
запалення в кишечнику^{1,2}**

Торговельна назва: Ентивіо®. **Діюча речовина:** ведолізумаб — 300 мг. **Лікарська форма:** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A33. **Показання.** Лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактору некрозу пухлини альфа (ФНП-α). Лікування активного перебігу хвороби Крона помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Активний перебіг тяжких інфекцій, таких як туберкульоз, сепсис, цитомегаловірус, лістеріоз та опортуністичні інфекції, зокрема прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»). **Побічні реакції.** Найбільш часті небажані реакції ($\geq 1/10$): назофарингіт, головний біль, артралгія. Часті небажані реакції ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхіт, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт, парестезія, гіпертензія,

орофарингеальний біль, закладеність носа, кашель, аноректальний абсцес, анальна тріщина, нудота, диспепсія, запор, здуття живота, метеоризм, геморої, висип, свербіж, екзема, еритема, нічна пітливість, акне, спазми м'язів, біль у спині, м'язова слабкість, втома, біль у кінцівках, гіпертермія. **Особливості застосування.** Ведолізумаб слід застосовувати у медичних установах, забезпечених обладнанням для надання невідкладної медичної допомоги у разі виникнення гострих реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію. **Фармакологічні властивості.** Ведолізумаб є кишечно-селективним імуносупресивним біологічним препаратом. Ведолізумаб представляє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з інтегрином $\alpha 4 \beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах класу Т-хелперів, які мають афінитет до тканин кишечника. Зв'язуючись з $\alpha 4 \beta 7$ цих лімфоцитів, ведолізумаб інгібує їх адгезію до адгезивних молекул адресину слизової оболонки кишечника 1 (MAdCAM-1). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П.** №UA/15405/01/01. **Виробник.** Такеда Австрія ГмБХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. Делфарм Новара С.р.л., Італія/Delpharm Novara S.r.l., Italy. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтич-

них працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

1. Feagan B. Safety and Positioning of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology & Hepatology – 2018. – Vol 14(4). – P. 244 - 246. 2. Shahidi N. et al. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis // Therapeutic advances in gastroenterology – 2016 – Vol. 9(3). – P. 330-338..

ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929,
www.takeda.ua

Роль біологічної терапії у лікуванні хворих із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту

21-22 листопада в конференц-холі «ДЕПО» (м. Київ) відбулася Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника». Захід пройшов за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації, Асоціації дієтологів України, Асоціації колопроктологів України, Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту. Ключовою темою форуму став мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань. Про біологічну терапію у лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника та позакишковими ураженнями розповів завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Ігор Ярославович Господарський.

— Імунобіологічні препарати (медичні імунобіологічні препарати, МІБП) — це лікарські засоби, призначені для проведення специфічної профілактики (імунопрофілактики), діагностики та лікування, діючі речовини яких мають біологічне походження або є штучно синтезованими за допомогою біотехнологій аналогами природних речовин. Серед МІБП, що нині використовуються в різних галузях медицини, загальновідомими є моноклональні антитіла, імуноглобуліни, вакцини, анатоксини, цитокіни, інтерлейкіни, інтерферони- α , - β і - γ .

У 1984 р. за відкриття гібридомної технології отримання моноклональних антитіл (абсолютно ідентичних молекул імуноглобуліну G) будь-якої спрямованості, що можуть бути використані як з діагностичною, так із лікувальною метою, Нільс Єрне, Георг Келер та Сезар Мільштейн одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології. Сьогодні препарати для біологічної терапії також виробляються за допомогою технологій рекомбінантної ДНК (рДНК-технологія), іморталізації В-лімфоцитів або інших технологій (наприклад, технології відображення, генетичної модифікації тварин).

Моноклональні антитіла широко використовують для діагностики вагітності, гепатитів, грипу, герпес-вірусів, стрептококової та хламідійної інфекції, пухлинних антигенів, визначення показників імунограми, групи крові тощо. З терапевтичною метою імунобіологічні лікарські засоби призначають при псоріазі, лейкозі та лімфомі, майже при всіх ревматологічних захворюваннях, аутоімунній патології в гастроентерології, розсіяному склерозі, бронхіальній астмі, остеопорозі, нестабільній рефрактерній стенокардії, хворобі Альцгеймера, вірусних захворюваннях (протівірусні моноклональні препарати), амілоїдозі, з метою запобігання відторгненню трансплантата, при коронаропластиці, ангіопластиці та в інших галузях медицини.

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 2007 р. затвердило для клінічного застосування 23 моноклональні антитіла, на сьогодні синтезовано та схвалено сотні брендів і генериків (біосимілярів). Водночас виникла проблема, пов'язана з тим, що багато отриманих у різних лабораторіях МІБП, які розпізнають одні й ті самі молекули, мали різні найменування. Вирішенню цієї проблеми сприяло створення класифікації моноклональних антитіл за походженням, модифікацією будови (імунотоксини, кон'югати з радіоізотопами, антитіла з подвійною специфічністю), поверхневими рецепторами, на які спрямована дія (CD-маркери, рецептори інтерлейкінів — IL, фактор некрозу пухлини, молекули клітинної адгезії), галуззі медицини, де вони застосовуються (онкологія, лабораторна діагностика). За походженням розрізняють мишачі моноклональні антитіла (на 100% представлені фрагментами імуноглобулінів мишей), химерні (комбінація варіабельних регіонів генів мишачих антитіл, відповідальних за зв'язування антигену, з константними регіонами генів людських імуноглобулінів у співвідношенні 30 до 70%), гуманізовані (містять лише 5-10% мишачого протеїну), людські (повністю людські антитіла). Для полегшення розпізнавання препаратів моноклональних антитіл зазначено, що всі вони мають закінчення «-маб»: мишачі — «-омаб», химерні — «-ксимаб», гуманізовані — «-зумаб», повністю людські — «-умаб».

Сьогодні для лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК) залежно від тяжкості перебігу хвороби використовують step-up стратегію, яка передбачає при неефективності стартової терапії послідовне додавання сильніших фармакологічних препаратів для досягнення індукції та підтримання ремісії. Так, пацієнтам з легким перебігом неспецифічного виразкового коліту (НВК) як терапію

першої лінії призначають похідні 5-аміносаліцилової кислоти, при середньому та тяжкому перебігу додають кортикостероїди, імуносупресанти. Тільки після вичерпання можливостей стероїдної терапії та імуномодуляторів рекомендують біологічну терапію (моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини, блокатори інтегринів, зокрема ведолізумаб), за необхідності — хірургічне втручання (Kornbluth et al., 2010).

Кортикостероїди ефективно знижують продукцію прозапальних цитокінів, перешкоджають залученню імунних клітин у запалення, але мають несприятливий профіль безпеки. Тривале застосування гормонів системної дії асоціюється з великою кількістю побічних реакцій (інфекційні захворювання, метаболічні порушення, артеріальна гіпертензія, депресія, остеопороз), а при хворобі Крона (ХК) достовірно збільшується ймовірність хірургічних ускладнень (H. Sales-Campos et al., 2015; K. Saag et al., 2014; C. Prantera, 2013). Опубліковані результати лікування пацієнтів із ЗЗК, у яких протягом 12 міс постійно використовували кортикостероїди. Стійку ремісію відзначали у 32% пацієнтів із ХК та 49% з НВК, стероїдозалежна форма розвинулась відповідно у 28 та 22% хворих, потреба у хірургічному втручанні виникла у 38 та 28% випадків (W.A. Faubion et al., 2001). Нині системні кортикостероїди рекомендовано використовувати короткими курсами для швидкого досягнення ремісії захворювання, а для її підтримки підбирати інші групи лікарських засобів.

Впровадження біологічної терапії при ЗЗК розпочалося в 1998 р. зі схвалення інфліксимабу (химерного моноклонального антитіла з високою активністю щодо блокування фактора некрозу пухлини) для лікування рефрактерної ХК. Відтоді для досягнення та підтримки ремісії у пацієнтів з НВК та ХК синтезовані нові моноклональні антитіла інгібіторів фактора некрозу пухлини (адаліумаб, голіумаб) та розроблені сучасні класи МІБП, які вже дозволені FDA або перебувають на етапі клінічних досліджень. Новими напрямками терапії при ЗЗК є інгібітори інтегринів і молекул адгезії MAdCAM-1 (впроваджені у практику ведолізумаб), інгібітори IL-12/23 (устекінумаб), інгібітори янус-кінази (тофацитиніб), модулятори рецепторів S1P (на етапі клінічних досліджень), інгібітори фосфатидилестерази-4 PDE4 (досліджуються).

Вагомими недоліками використання інгібіторів фактора некрозу пухлини є часта втрата відповіді на лікування внаслідок вироблення організмом антиантитіл, тобто власних антитіл проти моноклональних препаратів. Первинна відсутність відповіді на ці препарати в клінічних дослідженнях зафіксована у 30% хворих, 20% пацієнтів втрачає відповідь на лікування протягом 1-го року, ще 13% — щороку надалі, що зумовлювало необхідність їх переведення на інші препарати (H. Yanai et al., 2011). Своєчасна ідентифікація осіб з можливою відсутністю клінічної відповіді на інгібітори фактора некрозу пухлини допомагає визначити необхідність супутньої імуносупресії, вибору оптимальної дози, моніторингу за дією лікарського засобу.

На сьогодні існують методи прогнозування ефективності цих препаратів. За відсутності терапевтичного ефекту від інгібіторів фактора некрозу пухлини можна призначати біологічні агенти іншого класу. У таких випадках при ревматоїдному артриті добре «працюють» інші моноклональні антитіла: до IL-1 — анакінра, до IL-6 — тоцилізумаб, до IL-17 — іксекізумаб, секукінумаб, антилімфоцитарні моноклональні антитіла до Т-клітин (CTLA4) — абацепт та В-клітин (anti-CD20Ab) — ритуксимаб; при ХК, НВК альтернативним варіантом є високоефективні антиінтегринові моноклональні антитіла — ведолізумаб.

Враховуючи великий вибір МІБП для лікування пацієнтів із ЗЗК, постало питання: яким препаратам надавати перевагу? Традиційно вважали, що стартувати завжди



І.Я. Господарський

потрібно з інгібіторів фактора некрозу пухлини і тільки за їх неефективності переходити на інші препарати.

Тепер є диференційований підхід з урахуванням того, що аутоімунні захворювання завжди характеризуються певною системністю ураження. Для вибору ефективного моноклонального антитіла необхідно зіставити наявність і вираженість позакишкових проявів (спондиліту, вираженого суглобового синдрому) з активністю процесу в кишечнику (визначення рівня кальпротектину), що потребує тісної співпраці гастроентеролога, ревматолога та клінічного імунолога.

