Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI століття

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Гастроентерологія
Гепатологія
Колопроктологія

№ 1 (55) 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635

Доктор медичних наук, професор
Марина Щербиніна

Вісцероптоз: сучасні уявлення та підходи до діагностики

Читайте на сторінці ***6***

Доктор медичних наук, професор
Тетяна Звягінцева

Патогенетично обґрунтована стратегія лікування ФГІР: фокус на прокінетики

Читайте на сторінці ***18***

Доктор медичних наук, професор
Олена Колеснікова

Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку

Читайте на сторінці ***26***

Доктор медичних наук, професор
Сергій Ткач

Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації із ведення пацієнтів з диспепсією

Читайте на сторінці ***32***

Кандидат медичних наук
Інна Кушнір

Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування

Читайте на сторінці ***10***

УРСОСАН®
урсодезоксихолієва кислота

PRO.MED.CS Praha a.s.

Česká jakost

УРСОСАН® – РОЗЧИНЯЄ КАМЕНІ[1]
ЧЕСЬКА ЯКІСТЬ ЗА ОПТИМАЛЬНОЮ ЦІНОЮ

Фармакологічна група: засоби, що застосовуються при біліарній патології

Холелітолітик

Властивості препарату Урсосан®:

- усуває біліарний сладж[3]
- має протизапальну дію[2]
- відновлює функції м'язового апарату ЖМ*[2]
- відновлює товщину стінки ЖМ*[3]
- розчиняє камені[1]

Спосіб застосування та дози: 3 капсули 1 раз на добу увечері перед сном#

1. Інструкція для медичного застосування препарату Урсосан® від 09.08.2015 РП №UA/3636/01/01
2. РМЖ «Медицинское обозрение» №2 от 06.12.2017 Авторы: Казюлин А.Н. , Гончаренко А.Ю. , Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта»
3. Сибирский медицинский журнал, №8,2010 «НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА» Я.Л. Тюрюмин , Н.М. Козлова

для пацієнта вагою 61-80 кг
* ЖМ - жовчний міхур

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39
office@promedcs.ua / www.promedcs.ua
Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначенних для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Пангрол® 25000

Порошок з підшлункових залоз свиней

БЕЗ ЖОВЧІ

Пангролу ферменти – для травлення вагомі аргументи

- Сучасний поліферментний препарат
- Зручна лікарська форма
- Містить свинячий панкреатин
- Для пацієнтів із екзокринною недостатністю підшлункової залози

UA-PangroL_01-2018-V1-press. Затверджено 26.04.2018.

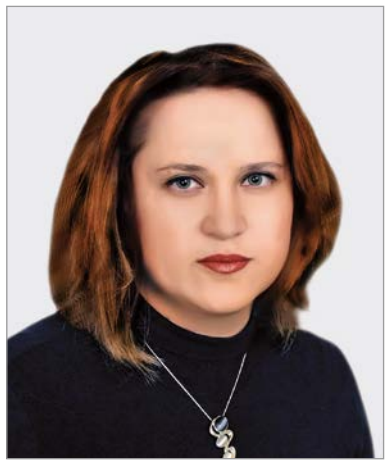
BERLIN-CHEMIE MENARINI

Склад лікарського засобу: Пангрол® 25000 має ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., амілолітичну активність 22500 ОД Є.Ф., протеолітичну активність 1250 ОД Є.Ф. **Лікарська форма.** Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та інші. **Побічні ефекти.** біль у животі, нудота, діарея та інші.
Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Представництво – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89.
Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед використанням обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату від 08.11.2017 № 1389 № UA/6763/01/02 Пангрол® 25000 та проконсультуйтесь з лікарем.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

О.Ю. Бєлоусова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології,
І.Г. Солодовниченко, к. мед. н., доцент, Харківська медична академія післядипломної освіти

Формування й оптимальна корекція зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності у дітей



О.Ю. Бєлоусова

Основною особливістю дитячої гастроентерології порівняно з лікуванням захворювань травного тракту у дорослих є те, що педіатри, на відміну від лікарів-терапевтів, значно обмежені у виборі як діагностичних методик, так і лікарських препаратів, оскільки не всі підходи, які використовуються в гастроентерологічній практиці у дорослих, можна застосувати у дітей. І особливо яскраво ці відмінності проявляються при захворюваннях підшлункової залози (ПЗ).