При високій активності позакишкових проявів і низькій активності запалення в травному тракті перевагу надають таким лікарським засобам: інгібіторам фактора некрозу пухлини (інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб), інгібіторам янус-кінази (тофацитиніб), метотрексату/сульфасалазину, а також призначають короткі індукційні курси системних кортикостероїдів.

При домінуванні симптомів ураження кишечника при НВК необхідно починати з уведення месалазину, інгібіторів янус-кінази (тофацитиніб), топічних кортикостероїдів (будесонід) або антиінтегринових моноклональних антитіл (ведолізумаб — Ентивіо®). Метааналіз даних показав вищу частоту клінічної ремісії та загоєння слизової оболонки при лікуванні пацієнтів з НВК ведолізумабом порівняно з інгібіторами фактора некрозу пухлини (D. Faleck et al., 2018). Нещодавно опубліковані результати першого прямого порівняння використання МІБП у пацієнтів з виразковим колітом (S. Schreiber et al., 2019) також доводять більшу ефективність ведолізумабу порівняно з адаліумабом.

В Україні зареєстрований оригінальний селективний кишковий імуносупресивний біологічний препарат для внутрішньовенного застосування з діючою речовиною ведолізумаб під торговою маркою Ентивіо® (Entyvio) від біофармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Лікарський засіб є гуманізованим моноклональним антитілом, яке специфічно зв'язується з трансмембранним рецептором інтегринів- $\alpha 4 \beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах пам'яті класу Т-хелперів. Зв'язуючись з інтегрином- $\alpha 4 \beta 7$ лейкоцитів, ведолізумаб блокує його активацію та адгезію до ліганда слизової оболонки кишечника MAdCAM-1, що перешкоджає міграції Т-лімфоцитів у тканини шлунково-кишкового тракту (L. Peyrin-Biroulet et al., 2008). Тому Ентивіо® ще називають інгібітором міграції лімфоцитів. Це призводить до зменшення кількості імунних клітин, необхідних для розвитку запалення, характерного для НВК та ХК. Селективність дії Ентивіо® (лише в кишечнику) дозволяє досягти сприятливого профілю безпеки, меншої частоти побічних ефектів, пов'язаних з імуносупресією.

Згідно з даними систематичних оглядів і метааналізів популяційних досліджень, використання біологічної терапії у пацієнтів із ЗЗК дозволило достовірно знизити частоту оперативних втручань (A.D. Frolkis et al., 2013). Є переконливі дані, що застосування моноклональних антитіл на ранніх стадіях хвороби може бути високоефективним і сприяти настанню клінічної ремісії в певній кількості пацієнтів.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**

UA/EYV/1219/0038

ГЕПАВАЛ®

L-глутатіон

**АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ
І ПОТУЖНА
ДЕТОКСИКАЦІЙНА ДІЯ**

NEW



ГЕПАВАЛ® капсули. Склад: 1 капсула містить основна речовина: L-глутатіон редукований – 250 мг. **Рекомендації щодо застосування:** • при порушеннях функції печінки різного походження внаслідок накопичення вільних радикалів і перекисних сполук, проявів токсичної дії і неконтрольованого вживання лікарських засобів, отруєннях токсичними елементами, пестицидами, алкоголем, фотохімічними продуктами смогу; • при підвищених фізичних навантаженнях, зниженні функціональної активності антиоксидантної системи внаслідок старіння організму; • в зимово-весняний період при збідненні раціону харчування антиоксидантами (токоферолами, біофлавоноїдами, убіхіноном), а також при надмірному споживанні жирів і вуглеводів з одночасним зменшенням їх витрат; • внаслідок дії несприятливих фізичних факторів (радіаційне, електромагнітне та ультрафіолетове випромінювання). **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим незалежно від прийому їжі профілактично по 1-2 капсули. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Висновок № 05.03.02-04. **Виробник:** ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. Не є лікарським засобом.

ГЕПАВАЛ® флакони для ін'єкцій. Склад: 1 флакон містить глутатіону натрію 643 мг, що еквівалентно 600 мг глутатіону. **Лікарська форма:** порошок для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** антидоти. Код АТХ V03A B32. **Показання:** профілактика невропатії, індукованої хіміотерапією цисплатиною або іншими подібними речовинами. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози:** при найтяжчому ступені ураження: 600–1200 мг (1–2 флакони) на добу шляхом внутрішньом'язового або повільного внутрішньовенного введення. При середньому ступені ураження: застосовують половину зазначеної вище дози. **Побічні реакції:** у рідкісних випадках можливий розвиток нудоти, блювання, головного болю, а також висипань на шкірі. Дані реакції зазвичай зникають після припинення терапії. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/15587/01/01 **Виробник:** ЛАБОРАТОРІО ІТАЛЬЯНО БІОХІМІКО ФАРМАЦЕУТИКО ЛІСАФАРМА С.П.А.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Валартін Фарма», м. Київ, вул. Котельникова, 1, оф.96, тел.(044) 454-72-92. Інформація призначена для медичних установ і лікарів для розміщення в спеціалізованих виданнях, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Роль глутатіону в антиоксидантному захисті печінки

Печінка – це орган, на який найбільше впливає сучасний спосіб життя людини. Неправильне харчування, надмірне вживання шкідливої їжі з підвищеним вмістом трансжирів, консервантів, алкоголю, тютюнопаління, порушення режиму роботи та відпочинку, дефіцит або повна відсутність фізичного навантаження, значне погіршення екологічної ситуації, стрес, надмірне та/або нерациональне застосування медикаментів – усі ці фактори негативно впливають на роботу печінки. Безперервне токсичне навантаження на печінку призводить до порушення її функцій, що викликає незворотні морфологічні зміни. Крім того, результати нещодавніх досліджень підтверджують складний патогенетичний зв'язок метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), від якої страждає близько 1/4 населення світу. Крім того, високий ризик розвитку патології печінки мають люди з обтяженим сімейним анамнезом. Тому у сучасних умовах проблема ефективної протекції печінки є надзвичайно актуальною, що зумовлює високий інтерес науковців до лікарських речовин гепатотропної дії.

Оксидативний стрес при ураженнях печінки

Негативний вплив ксенобіотиків та ендогенних токсинів на печінку провокує виникнення оксидативного стресу – універсального процесу пошкодження клітинних мембран та мембран органел. Оксидативний стрес також регулює гомеостаз у різних фізіологічних умовах з метою збереження балансу між процесами регенерації та апоптозу (Н.В. Харченко, 2014). Тому для коректної інтерпретації оксидативного стресу як фізіологічного механізму адаптації чи патологічного стану слід враховувати інтенсивність цього процесу.

Вперше термін «оксидативний стрес» був запропонований Гельмутом Зісом у 1991 р. При хронічних захворюваннях печінки (НАЖХП, алкоголь-індукованому стеатогепатиті, вірусному чи токсичному ураженні печінки) цей процес призводить до накопичення активних форм кисню, які є потужними окисниками та здатні пошкоджувати фосfolіпідні мембрани гепатоцитів, нуклеїнові кислоти, ферменти тощо. Активація каскаду вільнорадикального та перекисного окиснення ліпідів та білків призводить до утворення агресивних продуктів окиснення, виснаження антиоксидантного резерву печінки, порушення її дезінтоксикаційної функції та значного пошкодження тканини печінки з подальшим запуском запальних реакцій, що призводить до морфологічного видозмінення органа.

Таким чином, оксидативний стрес – це зсув співвідношення прооксиданти/антиоксиданти вліво.

Прооксиданти

Супероксидний аніон-радикал (O_2^-) – це одна з активних форм кисню, виділяється при різних умовах: при гіпоксії на тлі фізичного навантаження у дихальному ланцюгу мітохондрій як проміжний продукт при окисненні катехоламінів; у детоксикаційній системі печінки, де O_2^- генерується на цитохромі P₄₅₀; при розкладанні аденілових нуклеотидів у реакції гіпоксантиноксидази; у неферментативних реакціях розкладу пероксидів металами змінної валентності; при метаболізмі арахідонової кислоти тощо (А.П. Бурлака, 2014). Тривала і надмірна генерація O_2^- призводить до порушення окисного метаболізму та запуску каскаду вільнорадикальних реакцій. Слід зазначити, що O_2^- має короткий період напівжиття, тому ця молекула швидко перетворюється на H_2O_2 (S.I. Liochev, 2007). Надалі каскад утворення активних форм кисню супроводжується виділенням найбільш активного ОН-радикала, який і призводить до деградації ДНК, білків, ініціює реакції перекисного окиснення ліпідів. Взаємодія O_2^- та NO призводить до утворення пероксинітриду, який є не менш потужним окисником.

Збільшення кількості O_2^- слід розглядати як предиктор розвитку вільнорадикальних порушень через його властивість активувати синтез інших активних форм кисню.

До прооксидантів, окрім активних форм кисню, також належать метали змінної валентності, субстрати для окиснення, пероксили ліпідів та інші чинники (фізичні, хімічні, вербальні), які можуть індукувати стрес.

Першою мішенню оксидативного стресу є фосfolіпідні мембрани гепатоцитів. Порушення цілості захисної оболонки призводить до підвищення її проникності для вірусів, ксенобіотиків та інших токсинів, видозмінення рецепторного апарату, розладу процесів трансмембранного транспорту. Наслідком проникнення вільних радикалів всередину клітини стає пошкодження ДНК, мітохондрій, що супроводжується зниженням трансмембранного потенціалу та прискоренням вивільнення факторів апоптозу. Масова загибель гепатоцитів сприяє запуску каскаду запальної реакції, що є пусковим фактором фіброгенезу. Слід зазначити, що пошкодження ДНК гепатоцитів вільними радикалами є одним з можливих механізмів канцерогенезу у печінці. Таким чином, оксидативний

стрес є однією зі складових патогенезу таких патоморфологічних станів печінки, як стеатоз, стеатогепатит, фіброз, цироз і навіть гепатоцелюлярна карцинома.

Антиоксиданти

Виділяють ферментативні та неферментативні антиоксиданти. До першої групи антиоксидантів належать ферменти супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, які забезпечують поступове знешкодження активних форм кисню за рахунок двоступеневої реакції. Ці механізми є генетично запрограмованими, проте для їх адекватного перебігу необхідними є неферментативні антиоксиданти: токоферолі, каротиноїди, флавоноїди, антоціани, меланіни, тіоли, аскорбінова кислота тощо.

Глутатіон – молекула з антиоксидантними властивостями

Важливу роль у забезпеченні внутрішньоклітинного гомеостазу відіграє тіол-сульфідний (SH) обмін. В основі тіол-опосередкованого окисно-відновного редокс-контролю лежить здатність тіольних груп змінювати свій редокс-потенціал. Таку властивість має глутатіон.

Глутатіон (L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-глїцин) – це біологічно активний трипептид, який виявляють в усіх клітинах організму, він є головним внутрішньоклітинним антиоксидантом. Складається із залишків γ-глутамінової кислоти, цистеїну та глїцину. Молекула існує у двох формах: відновленій (GSH) та окисненій (GSSG). Завдяки тому, що GSH менше піддається окисненню, ніж цистеїн, трипептид є найбільш підходящою молекулою для підтримки внутрішньоклітинного редокс-потенціалу (балансу між реакціями окиснення та відновлення).

У нормі в людському організмі більша частина глутатіону перебуває у відновленій формі, а частка GSSG не перевищує 1%. Близько 85-90% GSH міститься в цитозолі клітини. Саме співвідношення GSH/GSSG є визначальним фактором для нормального функціонування клітини. Від внутрішньоклітинної концентрації GSH залежить активність глутатіонпероксидази – основного ферменту, який захищає клітину від оксидативного стресу та впливає на швидкість утилізації активних форм кисню. Зниження кількості GSH є індикатором порушення редокс-статусу та зменшує стійкість клітини до оксидативного пошкодження.

Функції GSH:

- GSH є коферментом низки ферментів, необхідних для підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу та детоксикації пероксидів (відбувається за участю глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази);
- регулює редокс-залежний сигналінг клітини та активність транскрипційних факторів;
- виконує протекторну функцію у механізмах апоптозу (високий рівень GSH перешкоджає Fas-індукованому апоптозу і, навпаки, зниження рівня GSH асоційоване з появою сигналів розвитку апоптозу);
- бере участь у підтримці редокс-гомеостазу мітохондріального матриксу, тим самим захищаючи ДНК та білки мітохондрій від пошкоджувальної дії активних форм кисню;
- виступає як агент, за рахунок якого відбувається відновлення окисненого глутаредоксину;
- бере участь у підтримці аскорбат-глутатіонового циклу, пов'язаного з нейтралізацією перекису водню (за рахунок відновлення аскорбінової кислоти за допомогою ферменту дегідроаскорбатредуктази).

GSH є «пасткою» для вільних радикалів, за рахунок чого реалізується антиоксидантний потенціал глутатіону. Антиоксидантні властивості GSH зумовлені його здатністю до хімічної взаємодії з синглетними формами кисню, супероксидом, радикалами гідроксилу чи безпосереднього

руйнування вільних радикалів, а також завдяки стабілізації структури мембран.

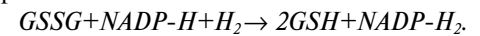
Багато білків у своєму складі містять залишки цистеїну, які при певних умовах можуть піддаватися посттрансляційному окисненню та пошкодженню структури. GSH має здатність до зв'язування цих залишків за рахунок утворення дисульфідних зв'язків (білок-SSG) та дозволяє захистити білок від оксидативного стресу. Цей процес отримав назву S-глутатіонування. У нормальних умовах зв'язок білок-SSG є короткотривалим і зворотним. Зворотність процесів окиснення залишків цистеїну має велике значення у нормальному функціонуванні білків та їх здатності брати участь у каскадах передачі сигналів. Відновлення залишків цистеїну відбувається за допомогою GSH. Накопичення залишків цистеїну у клітині та зниження рівня GSH асоційовані з порушенням функціонування внутрішньоклітинних білків.

Деструктивному впливу оксидативного стресу також перешкоджає фермент глутатіонтрансфераза, який виявляє високу активність у відношенні продуктів перекисного окиснення ДНК та ліпідів. Глутатіонтрансфераза також каталізує реакції зв'язування GSH з різними токсичними речовинами екзогенного та ендогенного походження.

GSH є донором атомів водню у багатьох життєво важливих реакціях:



Зворотна реакція каталізується ферментом глутатіонтрансферазою:



Таким чином, до глутатіонової антиоксидантної системи входять власне GSH, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та NADP-H.

Роль глутатіону й адеметіоніну у захисті печінки

Таким чином, основний захист печінки від оксидативного стресу відбувається за допомогою GSH. Медикаментозна підтримка високого рівня глутатіону є важливим аспектом лікування пацієнтів із захворюваннями печінки різного генезу. Для досягнення цієї мети використовуються як попередники глутатіону (наприклад, адеметіонін), так і засоби, які містять вже готовий глутатіон (Гепавал®).

Адеметіонін, як попередник однієї з трьох амінокислот, що входять до складу глутатіону, бере участь у багатьох біохімічних реакціях організму, у тому числі трансметильованні, у результаті якого утворюється S-аденозилгомоцистеїн, а потім – гомоцистеїн. Подальше перетворення гомоцистеїну відбувається декількома шляхами: відновлення гомоцистеїну до метіоніну за допомогою ферменту метіонінсинтази (при наявності вітаміну B₁₂); утворення цистатіоніну та цистеїну – попередника глутатіону – за допомогою ферментів цистатіонін-β-синтази і піридоксальфосфату. В умовах дефіциту вітамінів чи ферментів порушується перетворення гомоцистеїну, що призводить до накопичення амінокислоти у крові та міжклітинній рідині, а це має негативний вплив на організм людини. Гомоцистеїн здатний індукувати каскад запальних реакцій, має негативний вплив на судинний тонус, ліпідний обмін та функцію коагуляційної системи. Гіпергомоцистеїнемія призводить до зниження синтезу мукополісахаридів, які активують плазмову ліпопротеїніліпазу, внаслідок чого підвищується концентрація ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності і розвивається НАЖХП. Цей аспект обміну адеметіоніну слід враховувати при лікуванні пацієнтів.

До складу засобу Гепавал® входить готовий глутатіон, який не потребує подальшого біохімічного перетворення. Застосування капсул Гепавал® рекомендоване при порушеннях функції печінки різного генезу, що супроводжується накопиченням вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення, при інтенсивних фізичних навантаженнях, порушенні функціональної активності антиоксидантної системи на тлі старіння організму, при недостатньому надходженні природних антиоксидантів з їжею, надмірному вживанні вуглеводів та жирів при зменшенні їхнього використання, негативній дії фізичних факторів. Розчин для ін'єкцій Гепавал® застосовується для профілактики нейропатій, індукованих хіміотерапією цисплатином або іншими подібними речовинами. Також глутатіон призначають в разі реакцій гепатотоксичності, механізмами розвитку яких можуть бути етиловий, медикаментозний чи патогенетично зумовлений гепатотоксикоз, пов'язаний з порушеннями механізмів детоксикації.

Підготувала Ілона Цюпа



О.Ю. Губська, д. мед. н., професор, віце-президент Української спілки целіакії, член Європейського товариства з вивчення целіакії ESsCD, завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Целіакія сьогодні

Від рекомендацій 2019 року до практичних дій лікарів

У 2019 р. відбулися дуже важливі події, пов'язані з розвитком наукових та удосконаленням практичних знань з проблеми діагностики та лікування захворювань, зумовлених підвищеною чутливістю до глютену. Саме цього року побачило світ оновлене керівництво Європейського товариства з вивчення целіакії (ESsCD) та відбувся 18-й міжнародний симпозиум. Основним положенням цього документа і проблемам, які порушувалися на симпозиумі, насамперед гострим питанням діагностики та лікування целіакії, й присвячена ця публікація.

Загальні поняття

Несприйняття їжі, яка містить глютен (основний білок злакових), пов'язане з формуванням цілої низки клінічних розладів, об'єднаних назвою «глютенозалежні захворювання». Ця група мультифакторних розладів поступово набула епідеміологічно важливого значення та стала відображенням складних епідеміологічних процесів, спільних для різних країн та регіонів світу.

Основними захворюваннями, пов'язаними з порушеннями нормальної біотрансформації та взаємодії глютену з органами та системами людини, є целіакія (аутоімунне захворювання), несприйняття глютену без целіакії (НГБЦ) та алергія на злакові, зокрема пшеницю. З огляду на аутоімунну складову формування патологічної відповіді, окрім целіакії, ця група захворювань включає також герпетиформний дерматит (дерматит Дюрінга) та глютену атаксію.

Головним чинником розвитку целіакії та пов'язаних з нею захворювань є глютен. Це збірна назва водонерозчинної білкової складової злакових культур (пшеничного борошна), яка залишається в борошні після виділення водою крохмалю, альбумінів та інших водорозчинних білків. Глютеніподібні білки містяться у пшениці, житі та ячмені, які широко використовуються у харчовій промисловості з метою поліпшення властивостей випічки, а саме отримання бажаної еластичності, пухкості та структури.

Целіакія — це хронічне поліорганне аутоімунне захворювання, яке уражає генетично схвалюваних осіб (носіїв генів *HLA-DQ2* та/або *-DQ8*) лише на тлі споживання глютенісних продуктів і характеризується ушкодженням слизової оболонки тонкої кишки. Відповідно до певних клінічних, імунологічних і гістопатологічних характеристик целіакію сьогодні запропоновано класифікувати на серонегативну, рефрактерну та сповільнену відповіді.

Герпетиформний дерматит є наскірною маніфестацією целіакії та одним з її позакишкових проявів. Патологія характеризується герпетиформними скупченнями уртикарних папул і везикул на поверхні шкіри та відкладенням імуноглобуліну (Ig) А у сосочковому шарі шкіри.

Глютеніс атаксія — це патологічний стан, який пов'язаний з целіакією та проявляється ідіопатичною спорадичною

атаксією в поєднанні з позитивними результатами серологічних тестів на целіакію, з наявністю сформованої глютеніс ентевропатії або без неї.

Несприйняття глютену без целіакії — це стан, який характеризується подібною до синдрому подразненого кишечника симптоматикою та поліморфними позакишковими клінічними проявами. Він характеризується появою за декілька годин або днів після споживання глютенісних страв несприятливої симптоматики та її швидким зникненням після припинення споживання останніх, а також появою знову після подальших спроб використання таких продуктів.

Головною тактикою ведення хворих із припущенням наявності НГБЦ є виключення целіакії та алергії на пшеницю на тлі споживання глютенісних продуктів.

Окрім глютену, в патогенезі НГБЦ задіяні інгібітори амілази і трипсину та фруктани (ферментовані оліго-, ди-, моносахариди та поліолі, або FODMAPS), які також є складовими пшениці та інших глютенісних та безглютенісних продуктів харчування.