На сьогодні захворювання ПЗ залишаються найменш вивченою темою у загальній гастроентерології. Це насамперед зумовлено тим, що ПЗ, яка виконує функцію основної сполучної ланки між ендокринною і травною системами, є унікальним органом навіть для такої складної багаторівневої біологічної системи, як організм людини. Саме ПЗ виконує функції контролю енергетичного обміну, надходження пластичних речовин і синтезу енергії від моменту споживання їжі до моменту внутрішньоклітинного синтезу АТФ і, відповідно, відіграє важливу роль у регулюванні захисно-пристосувальних механізмів. Потенційна дисфункція ПЗ із формуванням гострої або хронічної внутрішньо- та зовнішньосекреторної недостатності у пацієнтів із патологією будь-якого генезу є додатковою прогностичною несприятливою ознакою для збереження життєздатності людського організму у будь-який віковий період. При цьому анатомо-топографічні особливості розташування такого важливого органа є досить несприятливими для рутинного медичного спостереження та інструментального обстеження – секрет ПЗ отримати складно, а методи дослідження є глибокоінвазивними. Це неабияк ускладнює діагностику, особливо у дітей, у яких застосування інвазивних і потенційно травматичних методів дуже обмежене.

Крім цього, в дитячому віці особливості патології ПЗ мають свою специфіку, про яку слід пам'ятати як педіатрам, так і лікарям сімейної медицини. Так, клінічні симптоми ураження ПЗ у дітей часто не є класичними, значно відрізняються від клінічних проявів у дорослих і не завжди вкладаються у пропедевтичні канони. Для дітей не характерні яскраві клініко-лабораторні прояви, зовнішньосекреторна панкреатична недостатність переважно клінічно не проявляється. Це можна пояснити надзвичайно великими компенсаторними можливостями ПЗ, що дозволяють компенсувати недостатність ферментів аж до 90% втрати функціональності [1].

Існують також об'єктивні труднощі інтерпретації отриманих результатів лабораторних, функціональних та інструментальних досліджень ПЗ у дітей. Цьому сприяють і вже згадана неможливість одержання матеріалу для морфологічного дослідження органа, і труднощі діагностики захворювання на ранніх етапах. Слід пам'ятати, що через своє анатомічне розташування ПЗ легко залучається у будь-який патологічний процес, який відбувається у шлунково-кишковому тракті [1, 2]. Ця особливість теж є досить характерною саме для педіатричної практики – однією з важливих характеристик будь-яких захворювань травної системи у дітей є їх поєднаний характер, або залучення у патологічний процес одночасно декількох відділів шлунково-кишкового тракту. Зокрема, в 86% випадків хронічні захворювання ПЗ у дітей є вторинними, тобто розвиваються на тлі іншої соматичної патології [2]. Частково цьому сприяють деякі анатомо-фізіологічні особливості дитячого віку, зокрема, висока васкуляризація, яка характерна для дітей і визначає потенційні мікроциркуляційні порушення, що виникають при багатьох патологічних станах і зумовлюють розвиток транзиторних розладів. І навпаки – зниження екзокринної функції, що навіть має транзиторний характер, призводить до виникнення мальасиміляції та визначає виникнення потенційних метаболічних розладів. Тому багато захворювань у дітей, навіть безпосередньо не повязаних з ураженням травної системи (наприклад, алергічна патологія), можуть супроводжуватися порушеннями травлення і всмоктування різного ступеня вираженості.

Розлад діяльності ПЗ також може бути наслідком інших чинників – перенесеної інтоксикації, аутоімунних захворювань, систематичного порушення характеру і режиму харчування. Не останнє місце посідають різного роду ятрогенні фактори – вплив антибіотикотерапії, прийом протимікробних засобів, різні медикаментозні отруєння, а також наявність глистяної інвазії з локалізацією в протоках ПЗ, травми живота і спини, падіння з висоти.

З огляду на характерну для дитячого віку коморбідність захворювань травної системи, до порушень екзокринної функції ПЗ (крім можливих аномалій розвитку проток ПЗ) можуть призвести атрофічний гастрит, дуоденіт, гострий і хронічний холецистит, холелітіаз і навіть наявність дисахаридазної недостатності [1].

Все вищенаведене висуває особливі вимоги до педіатрів: необхідні знання основних причин ураження ПЗ, підходів до призначення ферментотерапії, а також властивостей, складу та переваг сучасних ферментних препаратів.

Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ є класичним патологічним синдромом, який характеризується абсолютним або відносним дефіцитом ферментів, екскретованих ПЗ у просвіт дванадцятипалої кишки, і клінічно проявляється ознаками мальдигестії та мальабсорбції [3, 4].

Екзокринна недостатність ПЗ переважно є результатом загального зниження вироблення ферментів. Така ситуація характерна для гострого і хронічного панкреатиту, муковісцидозу, травм ПЗ, первинного склерозивного холангіту, аномалій розвитку ПЗ. Крім цього, екзокринна недостатність ПЗ може бути результатом ізольованого зниження продукції ферментів – не дуже часто, але періодично доводиться стикатися з вродженою недостатністю ліпази або трипсину, або амілази. Ще рідше трапляється екзокринна недостатність без істинної ферментної недостатності, що є винятково наслідком порушення активації ферментів у тонкій кишці. Відомо, що більшість ферментів перебувають у неактивній формі і становлять собою проензими, які активуються в дванадцятипалій кишці під впливом ентерокіназ.

Отже, дефіцит у дванадцятипалій кишці ентерокіназ та інших ферментів, які беруть участь у процесі активації, може викликати розвиток клінічного симптомокомплексу, характерного для зовнішньосекреторної недостатності навіть при безперебійній роботі ПЗ.

Небагато авторів описують поширеність і наслідки перенесеного в дитячому віці гострого панкреатиту. Як правило, цією патологією займаються дитячі хірурги. За даними North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), частота гострого панкреатиту у дітей становить 10-15 випадків захворювання на 100 тис. дітей [5]. Об'єктивно найчастіше зовнішньосекреторна недостатність ПЗ розвивається у пацієнтів не з гострим, а з хронічним панкреатитом [4, 6]. На жаль, частота цієї патології демонструє тенденцію до неухильного зростання: серед дорослих за 10 років кількість хворих на хронічний панкреатит збільшилася у 3 рази, а серед дітей і підлітків – у 4 рази. За сучасними даними, частота хронічного панкреатиту в структурі захворювань органів травлення у дітей коливається в межах 5-25% від числа хворих з гастроентерологічною патологією [1].

Разом з вищенаведеними нозологіями українські педіатри часто послуговуються терміном «реактивний панкреатит», правомірність якого є предметом жвавих дискусій серед дитячих гастроентерологів. Відповідно до сучасної офіційної класифікації, серед нозологічних форм ураження ПЗ значаться тільки гострий і хронічний панкреатит, аномалії та вади розвитку ПЗ, функціональні розлади, представлені дисфункцією сфінктера Одді за панкреатичним типом. Діагноз реактивний панкреатит, як і раніше, залишається напівофіційним спрощеним визначенням вторинного характеру ураження структури ПЗ.

На думку багатьох дитячих гастроентерологів, типовий для дорослих симптомокомплекс при панкреатиті в педіатричній практиці зустрічається досить рідко. Набагато частіше йдеться про патологію ПЗ вторинного характеру (насамперед про захворювання гастродуоденальної зони) і патологію, пов'язану з різноманітними розладами панкреатичної секреції, кровообігу, підвищенням тиску в системі проток, дуоденостазом. Реактивний панкреатит у дітей може бути різновидом панкреатиту, спровокованого якимось запальним процесом в організмі дитини (гостра респіраторна інфекція, грип, ангіна). Іноді захворювання може маніфестувати після надмірного вживання продуктів, що чинять підвищену подразливу дію на травну систему. Морфологічним субстратом таких реактивних змін є інтерстиціальний набряк тканин ПЗ, що зазвичай має зворотний характер [1].

В останнє десятиліття спостерігається несприятлива тенденція. Зокрема, така патологія, як хронічний панкреатит, не тільки все частіше діагностується в педіатричній практиці [4], а й має значно тяжчий перебіг, ніж у дорослих. При цьому досліджень, результати яких дають відповіді на всі фундаментальні питання, що стосуються дитячого панкреатиту, в світі досить мало. І незважаючи на величезний досвід щодо патофізіології, етапів розвитку, особливостей клінічної картини та діагностики цієї патології у дорослих, слід дотримуватися обережності при екстраполюванні цих даних на хворих дітей, оскільки панкреатит у них має іншу ніж у дорослих етіологію, різні прояви та наслідки [4, 5].