Генетика

Специфічне значення генів системи HLA (*DQ2* та *DQ8*) полягає у презентації глютенісних білків як антигенів. Це пояснює винятково важливу роль локусів головного комплексу гістосумісності як найважливішого генетичного фактора розвитку целіакії. Проте наявність алелів відповідних генів сама по собі є важливим, але не визначальним фактором у розвитку целіакії.

Фактори навколишнього середовища

Для того щоб у генетично схвалюваної особи розвинулася целіакія, необхідне споживання продуктів, що містять глютен. Раніше вивчали різні стратегії відтермінованого введення глютенісних продуктів і вплив тривалості грудного вигодовування немовлят на виникнення целіакії. У численних дослідженнях не підтверджено доцільність уникнення раннього (у віці 4 місяці) або пізнього (від 6 до 12 місяців) введення страв, що містять глютен, у раціон для зниження ризику розвитку целіакії. Втрата толерантності до глютену може виникати у будь-якому віці як наслідок дії інших, окрім глютену, факторів. Шлунково-кишкові інфекції, деякі лікарські препарати та хірургічні втручання можуть ставати тригерами розвитку целіакії.

Тривалість грудного вигодовування та час введення глютенісних продуктів у раціон не пов'язані зі зниженням ризику розвитку целіакії.

Кого слід обстежувати на целіакію?

Нижче подано перелік груп ризику, в яких відповідно до рекомендацій ESsCD необхідно проводити скринінг на целіакію.

Групи ризику, в яких проведення скринінгу на целіакію обґрунтоване високим рівнем доказовості

- Дорослі пацієнти зі скаргами, клінічними проявами, що можуть бути зумовлені характерними для целіакії ураженнями тонкої кишки, або лабораторними показниками, які свідчать про наявність мальабсорбції (високий рівень доказовості, рекомендація високої сили).
- Родичі першої лінії спорідненості хворих на целіакію потребують обстеження навіть за відсутності симптомів целіакії. За можливості необхідне визначення носійства генів *HLA-DQ2/DQ8*. У разі негативних результатів генетичного тестування подальше обстеження не рекомендоване (високий рівень доказовості, умовна рекомендація).
- Пацієнти з нез'ясованим підвищенням активності трансаміназ у сироватці крові (високий рівень доказовості, умовна рекомендація).
- Хворі на цукровий діабет 1 типу (високий рівень доказовості, рекомендація високої сили).



О.Ю. Губська

Як обстежувати пацієнтів?

Роль серологічних методів дослідження у діагностиці целіакії

На сьогодні розроблені різноманітні тести для діагностики целіакії.

Тканинна трансклутаміназа та ендомізіальні антитіла. Виявлення тканинної трансклутамінази (ТТГ2) як антигену-мішені для ендомізіальних антитіл (ЕМА) IgA сьогодні є значним проривом у діагностиці целіакії. При нелікованому захворюванні чутливість та специфічність зазначеного маркера досягає 95%. При цьому визначення ТТГ2 є найчутливішим тестом, тоді як антиендомізіальних антитіл — найбільш специфічним. Саме тому серологічним маркером першого порядку експертами встановлено виявлення ТТГ2. IgA-ЕМА можна використовувати як метод підтвердження, особливо коли титр ТТГ2 є низьким (меншим за 2 норми).

Дезаміновані пептиди гліадину (IgA та IgG) — білки, які володіють потужною здатністю до утворення афінних зв'язків з HLA-DQ2 або DQ8 на антигенпрезентуючих клітинах і стимулюють запальну Т-опосередковану відповідь на слизовій оболонці тонкої кишки у хворих на целіакію. Виявлення антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) є значно більш специфічним маркером, ніж антитіл до нативного глютену.

Дефіцит IgA встановлюють у 2-3% хворих на целіакію. Тому необхідно визначати загальний вміст IgA одночасно з рекомендованими серологічними дослідженнями.

У Медичній лабораторії «ДІЛА» розроблений алгоритм серологічних методів діагностики глютенісних захворювань із тестами другого покоління (EliA), що відповідає світовим та європейським тенденціям діагностики.

Ендоскопія та морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки

Ендоскопія з біопсією слизової оболонки (СО) тонкої кишки (ТК) є окремим діагностичним етапом. Саме виявлення патологічних структурних змін СО, які зазвичай є нерівномірними, різного ступеня тяжкості та локалізуються у різних ділянках дванадцятипалої кишки, дає змогу зробити висновок щодо наявності специфічного для целіакії ураження. Отже, для підтвердження діагнозу целіакії необхідно проводити множинні (принаймні чотири) біопсії дванадцятипалої кишки.

Гістологічне дослідження. На підставі динаміки розвитку уражень та частоти відповідних морфологічних знахідок М. Marsh запропонував чинну й на сьогодні гістологічну класифікацію стадій целіакії. Початкові стадії ураження СО ТК не виключають, але самі собою й не підтверджують діагнозу.

Діагноз целіакії встановлюють на підставі комплексу клінічних, серологічних і гістологічних даних.

Нижче представлені основні вимоги до проведення біопсії СО дванадцятипалої кишки в різних клінічних ситуаціях.

Вимоги до проведення біопсії за наявності серологічної відповіді:

- 1) синдром подразненого кишечника;
- 2) підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомого генезу;
- 3) гастроентерологічні скарги у хворих, що не мають сімейного анамнезу за целіакією або інших аутоімунних захворювань;
- 4) мікроскопічний коліт;
- 5) зоб Хашімото та дифузний токсичний зоб;
- 6) остеопенія/остеопороз;
- 7) нез'ясована атаксія або периферична нейропатія;
- 8) рецидивуючі афтозні виразки;
- 9) безпліддя, пізній менархе, рання менопауза;
- 10) синдром хронічної втоми;

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

Доступна якість, перевірена часом

- Система менеджменту якості (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг: 0 800 600 911, consult@dila.com.ua

• Інноваційні методи, передові технології
• Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter
• Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
• Єдина інформаційна служба: 0 800 606 777, 0 800 752 180

www.dila.ua

Система управління якістю сервісу впровадженою до міжнародних стандартів ISO 9001:2015 та ISO 15189:2013. Атестація проведена на території України за державною акредитацією ДІЛА. Сертифікат № 1017. ДІЛА є членом Європейської асоціації лабораторій (EURL) та Європейського товариства з вивчення целіакії (ESsCD).

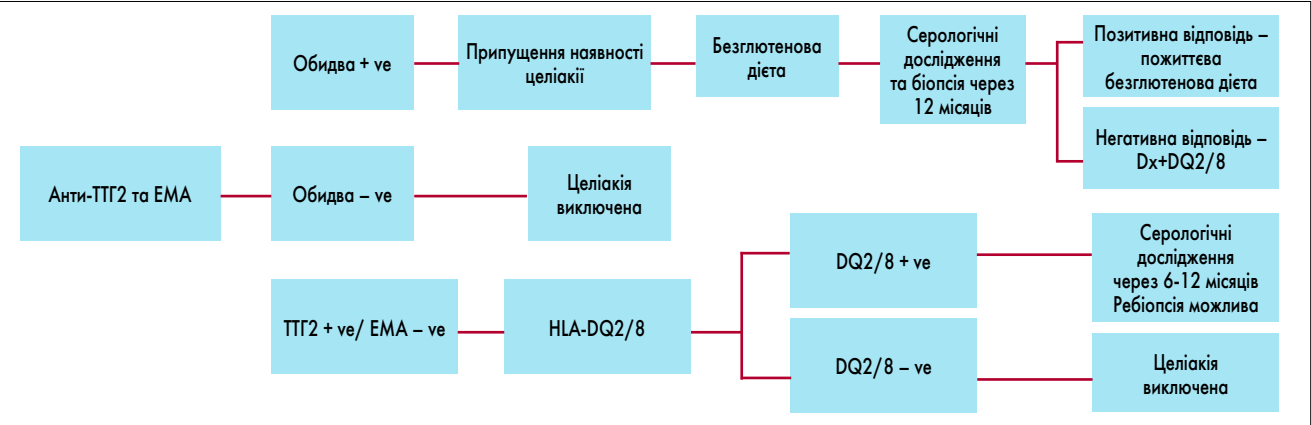


Рис. Алгоритм діагностики целиакії

- 11) гострий або хронічний панкреатит після виключення усіх інших можливих причин;
12) епілесія; головний біль, у тому числі мігрень; перепади настрою та розлади уваги;
13) гіпоспленізм або функціональна аспленія;
14) псоріаз або інші ураження шкіри (не герпетиформний дерматит);
15) синдром Тернера або Дауна;
16) легеневий гемосидероз;
17) IgA-асоційована нефропатія.

Ендоскопію та біопсію дванадцятипалої кишки при негативних результатах серологічних тестів слід проводити за наявності:

- 1) хронічної діареї без домішок крові;
2) діареї з ознаками мальабсорбції, втрати маси тіла;
3) залізодефіцитної анемії нез'ясованої етіології;
4) гастроентерологічних скарг та обтяженого за целиакією сімейного анамнезу;
5) гастроентерологічних скарг у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями або дефіцитом IgA;
6) відставання дітей у розвитку;
7) підтвердженого біопсією шкіри герпетиформного дерматиту;
8) атрофії СО ТК, підтвердженої шляхом відеокапсульної ендоскопії.

Інші методи дослідження, що використовуються в діагностиці целиакії

За результатами метааналізу відеокапсульна ендоскопія (ВКЕ) має високу чутливість (89%) та специфічність (95%) у діагностиці целиакії. Порівняно з традиційною ендоскопією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту ВКЕ має вищу загальну чутливість щодо виявлення

макроскопічних ознак атрофії (92 проти 55%). Проте чутливість ВКЕ є нижчою при частковій атрофії ворсин, а також при неатрофічних, субмікроскопічних стадіях ураження СО (Марш I-II), які, таким чином, можуть залишитися не виявлені без біопсії та морфологічного аналізу. Перевагою ВКЕ є можливість ідентифікації ускладнень целиакії за рахунок повноцінного огляду СО ТК на всій її довжині.

Встановлення діагнозу целиакії

Симптоми, що виникають при глютенумовлених та/або інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту, а також при ураженнях інших органів і систем часто подібні та неспецифічні. Усе це ускладнює діагностику кожного з них.

Погіршення симптоматики та збільшення кількості скарг після повторного (тобто після попереднього виключення) введення до раціону глютенівмісних продуктів не є підтвердженням наявності целиакії або НГБЦ за відсутності інших доказів.

Діагноз целиакії зазвичай підтверджується наявністю позитивних результатів серологічних досліджень (ТТГ2, ДПГ та ЕМА) та верифікованою атрофією ворсин СО ТК.

Саме тому в рекомендаціях ESsCD представлені окремі сценарії дій лікарів, які дозволяють ухвалювати рішення в різних клінічних ситуаціях. Розглянемо окремі діагностичні сценарії, наведені у цьому документі.

1. Титр IgA-ТТГ2 може бути від'ємним у 5-15% хворих на целиакію, що діагностується на підставі результатів гістологічних досліджень, у пацієнтів, які споживають глютенівмісні продукти.

У цьому разі «гістологічна відповідь» на агліадинову діету у хворих, що спочатку мали атрофію ворсин ТК, дозволяє підтвердити наявність целиакії та, зрозуміло, потребує обов'язкового повторного проведення біопсії в динаміці. Визначення генів дозволяє заперечити або схилитися до діагнозу в пацієнтів із серонегативними станами.

2. У разі наявності підвищених титрів ТТГ2 та відсутності типових для целиакії гістологічних змін рекомендується висновок другого морфолога, який має достатній досвід у діагностиці целиакії. Також рекомендується повторне виконання біопсії після глютенівної провокації (тобто після відновлення споживання глютенівмісних продуктів) особам, які не споживали їх на момент первинної діагностики. Генотипування (HLA-DQ2/8) в таких випадках є обов'язковим. Використання додаткових біомаркерів може дозволити приймати додаткові клінічні рішення.

3. Для пацієнтів, які на момент звернення до лікаря вже дотримувалися агліадинові дієти, необхідне проведення серологічного та генетичного досліджень. Якщо результати серологічних тестів позитивні, наступним кроком в обстеженні є проведення біопсії. У таких випадках слід також розглядати проведення глютенівної провокації хворим, які є носіями генів *HLA-DQ2/DQ8*.

Таким чином, при діагностиці целиакії лікарі можуть зіткнутися з різними комбінаціями клінічних, лабораторних і гістологічних ознак, взаємозв'язок між якими буде підтверджувати або виключати наявність цієї патології.

Новий алгоритм діагностики целиакії з урахуванням результатів клініко-лабораторних досліджень у пацієнтів з мінімальними морфологічними змінами СО ТК поданий на рисунку.

Лікування

У лікуванні целиакії єдиним методом з доведеною ефективністю залишається сувора пожиттєва агліадинова дієта. Пацієнтам, що проходять первинну діагностику целиакії, необхідно проводити додаткові обстеження для виключення дефіцитних станів, зумовлених мальабсорбцією мікронутрієнтів (заліза, фолієвої кислоти, вітамінів D, B₁₂). Під час дотримання агліадинові дієти хворим необхідно рекомендувати продукти з підвищеним вмістом харчових волокон.

Таким чином, діагностика целиакії залишається складним і трудомістким завданням. Актуальною залишається необхідність підвищення обізнаності медичної спільноти та населення щодо існування захворювань, пов'язаних із несприйняттям злакових, і ситуацій, які потребують виконання специфічного обстеження.

Список літератури знаходиться в редакції.



Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Прізвище, ім'я, по батькові.....
.....
Спеціальність, місце роботи.....
.....
Індекс.....
місто.....
село.....
район..... область.....
вулиця..... будинок.....
корпус..... квартира.....
Телефон: дом.....
роб.....
моб.....
E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (ті пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер

«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....
.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

.....
.....

На яку тему?

.....
.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....
.....

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



*Только Креон® содержит
в своем составе
уникальные* минимикросферы™
с панкреатическими ферментами,
адекватные дозы которых позволяют
снизить риск рецидивов хронического
панкреатита²*

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны бессрочно.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТХ: A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у взрослых и детей, вызванная различными заболеваниями, в том числе указанными ниже, но не ограниченными этим перечнем: муковисцидоз, хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Особенности применения. У больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. При необходимости беременные или кормящие грудью, могут принимать Креон® в дозах, достаточных для обеспечения адекватного статуса питания.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целой (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (pH<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (pH<5,5) Це може бути яблучне пюре или йогурт, или фруктовый сок с pH<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок. Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной её потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грам потребленного жира.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25000 до 80000 ед. ЕФ липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*. *Расстройство желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. О диарее и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были сыпь, с неизвестной частотой — зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаимодействия не проводилось.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 22.02.2019 г.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data – IMS Health Analytics Link MAT09 2018. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. – 2008. – Т. 9, № 7. – С. 513-523. 3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74–82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000.

* Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.06.2019.

UACRE190222

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81



Мальнотриція у пацієнтів з патологією підшлункової залози та кишечника: діагностика та принципи корекції

Під час ведення пацієнтів з будь-яким захворюванням велике значення має їх нутритивний статус. Адекватне надходження всіх необхідних поживних речовин до організму сприяє більш швидкому одужанню пацієнта. В іншому випадку дефіцит макро- та мікронутрієнтів призводить до погіршення перебігу патології, розвитку ряду ускладнень, негативних віддалених наслідків. У цьому аспекті оцінка нутритивного статусу та корекція розладів харчування є невід’ємною складовою комплексного підходу в лікуванні пацієнтів.



У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», яка відбулася 21-22 листопада у м. Київ, доповідь про ведення пацієнтів з мальнотрицією, яка виникла внаслідок патології підшлункової залози та кишечника (за матеріалами засідання Європейського панкреатичного клубу, м. Берген, Норвегія, 2019) представив президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук, доцент Олег Віталійович Швець.

— У більшості пацієнтів з патологією підшлункової залози та кишечника виявляють порушення процесів травлення, зокрема мальнотрицію.

Мальнотриція — це стан, який є наслідком порушення надходження або засвоєння харчових речовин, що призводить до зменшення частки безжирової тканини та клітин, порушення фізичних та когнітивних функцій, а також погіршення перебігу захворювання (L. Sobotka et al., 2012). Крім захворювань, виникнення мальнотриції провокують похилий вік (ризик виникнення вищий на 40%) та голод.

Головною ознакою мальнотриції є зменшення маси тіла (у тому числі м’язової), поглиблення надключичних ямок, потоншення жирової складки. Швидкість розвитку патології може бути досить різною. При тривалому голодуванні в усіх пацієнтів симптоми мальнотриції виникають протягом двох тижнів, на тлі катаболічних процесів вони можуть з’явитися вже через кілька годин.

Високий ризик розвитку мальнотриції мають пацієнти з ожирінням, хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічними дифузними захворюваннями печінки, діабетом, кахексією на тлі серцевої недостатності, синдромом короткої кишки, онкологічним захворюванням, пацієнти з тяжкими опіками, у критичному стані та після оперативних втручань. У гастроентерологічній практиці прояви мальнотриції найчастіше зустрічаються у пацієнтів з гострим та хронічним панкреатитом, запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК).

Порушення харчового статусу є дуже поширеним явищем. За різними даними, на момент госпіталізації ознаки мальнотриції мають 30-55% пацієнтів. Під час лікування у стаціонарі у третини пацієнтів з мальнотрицією спостерігається погіршення харчового статусу, у 38% пацієнтів з початково нормальним трофологічним статусом відмічають погіршення харчування. Багато пацієнтів продовжують втрачати масу тіла після виписки зі стаціонару. Вони мають значно вищий ризик розвитку ускладнень захворювань, а також більшу ймовірність повторної госпіталізації. Недіагностована мальнотриція тягне за собою багато негативних наслідків, такі як порушення імунної відповіді, повільне загоєння ран, підвищений ризик розвитку септичного стану, зменшення маси м’язової тканини, підвищений ризик смерті, збільшення термінів перебування в стаціонарі та витрат на лікування.

Важливе значення у засвоєнні харчових речовин (макро- та мікронутрієнтів) мають підшлункова залоза та кишечник.

У 2017 р. опубліковані засновані на доказах рекомендації Об’єднаної європейської організації гастроентерології (United European Gastroenterology, UEG) з діагностики та лікування хронічного панкреатиту (Harmonizing diagnosis and treatment of chronic pancreatitis across Europe — HaPanEu). До робочої групи експертів також увійшли українські вчені (Н.Б. Губеріц, О.В. Швець). У документі зазначено, що нормальне функціонування підшлункової залози необхідне для підтримки фізіології травлення та обміну речовин. Дисфункція підшлункової залози може виникнути як при ураженнях самого органу, так і при захворюваннях інших органів та систем організму.

Виділяють первинну та вторинну зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ). Первинна виникає внаслідок порушення структури та функції залози (фіброз та деструкція органу, порушення іннервації) при гострому та хронічному панкреатиті, раку підшлункової залози, муковісцидозі, після панкреатоектомії, панкреатогастродуоденектомії. При вторинній формі ферменти синтезуються в нормальній кількості, проте їхня активність є недостатньою. Така ситуація може

виникнути при анатомічних змінах травного каналу та порушенні регуляції/активації ферментів внаслідок деяких захворювань (целиакія, ЗЗК та ін.).

Первинна ЗНПЗ супроводжується своєрідним порочним колом. Дисфункція органу, яка супроводжується мальдигестією, мальабсорбцією та мальнотрицією, призводить до зменшення надходження амінокислот до організму. Як наслідок, знижується синтез ферментів та соляної кислоти, виникає синдром надлишкового бактеріального росту, розвивається вторинна ЗНПЗ. Схожий сценарій характерний і для ЗЗК, у патогенезі яких є мальнотриція.

Таким чином, мальнотриція — це загальний наслідок як патології підшлункової залози, так і ЗЗК. У першому випадку порушується продукція ферментів, а в другому — активація ферментів, прискорюється їх транзит травним каналом.

Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) пропонує універсальний скринінг мальнотриції (Malnutrition Universal Screening Tool — MUST), який враховує індекс маси тіла, рівень ненавмисної втрати маси тіла протягом останніх 3-6 міс, активність гострого захворювання. За отриманою сумою балів пацієнтів розподіляють на 3 групи: низького (рутинне ведення), середнього (спостереження) та високого (невідкладне лікування) ризику розвитку мальнотриції. Цей алгоритм дозволяє виявити ознаки мальнотриції на ранніх етапах та своєчасно запобігти її розвитку.

Клініко-лабораторні маркери мальнотриції/мальабсорбції наведені у таблиці.

За рівнем таких біохімічних маркерів, як альбумін, трансферин, преальбумін, ретинолзв’язуючий протеїн, тромбозити, оцінюють ступінь мальнотриції (легкий, середньотяжкий та тяжкий). Це дозволяє індивідуалізувати підхід до кожного пацієнта та підібрати найбільш ефективний метод корекції.