На жаль, прогресування зовнішньосекреторної недостатності призводить до порушення травлення, всмоктування жирів і жиророзчинних вітамінів, дефіциту поживних речовин, який може стати причиною затримки росту, формування прогресуючого абдомінального больового синдрому. При цьому розвиток патологічних порушень при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ відбувається в такому порядку: мальдигестія та мальабсорбція, стеаторея і порушення статусу харчування пацієнта (мальнутриція). Остання стадія є основною причиною розвитку ускладнень і навіть передчасної смерті дорослих пацієнтів [7, 8]. Безумовно, для максимальної мінімізації ризику розвитку тяжких ускладнень зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності необхідно не тільки вчасно її виявити, ретельно з'ясувати причину порушення функції ПЗ, а й максимально адекватно скоригувати порушення травлення та всмоктування. Особливе значення це має в дитячому віці, коли будь-які, навіть незначні похибки в харчуванні та засвоєнні харчових інгредієнтів можуть призвести до розвитку тяжкої мальнутриції [2, 9, 10]. Тому саме в педіатрії пріоритетом у виборі терапевтичної тактики є призначення ферментної терапії та підбір адекватної дози ферментного препарату.

З цього приводу існують певні розбіжності в публікаціях вітчизняних авторів і зарубіжних рекомендаціях.

Згідно з усталеними традиціями, в українській педіатричній практиці дозу ферментного препарату підбирають індивідуально протягом перших тижнів лікування залежно від наявності та ступеня вираженості екзокринної недостатності ПЗ. При цьому тривалість терапії визначають індивідуально, а прийом препарату припиняють у разі зникнення клінічних (поліпшення стану хворого) і копрологічних (зникнення поліфекалії, зменшення або зникнення діарейного синдрому, наростання темпів збільшення маси тіла, зникнення креатореї, амілореї та стеатореї) ознак мальдигестії та мальабсорбції. У більшості описаних випадків повідомлялося про короткочасне (не більше 2-3 тижнів) призначення ферментів переривчастими курсами. Дозування ферментного препарату розраховують

Продовження на стор. 4.

О.Ю. Бєлоусова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології,
І.Г. Солодовниченко, к. мед. н., доцент, Харківська медична академія післядипломної освіти

Формування й оптимальна корекція зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності у дітей

Продовження. Початок на стор. 3.

за ліпазою. Рекомендованою стартовою дозою для дітей віком до 4 років є 1000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на добу, а для дітей старше 4 років – 500 ОД ліпази на 1 г жирів у добовому об'ємі їжі. Дітям шкільного віку та підліткам рекомендується 10 000-25 000 ОД на прийом їжі [11]. За відсутності ефекту дозу препарату поступово збільшують. При тяжкій екзокринній недостатності використовують 4000-5000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на добу [12].

Зарубіжні рекомендації та протоколи пропонують іншу тактику: згідно з консенсусними рекомендаціями ESPGHAN/NASPGHAN (2015) [13], дозу ферментного препарату розраховують за ліпазою, починаючи з 1000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на прийом їжі для дітей молодше 4 років і 500 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на прийом їжі для дітей старше 4 років. Немовлятам рекомендують давати від 2000 до 4000 ОД ліпази на 120 мл дитячої суміші або на одне годування грудним молоком.

У дітей старшого віку рекомендована доза становить 10 000-25 000 ОД на прийом їжі й половина дози – на перекуси. Дітям молодше 4 років із муковісцидозом зазвичай потрібно від 1000 до 2500 ОД на 1 кг маси тіла на прийом їжі, для дітей старше 4 років використовується від 500 до 2500 ОД ліпази на 1 кг маси тіла, а для підлітків – від 25 000 до 40 000 ОД ліпази [14]. Сучасні рекомендації з дозування ферментних препаратів у пацієнтів різного віку наводяться у зведеній таблиці керівництва з екзокринної панкреатичної недостатності (2017) [15].

Дозування і тривалість прийому ферментів є складними аспектами лікування захворювань ПЗ у дітей, оскільки різні мікросфери з ентеросолюбільним покриттям не є біоеквівалентними *in vitro* і все ще недостатньо клінічних досліджень для визначення біодоступності препаратів *in vivo*.