Усунення мальнотриції є важливим компонентом терапії пацієнтів з захворюваннями підшлункової залози та кишечника, адже некомпенсована ЗНПЗ асоційована з підвищеним ризиком смерті (D. la Iglesia-Garcia et al., 2017).

Сучасний алгоритм ведення пацієнтів з мальнотрицією (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2014) передбачає:

- призначення повноцінної, адекватної за калорійністю дієти;
- уникнення рестриктивних дієт, у тому числі раціонів з обмеженням жирів;
- включення в раціон фортифікованих продуктів (вітамін D, кальцій, залізо);
- індивідуальна корекція текстури страв та вмісту харчових волокон;
- пероральна саплементация харчових волокон;
- за потреби — парентеральне/ентеральне харчування;
- при ЗНПЗ — обов’язкове призначення замісної ферментативної терапії.

Зручним маркером для диференційної діагностики панкреатичної та непанкреатичної мальнотриції є визначення рівня фекальної еластази (ФЕ-1). Пацієнтам

з низьким рівнем ФЕ-1 доцільним є призначення замісної ферментної терапії. Проте нормальний рівень ФЕ-1 не завжди свідчить про відсутність ЗНПЗ у пацієнта, оскільки чутливість методу при патології легкого ступеню є невисокою.

За наявності клінічних проявів ураження підшлункової залози без ознак мальдигестії доцільним є проведення дихального ¹³С-тригліцеридного тесту. При отриманні показника ¹³СО₂ до 26,8% пацієнту призначають замісну ферментну терапію, при ¹³СО₂ >26,8% здійснюється контроль за іншими симптомами захворювання підшлункової залози.

Метою замісної ферментної терапії при мальдигестії та мальнотриції є нормалізація (при можливості) або забезпечення достатньої абсорбції нутрієнтів для відновлення маси тіла або принаймні її стабілізації, усунення стеатореї та асоційованих з нею симптомів. У випадку вторинної ЗНПЗ необхідно усунути причину недостатньої активності ферментів.

При ЗНПЗ є потреба у постачанні щонайменше 40 000-50 000 Од ліпази на один прийом їжі. Ферментні засоби застосовуються на початку прийому їжі, кількість ферментів повинна відповідати об’єму спожитої їжі.

Дозування та тривалість замісної ферментної терапії залежить від форми ЗНПЗ. При первинній ЗНПЗ пацієнту призначається пожиттєва замісна ферментна терапія з можливим поступовим підвищенням дози ферментів. При вторинній формі патології у процесі замісної ферментної терапії можливе поступове зниження дози ферментів з наступною їх відміною (у випадку усунення причини, наприклад, при досягненні ремісії ЗЗК).

Відповідно до рекомендацій HaPanEu, найбільш оптимальними ферментними препаратами для терапії ЗНПЗ є мікросфери або мінімікросфери діаметром <2 мм у кишково-розчинній оболонці. Доведено, що мінімікросфери діаметром 0,8-1,2 мм евакуюються зі шлунку разом із хімузом та мають вищу терапевтичну ефективність порівняно з мікросферами до 1,8-2,0 мм (J.M. Lohr et al., 2017). При порівнянні ферментних препаратів лише лікарський засіб Креон® у мінімікросферах мав фізіологічно обґрунтований розмір мікрочастинок, які забезпечують безперешкодне проходження ферментного препарату до дванадцятипалої кишки одночасно з хімузом (J.M. Lohr et al., 2009).

Унікальна лікарська форма препарату Креон® (сотні мінімікросфер панкреатину в кожній гастрорезистентній капсулі) забезпечує оптимальне перемішування ферментів з хімузом, потрапляння засобу до кишечника разом з їжею та швидке і повне вивільнення ферментів при pH≥6. Такі фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики препарату Креон® дозволяють максимально наблизити травлення до фізіологічного.

Таким чином, мальнотриція — це важлива клінічна проблема, яка погіршує перебіг захворювань різних органів та систем, у тому числі кишечника та підшлункової залози. Забезпечення адекватної абсорбції нутрієнтів завдяки достатній замісній ферментній терапії є важливим компонентом ефективного лікування пацієнтів з різними розладами харчування.

Підготувала Ілона Цюпа



XI Український гастроентерологічний тиждень: реалії, завдання та перспективи

Разом із зростанням рівня життя поступово змінюється культура харчування. Сучасний темп життя дуже швидкий, тому багато людей надають перевагу продуктам, на приготування яких не потрібно витрачати багато часу та зусиль. Звісно, це не найкращим чином впливає на органи травлення. Тому кількість захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) невпинно зростає, і так само швидко змінюються методики їх лікування. Дізнаватися всю актуальну інформацію у галузі гастроентерології лікарям допомагає ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (УГА), яка спільно з ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» організували науково-практичну конференцію «XI Український гастроентерологічний тиждень». Захід відбувся 3-4 жовтня в м. Одеса. На конференції були представлені звіти по роботі УГА, зміни в програмі самоосвіти лікарів, що мають відбутися в рамках реформи медичної освіти, а також новини щодо лікування та діагностики гастроентерологічних захворювань.



Конференцію розпочав президент УГА, заслужений діяч науки і техніки України, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник, прочитавши свою доповідь «Інформація про роботу Української гастроентерологічної асоціації за 2018-2019 роки».

– Всього УГА нараховує 870 членів, для яких у грудні 2018 року було створено електронний реєстр. Також проводилося оновлення протоколів та адаптація їх до реалій української медицини. Протягом поточного року були проведені масштабні наукові заходи: науково-практична конференція «Від нових концепцій у гастроентерології до конкретного пацієнта», присвячена 75-річчю з дня народження доктора медичних наук, професора І.І. Дегтярьової; науково-практична конференція «Запальні та функціональні захворювання кишечника»; XXI Національна школа гастроентерологів та гепатологів України; Всесвітній день здорового травлення, а також X Український гастроентерологічний тиждень. УГА брала участь у громадських обговореннях проекту наказу «Деякі питання безперервного розвитку лікарів», активно співпрацювала з Європейською асоціацією гастроентерологів (UEG). Члени УГА прийняли участь у низці міжнародних заходів, зокрема у Всесвітньому конгресі гастроентерологів (21-24 вересня, м. Стамбул, Турція), у Міжнародному дні неалкогольного стеатогепатиту (12 червня), у Всесвітньому дні запальних захворювань кишечника (19 травня). Також було оголошено першочергові завдання, які ставить перед собою УГА, та анонсовано VIII з'їзд асоціації, що

відбудеться 24-25 вересня наступного року у м. Дніпро. До участі в заході запрошуються гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі, хірурги, педіатри та лікарі інших спеціальностей.



У медичній системі загалом та в галузі медичної освіти зокрема зараз відбуваються активні метаморфози та реформація. Так, з 2020 року має набутти чинності новий наказ МОЗ України «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів». У своїй доповіді «Сучасні вимоги до атестації лікарів-гастроентерологів» завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко широко розкрила тему нових правил проходження циклів післядипломного навчання та вимог до самоосвіти лікарів.



Науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», кандидат медичних наук Яна Василівна Нікіфорова виступила з інформацією про роботу ради молодих вчених (Young Talent Group – YTG) УГА.

– Метою YTG є всебічне сприяння розвитку медицини, підвищення рівня

обізнаності молодих науковців і клініцистів та підтримка їхніх наукових і професійних інтересів. Завдання YTG – поширення міжнародних зв'язків; встановлення контактів з науковими товариствами інших країн для обміну досвідом та спільної праці; ознайомлення молодих вчених та спеціалістів із досягненнями гастроентерології в Україні та світі; участь у міжнародних конференціях; своєчасне інформування молодих спеціалістів про можливість отримання грантів, участі в конкурсах, освітніх програмах та курсах; інформування української та міжнародної громадськості про свою діяльність. 3 травня



у Відні (Австрія) відбулася перша зустріч представників YTG із 27 країн світу, де були розглянуті подальші перспективи розвитку гастроентерології. Також ми активно моніторимо європейські гранти та навчальні заходи. Зокрема, молоді українські науковці з УГА мали змогу взяти участь у майже 20 міжнародних конференціях, навчальних програмах та конкурсах на отримання грантів. Можливості та перспективи молодих вчених УГА наступні: отримання грантів на навчання за кордоном, участь у всеукраїнських та міжнародних конкурсах наукових робіт, участь у міжнародних конференціях з доповідями, навчання та підвищення кваліфікації, отримання порад молодими вченими.

Також протягом першого пленарного засідання професор Ігор Миколайович Скрипник оголосив результати конкурсу молодих вчених. А директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов оголосив результати отримання

національного гранта за 2018 р. на дослідження мікробіоти, а також умови участі в конкурсі на отримання гранта на 2020 р.

Кожне захворювання має чітко визначені стандарти лікування. У світі вже розроблені рекомендації як для окремих нозологічних одиниць, так і для певних симптомів. На жаль, в Україні процес стандартизації надання медичної допомоги населенню не завершений. Багато наявних протоколів та наказів МОЗ щодо лікування є застарілими і потребують оновлення. УГА бере активну участь у розробці нових рекомендацій, адаптованих до української медичної системи.

3 доповіддю «Інформація щодо підготовки надання протоколів медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту» виступила президент українського клубу панкреатологів, доктор медичних наук, професор Наталія Борисівна Губергріц (Донецький національний медичний університет, м. Лиман).



– У серпні цього року UEG опублікувала узагальнений протокол з діагностики та лікування хронічного панкреатиту. В його розробці, окрім членів UEG, брали участь лікарі та вчені Каролінського інституту (Швеція), Шведської гастроентерологічної асоціації, Німецького товариства гастроентерологів та Європейського клубу панкреатологів. Над протоколом працювали представники товариств гастроентерологів, UEG та асоціації абдомінальної радіології з багатьох країн Європи. Загалом було складено 101 рекомендацію, які охопили 12 тем, пов'язаних з клінічним веденням хронічного панкреатиту, а саме: етіологія, інструментальна діагностика за допомогою методів візуалізації, діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, хірургічне та медикаментозне лікування, ендоскопічна терапія, лікування псевдокіст, зменшення болю при панкреатиті, харчування та мальнутриція, цукровий діабет, природний перебіг захворювання та якість життя пацієнтів з цією патологією. На основі системи оцінки під час розробки рекомендацій 70 з них були класифіковані як сильні, а голосування показало високу погодженість з 99 рекомендаціями.

Ці рекомендації є надзвичайно корисними та зручними у використанні й стануть у нагоді гастроентерологам, терапевтам, хірургам, ендоскопістам. Адже



уніфікація надання медичної допомоги, яка базується на доказовій медицині, допомагає ефективніше лікувати пацієнтів.



Головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач

представив доповідь «Клінічні рекомендації УГА по веденню синдрому подразненого кишечника».

— Синдром подразненого кишечника (СПК) є розповсюдженою патологією, яка зустрічається в усіх країнах світу. Його поширеність у загальній популяції становить 11%, хоча спостерігається виражена варіабельність між країнами та регіонами. У жінок СПК зустрічається приблизно в 2 рази частіше, ніж у чоловіків. У половини пацієнтів маніфестації відбуваються до 35 років.

Постінфекційний СПК розвивається у 8-31% пацієнтів, які перенесли гострий інфекційний гастроентерит, що приблизно в 7 разів частіше, ніж у людей, у яких не було кишкових інфекцій. У пацієнтів, які перенесли важкий гастроентерит, спричинений бактеріями, найпростішими або паразитами, та яких лікували антибіотиками, а також у жінок з психопатологією (депресія, неспокій, соматичні розлади, неврози) ризик розвитку цієї патології значно вищий.

Патогенез СПК є мультифакторіальним, однак ключову роль відіграє порушення взаємозв'язку «кишечник — головний мозок». Обов'язковим елементом цього зв'язку є кишкова мікробіота (КМ), кількісні та якісні порушення якої, зокрема синдром надмірного бактеріального росту, мають прямий вплив на патогенез СПК. Активна імунна система, викликана кишковим дисбіозом, особливостями харчування, стресом та ендогенними факторами, призводить до посилення проникності кишкового бар'єру, індукуючи моторно-сенсорну дисфункцію ШКТ. Дизмоторні порушення та вісцеральна гіперчутливість є типовими, але неспецифічними особливостями СПК. Психосоціальні фактори і супутні психопатологічні розлади мають значний вплив на перебіг захворювання, вираженість симптомів і результати лікування. Різноманітні дієтичні фактори, зокрема споживання оліго-, ді- та моносахаридів і поліолів (FODMAPs), які погано абсорбуються і легко ферментуються, також значно впливають на симптоматику та тяжкість її проявів у пацієнтів.

За відсутності надійних тестів діагностики СПК базується на клінічних симптомах, відомих як IV Римські

критерії (2016). До них належить рецидивуючий абдомінальний біль не рідше 1 разу на тиждень протягом останніх 3 місяців, асоційований з двома чи більше критеріями — пов'язаний з дефекацією, зі зміною частоти випорожнень чи зі зміною їх консистенції. Слід пам'ятати про фактори ризику органічної патології і тривожні симптоми при СПК: вік старше 50 років; сімейний анамнез, в якому присутній колоректальний рак, целиакія, запальні захворювання кишечника; нещодавнє лікування антибіотиками; перебування в районах, ендемічних за інфекційними чи паразитарними хворобами; коротка тривалість симптоматики; наявність нічних симптомів; втрата маси тіла; лихоманка; кровотеча із ШКТ або наявність крові у калі; новоутворення в черевній порожнині; асцит; анемія; лейкоцитоз. Діагностична колоноскопія при СПК призначається лише в певних випадках, у першу чергу за наявності цих тривожних симптомів.

Поділ СПК на субтипи базується на консистентності випорожнень (згідно з Бристольською шкалою). Таким чином, виділяють 4 основні субтипи: СПК із запором, з діареєю, змішаний і той, що не класифікується.

Що стосується ведення пацієнтів з СПК, то воно включає фармакологічні і нефармакологічні аспекти. До нефармакологічних належать: фізичні вправи та психотерапія, дієта з великим вмістом харчових волокон. Медикаменти, що підходять для всіх субтипів СПК: препарати



на основі м'якої перцевої, спазмолітики, а також трициклічні антидепресанти та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, пробіотичні штами або їх комбінації, які показали свою ефективність при цій патології в клінічних дослідженнях. При СПК без запору також використовують рифаксимін, при змішаному субтипі — макроколи (препарати поліетиленгліколю), при діареї — лоперамід. Останнім часом як новий метод у терапії СПК досліджується трансплантація фекальної мікробіоти. Проте на сьогодні немає достатньої кількості клінічних даних щодо його ефективності.



Професор Ігор Миколайович Скрипник виступив із доповіддю «СПК-контроль. Оцінка факторів ризику, профілю пацієнтів і сучасних підходів до лікування синдрому подразненого кишечника в Україні».

— СПК-контроль — це дослідження, яке проводилося в 164 центрах в Україні. Метою його було подальше вивчення епідеміології, етіології та патогенезу СПК, взаємозв'язку розвитку захворювання з факторами ризику, отримання більшої кількості інформації щодо лікування, яке застосовується в Україні. До основних оціночних критеріїв належали: оцінка взаємозв'язку СПК із факторами ризику та супутніми захворюваннями; якість життя пацієнтів;

(29,4%). СПК з діареєю зустрічається у 37% хворих, із запором — 25%, зі змішаним субтипом — 19%, некласифікований СПК — 19%. Встановлено значне переважання тривожних розладів у пацієнтів з діареєю та депресії у пацієнтів із запором. Лікарі призначають при СПК пробіотики з метою зменшення симптомів (81,2%), забезпечення комплексної терапії (64,2%), відновлення мікрофлори (59,2%). На фоні лікування *Bifidobacterium infantis* 35624 протягом 8 тижнів найбільш виражена позитивна динаміка редукції симптомів встановлена у пацієнтів з діареєю, особливо за критеріями інтенсивності болю та кількості днів, протягом яких були скарги на самопочуття. У пацієнтів з діареєю виявлено також максимальне покращення якості життя, зокрема за шкалами фізичної та соціальної активності оцінки стану здоров'я. Нормалізація характеру та частоти випорожнень на фоні зниження інтенсивності болю та метеоризму спостерігалися у пацієнтів незалежно від субтипу СПК.

СПК — це мультифакторіальна патологія, яка зустрічається доволі часто та може суттєво погіршувати якість життя людини. Водночас є дуже багато підходів до діагностики та лікування цього захворювання. Знання алгоритмів ведення пацієнтів з СПК та постійне їхнє вдосконалення допомагають лікарям обирати оптимальну тактику для кожного пацієнта, що позитивно впливає як на перебіг захворювання, так і на якість життя людини.

Індустріалізація та урбанізація невинно вносять зміни в харчову поведінку людей: змінюється якість продуктів, темп та частота прийомів їжі, до того ж більшим стає вплив стресових ситуацій. Це все впливає на здоров'я загалом та на стан органів травлення зокрема. Не дивно, що кількість захворювань ШКТ з року в рік невинно зростає. Водночас вдосконалюються методи діагностики, лікування та профілактики цих захворювань. Вище перераховані фактори ставлять все нові виклики перед лікарями та пацієнтами. Саме тому медикам так критично необхідно оновлювати свої знання. У цьому їм допомагають різноманітні з'їзди, симпозиуми, науково-практичні конференції. Але є певні заходи, які стають особливими для медичної спільноти. Саме до таких належить традиційна науково-практична конференція «ХІ український гастроентерологічний тиждень», на якій були детально розглянуті найновіші міжнародні та українські рекомендації з діагностики та лікування захворювань ШКТ, реалії та перспективи подальшого розвитку гастроентерології в Україні. Цікаву для себе інформацію, окрім гастроентерологів, також почули терапевти, педіатри, сімейні лікарі, хірурги, ендоскопісти. Проведення та відвідування заходів такого формату є чудовою традицією для лікарів з усієї країни.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



Сучасні підходи до діагностики та лікування запальних і функціональних захворювань кишечника

21-22 листопада 2019 року в м. Київ за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації, Асоціації дієтологів України, Асоціації колопроктологів України, Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, Європейської організації хвороби Крона і коліту відбулася щорічна Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника». Протягом двох інформаційно насичених днів учасники заходу на пленарних засіданнях, сателітних симпозиумах та майстер-класах від провідних вітчизняних та закордонних експертів зі Швеції, США, Великої Британії, Канади, Грузії, Казахстану, Білорусі, Республіки Азербайджан розглядали актуальні питання функціональної гастроентерологічної патології в дитячому та дорослому віці, складнощі диференційної діагностики функціональних захворювань кишечника (ФЗК) внаслідок великого різноманіття їх клінічних проявів, фундаментальні медичні та біологічні аспекти патогенезу запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у різних вікових групах, позакишкові прояви у пацієнтів із ЗЗК, перспективні напрями лікування пацієнтів із захворюваннями травної системи, хірургічну тактику при ускладненому перебігу ЗЗК та вроджених вадах розвитку органів травлення, можливості ентерального та парентерального харчування. Жваву дискусію викликали клінічні розбори гастроентерологічних захворювань з позиції мультидисциплінарного підходу. Учасниками конференції були гастроентерологи, педіатри, сімейні лікарі, лікарі внутрішньої медицини, колопроктологи, ендоскопісти, хірурги, дієтологи, анестезіологи, імунологи, дерматологи, ревматологи та інші фахівці з різних міст України.

З вітальним словом виступив президент Асоціації колопроктологів України, член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Михайло Петрович Захараш. Також до присутніх звернувся президент Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки та техніки України, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії, доктор медичних наук Ігор Миколайович Скрипник, член правління Української гастроентерологічної асоціації, національний представник України в Європейській організації хвороби Крона і коліту, член Американської гастроентерологічної асоціації, член Товариства терапевтів України, доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв. Вони побажали всім присутнім плідної праці та закликали до посилення взаємодії між гастроентерологами, колопроктологами та іншими фахівцями для знаходження спільних шляхів розв'язання проблемних питань ЗЗК та ФЗК і покращення рівня надання допомоги таким пацієнтам.



Президент Асоціації колопроктологів України, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Михайло Петрович Захараш провів для присутніх практичний майстер-клас, присвячений причинам виникнення, клінічним особливостям, хірургічній тактиці гострих локальних ускладнень хронічного ЗЗК.