Крім того, існують інші, відмінні від вітчизняних, погляди на критерії компенсації стану дитини. Тоді як в Україні вони ґрунтуються на клінічних і копрологічних аспектах, що досить відносно з урахуванням неспецифічності симптомів ураження ПЗ, то за рекомендаціями ESPGHAN/NASPGHAN, діти з хронічним панкреатитом мають проходити скринінг на екзокринну недостатність ПЗ через кожні 6-12 місяців із дослідженнями рівня фекальної еластази або 72-годинного фекального збору жиру (рекомендація 3.5а, сильна рекомендація; докази низької якості) [5].

Таким чином, сучасна статистика та дані численних публікацій доводять, що захворювання ПЗ є серйозною медико-соціальною проблемою, зумовленою великою кількістю чинників, у тому числі й тенденцією до зростання запальних захворювань ПЗ і різних ускладнень.

Таблиця. **Рекомендації щодо дозування ферментних препаратів при екзокринній панкреатичній недостатності**

Вік	Дозування ліпази
Немовлята	2000-4000 ОД/120 мл грудного молока
<4 років	1000 ОД/кг
	500 ОД/кг
≥4 років	500 ОД/кг
	250 ОД/кг
Стартова доза	50 000 ОД/кг
	25 000 ОД/кг
Максимальна доза	150 000 ОД/кг
	70 000 ОД/кг

У сучасній педіатричній панкреатології все ще залишається багато невирішених питань.

На жаль, досі не розроблені єдині й універсальні критерії діагностики хронічного панкреатиту, як і не існує загальноприйнятого підходу до обстеження дітей із ризиком розвитку або з наявною панкреатичною недостатністю. Відсутні прості достовірні діагностичні методи – функціональні проби не стандартизовані, багато спеціалізованих відділень використовують власні модифікації проб і критерії оцінювання їх результатів. На сьогодні провідні експерти-панкреатологи активно працюють над розробленням уніфікованих алгоритмів, які враховували б основні характеристики наявних методів діагностики: економічну доступність, чутливість і специфічність діагностичних тестів, інвазивність діагностики, складність виконання та інші важливі моменти.

Ще одним перспективним напрямом у сучасній панкреатології є розроблення адекватних принципів нутритивної підтримки пацієнта із зовнішньосекреторною панкреатичною недостатністю, що розвивається або вже розвинулася, принципів адекватної корекції та комплексної терапії хронічного панкреатиту в педіатрії, застосування системного підходу в процесі поетапної терапії.

Література

1. Белоусова О.Ю. Заболевания поджелудочной железы у детей, сопровождающиеся развитием экзокринной недостаточности: тактика обследования и возможности коррекции // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3. – С. 51-58.
2. Abu-El-Haija M., Kumar S., Quiros J.A., Balakrishnan K., Barth B., Bitton S. et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018; 66 (1): 159-176; doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
3. Ильченко А.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 13. – С. 741-744.
...
15. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. BMC Med. 2017; 15: 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Формування й оптимальна корекція зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності у дітей
О.Ю. Бєлоусова, І.Г. Солодовниченко 3-4

Вісцероптоз: сучасні уявлення та підходи до діагностики
М.Б. Щербиніна, Л.С. Левенець 6-7

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Ведення пацієнтів з функціональною диспепсією: нові розробки та актуальні рекомендації
C.J. Black, L.A. Houghton, A.C. Ford 13

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом
J.D. Feuerstein, K.L. Isaacs, Y. Schneider и др. 14-15

Патогенетически обоснованная стратегия лечения ФГИР: фокус на прокинетики
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай 18-20

Гастроентерологічна практика у період пандемії COVID-19 21

Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку
О.В. Колеснікова, А.О. Радченко 26-27

Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації із ведення пацієнтів з диспепсією
С.М. Ткач, А.Е. Дорофєєв, І.М. Скрипник та ін. 32-34

ГЕПАТОЛОГІЯ

Ефективність використання препарату Гептрал® у лікуванні коморбідної патології печінки
Г. Вонг, Л.Л. Пінський 9

Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування
І.Е. Кушнір 10-12

Синдром внутрішньопечінкового холестазу при запальних захворюваннях кишечнику
О.В. Швець 17

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Хронічний панкреатит та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк 22-25

Вікові особливості формування мінеральної трофологічної недостатності при хронічному панкреатиті
Л.С. Бабінець, Н.О. Шевченко 28-29

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. Пасєчнікова, 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 фтизіатрії 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. Щербиніна, д. мед. н., професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

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:
Редакція . . . . . **(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 28.04.2020 р.
Замовлення № 0187.
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.

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, заслужений лікар України, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара;
Л.С. Левенець, керівник Центру гастроентерології та гепатології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Вісцероптоз: сучасні уявлення та підходи до діагностики

Під час роботи з гастроентерологічними пацієнтами ми неодноразово спостерігали випадки, коли людина довго відвідує різних лікарів, проходить низку обстежень, на підставі висновків яких звучать досить тривіальні діагнози на кшталт патології стравоходу, гастродуоденальної зони, жовчовивідних шляхів або кишечнику. Проте відповідне лікування не веде до покращення стану хворого. Застосування сучасних препаратів, що зазвичай усувають клінічні симптоми, які викликають неспокій, не дає бажаного результату. У зв'язку з цим нам хотілося б розглянути наступний клінічний випадок та його обговорення.

М.Б. Щербиніна

Л.С. Левенець

Клінічний випадок

Жінка, 19 р., професійна модель, виступає на подіумі. Скарги на постійний біль у різних відділах живота та попереку, здуття живота, запор, відсутність менструації протягом півріччя. Абдомінальний біль посилюється у положенні стоячи та сидячи, при ходьбі та їзді тряскою дорогою. Біль унизу живота супроводжується відчуттям тиску на промежину та частим сечовипусканням. Декілька разів акт дефекації супроводжувався непритомним станом з холодним липким потом.

Вважає себе хворою близько 2 років з тенденцією до прогресування. Апетит у нормі. Часто використовує засоби для підтримання певної маси тіла, щоб відповідати стандартним вимогам модельного бізнесу. Таке схуднення доньки знаходить схвалення її матері. У матері пацієнтки більше 10 років тому діагностований гастроптоз.

Пацієнтку госпіталізовано у стаціонар Центру гастроентерології та гепатології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у зв'язку з відсутністю ефекту від амбулаторного лікування.

Об'єктивно: загальний стан задовільний. Зріст 172 см, маса тіла 54 кг, індекс маси тіла 18,25 кг/м^2 (недостатня маса тіла). Свідомість ясна, астенізована. Шкірні покриви бліді, сухі, їх тургор та еластичність знижені. З боку серцево-судинної системи – гіпотонія (артеріальний тиск 90/70 мм рт. ст.), брадикардія (52 уд./хв). Легені без змін. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт роздутий, помірно болить при пальпації в усіх відділах. У проєкції товстої кишки пальпуються дрібні калові копроліти. Передній край печінки незначно виступає за край правої реберної дуги, м'який, безболісний. Селезінка не пальпується. Випорожнення 1 раз у 3-4 дні, з утрудненням, кал без патологічних домішок.

Лабораторні обстеження. *Аналіз крові загальний* (18.11.19): гемоглобін 124 г/л, еритроцити 4,2×10^{12}/л, лейкоцити 3,4×10^9/л, лейкоцитарна формула без особливостей, тромбоцити 184×10^9/л, ШОЕ 18 мм/год. *Біохімічне дослідження сироватки крові* (18.11.19): загальний білок 62 г/л, сечовина 4,7 ммоль/л, креатинін 70 мкмоль/л; сечова кислота 95 мкмоль/л; калій 5,04 ммоль/л; натрій 144 ммоль/л; холестерин загальний 3,4 ммоль/л; білірубін загальний 11,1 мкмоль/л; амілаза 66 од./л; лужна фосфатаза 257 од./л; аланінамінотрансфераза 14 од./л; аспартатамінотрансфераза 23 од./л; гамма-глутамілтранспептидаза 17 од./л; лактатдегідрогеназа 177 од./л; сироваткове залізо 9,8 мкмоль/л; кальцій іонізований 1,15 ммоль/л; кальцій загальний 2,3 ммоль/л; магній 0,8 ммоль/л; фосфор 1,18 ммоль/л; хлориди 98 ммоль/л; альбумін 42 г/л; глюкоза 3,7 ммоль/л. *Аналіз сечі загальний* (18.11.19): питома вага 1018, реакція лужна, білок і глюкоза не виявлені, лейкоцити 6-8 у полі зору; бактерії +; слиз, епітелій плоский та перехідний у помірній кількості. *Копрограма* (18.11.19): у нормі.