— Локалізація, поширеність запального процесу, ефективність базисної та резервної терапії, наявність кишкових і позакишкових ускладнень та інші фактори визначають характер і тяжкість клінічного перебігу та прогноз ЗЗК (G. Adler, 2001; Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина, 2007; Ю.А. Шельгин и соавт., 2010). Відомо, що неспецифічному виразковому коліту (НВК) властиве поверхневе імунне запалення слизової оболонки стінки товстої кишки, тоді як при хворобі Крона (ХК) відзначається трансмуральне ураження стінки будь-якого відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Проте при важкому клінічному перебігу не тільки



при ХК, а й при НВК у переважній більшості випадків спостерігається трансмуральне пошкодження стінки кишечника, внаслідок чого розвиваються тяжкі ускладнення. До групи гострих локальних інтестинальних ускладнень НВК та ХК відносять: гостру токсичну дилатацію товстої кишки (токсичний мегаколон), перфорацію стінки кишечника, перитоніт, абсцеси черевної порожнини, профузну кишкову кровотечу, параколярні ураження (запальні інфільтрати, абсцеси). Хронічні ускладнення бувають у вигляді нориць тонкої та товстої кишки (внутрішні та зовнішні), стриктур та стенозів кишечника, малігнізації. Саме гострі локальні кишкові ускладнення хронічного ЗЗК визначають прогноз та результати лікування пацієнтів, обумовлюють необхідність хірургічного втручання за абсолютними показаннями, як правило, в ургентному порядку. Найчастішими причинами розвитку гострих ускладнень є пізня діагностика і, відповідно, несвочасне призначення базисної консервативної терапії, неадекватність або неефективність консервативного лікування (базисної та допоміжної терапії, препаратів резерву), тривала гормональна терапія, фульмінантний перебіг захворювання. Токсичний мегаколон, який виникає внаслідок паралічу гладком'язових

волокон стінки товстої кишки, що призводить до її дилатації, зустрічається у 3,5-12% пацієнтів з НВК, у 2,1-6,4% — при ХК. У багатьох пацієнтів розвивається тотальне ураження товстої кишки (панколіт). Провідними клінічними симптомами є зникнення діареї на тлі різкого погіршення загального стану пацієнта, метеоризм, незвично або помірно виражений дефанс передньої черевної стінки, відсутність перистальтики кишечника. Діагноз встановлюється при виявленні вираженого пневматозу товстої кишки при проведенні оглядової рентгенографії, УЗД органів черевної порожнини, клінічної констатації виражених проявів токсикозу при важкому перебігу хронічного ЗЗК. Пріоритетом у лікуванні пацієнтів з токсичним мегаколоном є консервативна терапія, яка передбачає повну відмову від перорального застосування медикаментів та їжі, забезпечення декомпресії ШКТ, парентеральне введення великих доз кортикостероїдів, дезінтоксикаційну терапію, корекцію порушень метаболізму, проведення парентерального харчування, антибіотикотерапію (цефалоспорины 3-4 покоління, метронідазол), низькі дози гепарину. Обов'язковий ультразвуковий та рентген-контроль за динамікою дилатації товстої кишки, ретельний динамічний



контроль за станом пацієнта. Термінові хірургічні втручання показані 30-50% пацієнтів за відсутності ефекту від адекватної консервативної терапії протягом 24 (максимум 48) годин – «золотий час» гострої токсичної дилатації товстої кишки. Операцією вибору є колектомія, формування постійної або тимчасової ілеостоми.

Виконання ургентних операцій також показане при перфорації стінки кишечника, перитоніті, профузній кровотечі. Перфорація стінки товстої кишки розвивається у 2,7-7,4% пацієнтів, іноді як перший прояв НВК або ХК. Лише у 40% внаслідок перфорації відбувається «розлитий» перитоніт у вільній черевній порожнині. У понад 60% випадків відзначаються атипові клінічні варіанти, пов'язані з перфорацією в заочеревинний простір, суміжні органи. Існує взаємозв'язок між розвитком патології та тривалим прийомом глюкокортикоїдів. Діагноз класичної перфорації підтверджується при проведенні оглядової рентгенографії черевної порожнини (наявність вільного газу). Важливими клінічними критеріями є раптове погіршення загального стану, поява дефансу. При поширених формах НВК з перфорацією операцією вибору є колектомія, ілеостомія. При ХК з сегментарним ураженням кишки показане виконання сегментарної резекції ураженої ділянки з формуванням ілео-, коlostоми.

Профузна кишкова кровотеча зустрічається у 1,5-3% пацієнтів з НВК та 2-3,5% – з ХК. Показаннями до хірургічного втручання є відсутність ефекту від проведеної консервативної гемостатичної та замісної терапії.

Важкий загальний стан пацієнта з ускладненим перебігом ЗЗК, виражені морфологічні зміни стінки ураженої кишки, травматичність ургентної операції обумовлюють великий ризик післяопераційних ускладнень (до 44,7%) і навіть смерті пацієнта (20-23,7%). Одним з основних резервів поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів з НВК та ХК є виконання радикальних оперативних втручань у спеціалізованих проктологічних відділеннях або центрах до розвитку важких ускладнень по аргументованим відносним показанням.



Член правління Української гастроентерологічної асоціації, національний представник України у Європейській організації хвороби Крона і коліту, член Американської гастроентерологічної асоціації,

член Товариства терапевтів України, доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв ознайомив медичну

спільноту з міжнародними дослідженнями та новітніми стандартами ведення пацієнтів із ЗЗК за допомогою біологічної терапії.

— Практично всі аутоімунні захворювання будь-якої локалізації мають аналогічний патогенез, пов'язаний із впливом зовнішнього середовища на геном, імунном, метаболізм, мікробом, транскриптом. ЗЗК, а саме ХК та НВК, часто супроводжуються різними позакишковими проявами, серед яких важливе місце займають ревматологічні у вигляді олиго- або моноартриту великих суглобів, симетричного поліартриту дрібних суглобів, анкілозуючого спондилоартриту (АС). Водночас при ревматоїдному артриті (РА), АС та псоріазі нерідко виникає інтестинальний дисбіоз та відбуваються мікрозапальні зміни слизової оболонки кишечника, які лабораторно підтверджуються підвищеним рівнем фекального кальпротектину. Походження перехресного аутоімунного синдрому (overlap) між ХК, НВК, РА, АС, псоріатичним артритом та увеїтом остаточно не з'ясоване. Однак сучасні медичні технології допомагають знайти спільні сигнальні молекули, на які можна вплинути, для запобігання розвитку аутоімунної патології або зупинки генетично детермінованого цитокінового каскаду, тобто вплинути на зміну імуну в контексті клітинної



популяції. Стратегія призначення імунобіологічної терапії (ІБТ) включає суворий відбір пацієнтів, цільовий вибір препарату, моніторинг безпеки, підтримку ефекту лікування, профілактику ускладнень. В Україні зареєстровані наступні групи біологічних лікарських засобів: моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлин (анти-ФНП), анти-Іл-12/Іл-23, анти-Іл-6, анти-CD-20 В-лімфоцитів, інгібітори Янус-кінази (Jak), анти-α4β7-інтегрини. Перед призначенням ІБТ необхідно виключити наявність у пацієнта латентного туберкульозу (квантифероновий тест, реакція Манту, рентген грудної клітки у 2-х проекціях), вірусних



інфекцій (HIV, HBV, HCV), провести огляд офтальмолога з залученням оптичної когерентної томографії, невропатолога, пульмонолога з оцінкою функції зовнішнього дихання, кардіолога з холтеровським ЕКГ-моніторингом. На вибір певного препарату, окрім нозології та супутньої патології, можуть також впливати предиктори ефективності ІБТ (A. Vagge et al., 2018), імуногенність, прихильність пацієнта до терапії. Враховуючи високу собівартість біотехнологічних ліків, на фармацевтичному ринку поступово з'являються більш дешеві біосиміляри.

Однак їх застосування після оригінального препарату може впливати на ефективність, безпеку та імуногенність. Призначення імунобіологічної терапії – складний процес, який має відбуватися в спеціалізованих центрах під наглядом мультидисциплінарної команди спеціалістів, до якої входять гастроентеролог, ревматолог, дерматолог, психолог, сімейний лікар, кардіолог, офтальмолог, пульмонолог, фтизіатр та інші.



Президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук, доцент Олег Віталійович Швець. Про сучасні підходи по веденню пацієнтів з мальнутрицією внаслідок патології підшлункової залози та кишечника, керуючись оновленими матеріалами засідання Європейського панкреатичного клубу (м. Берген, Норвегія, 2019), розповів

— Мальнутриція – стан, викликаний порушенням надходження або засвоєння харчових речовин, що призводить до зменшення безжирової тканини та порушення клітинного складу, розладів фізичних та когнітивних функцій, а також погіршення наслідків захворювання.

Головними чинниками патології є захворювання, які супроводжуються підвищеним катаболізмом, похилий вік пацієнта, голодування. До основних нозологічних форм, які підвищують ризик зниження нутритивного статусу пацієнтів, належать: гострий та хронічний панкреатит, ЗЗК, ожиріння, кахексія при серцевій недостатності, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічні дифузні захворювання печінки, діабет, резекція тонкої кишки, синдром короткої кишки, трансплантація органів, рак, тяжкі опіки, критичний стан, ВІЛ/СНІД, anorexia nervosa (L. Sobotka, 2012). Невиявлена своєчасно мальнутриція може призвести до вагомих післяопераційних та інших медичних ускладнень: порушення імунної відповіді; уповільнення загоєння ран; зростання ризику сепсису; зменшення м'язової сили, фізичної та розумової працездатності; подовження термінів штучної вентиляції легень, тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії та госпіталізації; зростання смертності; збільшення витрат на лікування. Універсальний спосіб скринінгу мальнутриції (MUST), згідно з керівництвом Європейської асоціації клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), являє собою сумарну оцінку індексу маси тіла (ІМТ) кг/м², динаміки невідомої втрати ваги протягом останніх 3-6 місяців (%), активності гострого захворювання. Отримані 2 і більше балів свідчать про високий ризик недостатності живлення і вимагають негайної корекції за допомогою методів, відмінних від звичайного прийому їжі. Ступінь тяжкості мальнутриції можна оцінити за такими важливими лабораторними маркерами, як рівень альбуміну, трансферину, преальбуміну, ретинолзв'язуючого протеїну, лімфоцитів. Існують й інші клініко-лабораторні прояви недостатньої аліментації. Сучасна тактика по лікуванню мальнутриції у пацієнтів з патологією органів травлення включає: призначення повноцінної, адекватної за калорійністю дієти, обов'язкова замісна ферментна терапія при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, уникнення рестриктивних дієт, у тому числі з обмеженням жиру, включення фортифікованих продуктів (вітамін D, кальцій, залізо тощо), індивідуальна корекція текстури страв та вмісту харчових волокон, пероральна саплементація харчових речовин, ентеральне харчування спеціальними адаптованими збалансованими сумішами, часткове або повне парентеральне харчування (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2014).

Підготувала **Вікторія Бандалетова**



Медицина - це воістину
найбагатородніше
зі всіх мистецтв.



Тіпнократ

www.health-ua.com