Висновки інструментальних обстежень. *Електрокардіограма* (18.11.19): ритм синусовий, брадикардія, електрична вісь серця вертикальна, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. *Ехокардіоскопія* (18.11.19): парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки (ймовірно, за рахунок порушення внутрішньошлуночкової провідності). Фракція викиду задовільна. *Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини* (19.11.19): ознаки деформації жовчного міхура, дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом; непрямі ознаки патології шлунка та кишечнику; ознаки пієлоектазії правої нирки, птозу правої нирки. *УЗД органів малого таза* (19.11.19): ознаки вторинної аменореї. *УЗД щитоподібної залози* (19.11.19): без особливостей. *Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС,* 20.11.19): дуоденогастральний рефлюкс, антральна еритоматозна гастропатія, ознаки гастроптозу, дуоденопатія, уреазний тест на *Helicobacter pylori* негативний. *Колоноскопія* (20.11.19): доліхосигма, ознаки колоноптозу. *Рентгенологічне дослідження шлунка та кишечнику з барієвою зависсю* (21.11.19): гастроптоз II ступеня, правосторонній нефроптоз, колоноптоз переважно за рахунок правих відділів ободової кишки, доліхосигма.

Діагноз клінічний. Хронічний гастрит, неасоційований з *Helicobacter pylori*. Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом. Хронічний пієлонефрит, період загострення. Вісцероптоз (гастроптоз II ступеня, правосторонній нефроптоз, колоноптоз переважно за рахунок правих відділів ободової кишки, доліхосигма). Недостатня маса тіла. Синдром вегетативної дисфункції: парасимпатикотонія. Вторинна аменорея.

Вісцероптоз є узагальнюючим терміном, яким називають анатомічно неправильне положення, а саме – набагато нижче порівняно з нормою та за співвідношенням між собою, органів черевної порожнини у різних поєднаннях. Проте під цим станом слід розуміти не просто механічний процес, а таке опущення внутрішніх органів або їх надмірну рухливість, при яких у пацієнта виникають відчуття дискомфорту та/або болю в животі з об'єктивними функціональними порушеннями.

Відомо, що органи черевної порожнини утримуються на своєму місці завдяки комплексу анатомічних структур та фізіологічних параметрів. До перших відносять зв'язковий апарат органів, м'язовий корсет передньої черевної стінки, м'язи діафрагми, жирові відкладення; до других – внутрішньочеревний і внутрішньокишковий тиск, а також тиск у грудній порожнині, зумовлений еластичністю легеневої тканини. Через те що компонентів, які забезпечують певну стабільність положення органів, багато, то й порушення їх бувають різними. Внаслідок цих процесів вісцероптоз може набувати різних клінічних варіантів. Вважають, що такі випадки є найбільш характерними для органів, розташованих у правій частині живота: печінки, правої нирки та правої частини попереково-ободової кишки. Водночас не менше за частотою спостерігають клінічні прояви, пов'язані з опущенням шлунка, дванадцятипалої кишки, попереково-ободової кишки. Набагато рідше відбуваються випадки зміщення вниз лівої нирки та низхідної частини попереково-ободової кишки.

Схильність до вісцероптозу, як правило, зумовлена конституцією людини (статура астенічного типу), недостатньою міцністю зв'язкового апарату, незавершеністю фіксації висхідного та низхідного відділів попереково-ободової кишки до задньої парієтальної очеревини. Відсутність широкого поля фіксації товстої кишки до задньої черевної стінки пов'язана зі слабким розвитком фасції Тольдта, що є одним з факторів, які утримують нирки на своєму анатомічному місці. Клінічні прояви зазвичай виникають під впливом набутих причин, які поглиблюють амплітуду зміщення органів. Це може бути швидке зниження маси тіла, багаторазові пологи з розвитком відвислого живота, важка фізична праця, падіння з висоти, недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) [1, 2].

У зв'язку з тим, що гастроптоз та нефроптоз мають найбільш виражені прояви у порівнянні з опущенням інших органів, першими лікарями, які контактують з цією категорією пацієнтів, стають гастроентерологи та урологи. Клінічні ознаки подібних станів значно відрізняються в залежності від ступеня тяжкості перебігу та зумовлені варіантами порушення функції залучених у процес органів. При початковому ступені опущення можуть бути відсутні будь-які симптоми або бути настільки слабкими, що людина не помічає їх чи ігнорує. Зазвичай пацієнти звертаються до лікаря при значних змінах анатомічного положення органів.

Зі скарг визначають абдомінальний біль (тягне, ниє, ріже), іноді нападами. При цьому інтенсивність болю зростає при вертикальному положенні тулуба та може повністю зникати у горизонтальному. При відвислому животі усунути біль можна, підтягнувши його вгору за допомогою бандажа. Вважається, що головною причиною виникнення болю в животі та поперековій ділянці у хворих на вісцероптоз є запальні зміни слизової оболонки різних відділів шлунково-кишкового тракту, а також натяг брижі попереково-ободової кишки при їх опущенні. Посилення болю в положенні лежачі є тривожним сигналом. Типовими є диспепсичні скарги на нудоту, яка лише зрідка закінчується блюванням, відрижку, бурчання в животі, підвищене газоутворення, запори, часті позиви до сечовипускання. Такі пацієнти можуть відмовлятися від прийому їжі, оскільки це зазвичай пов'язано з посиленням симптомів. Спостерігається зміна смакових вподобань – відраза до молочних та м'ясних продуктів, поява бажання їсти гострі страви. Хворі весь час відчувають втому, слабкість та зниження працездатності.

Щодо нашої пацієнтки, встановити діагноз на підставі лише її скарг неможливо, оскільки вони характерні для великої кількості захворювань. Жінка має астенічну статуру. Відсутність ефективності стандартного підходу до лікування, клінічні ознаки, що вказують на залучення у процес декількох систем (серцево-судинної, травної, сечостатевої), зауваження про певні обмеження в харчуванні та схуднення внаслідок цього, гастроптоз у матері, – усе це дозволяє припустити вісцероптоз та пов'язане з ним порушення низки функцій. Інтенсивність прояву симптомів, їх сукупність вказує на те, що недуга може досягати значного ступеня свого прогресування.

Перші підказки при об'єктивному обстеженні пацієнта надають лікарю такі старі методи, як перкусія та аускультація живота (тиха перкусія, шум плюскоту). Дослідження проводять у положенні

лежачи та стоячи, що дозволяє визначитися з наявністю ознак зміщення шлунка, печінки, нирок, ободової кишки. При цьому найбільш показовим є уточнення меж шлунка. За допомогою цих методів у нашої пацієнтки встановлено наявність малої кривини шлунка нижче пупка. Передній край печінки локалізований по краю правої реберної дуги. Селезінку пропальпувати не вдалося. Відомо, що здорову печінку можна відчути тільки в стадії повного вдиху та лише в осіб астенічної статури. У вертикальному положенні тіла печінка дещо опускається, у горизонтальному – підіймається. Вважають, що пальпація переднього краю печінки у положенні пацієнта лежачи та стоячи має низьку інформативність, оскільки при птозі печінка часто повертається навколо своєї горизонтальної осі та її передній край при цьому звернений не прямо вниз, а вниз і назад. До того ж, коли нижній край печінки м'який і тонкий, визначити за допомогою пальпації його практично неможливо. З цих же причин недостатньо інформативним може бути й метод перкусії, при якому намагаються виявити зміщення переднього та правого країв печінки у положенні пацієнта стоячи [3].

З діагностичних заходів нашій пацієнтці було застосовано ЕГДС. За її описом шлунок має вигляд довгої порожнини з гіпотонічними стінками, суттєвим зниженням перистальтики та містить надмірну кількість рідини з домішкою жовчі. Пілорус не замикається, зяє. Наданий опис антральної еритоматозної гастропатії та дуоденопатії. Оскільки *Helicobacter pylori* відсутній, вірогідно, такий стан гастродуоденальної зони є наслідком постійних психо-емоційних напружень та неправильного харчування. Запальним процесам слизової оболонки цих відділів сприяють порушення моторики з наявністю дуоденогастрального рефлюксу.

Завдяки своїм розмірам і розташуванню у черевній порожнині домінує печінка. Амплітуда переміщення переднього краю печінки у нормі становить 3-4 см. Діагностика гепатоптозу ґрунтується на перевищенні в ортостазі цих значень її фізіологічної рухливості [4]. За результатами УЗД органів черевної порожнини в нашому випадку лікар вказав на порушення форми та моторики жовчного міхура, непрямі ознаки патології шлунка та кишечнику, пієлоектазію правої нирки. Але будь-який варіант гепатоптозу не був зазначений. Відомо, що метод УЗД надає можливість встановити ортостатичне зміщення печінки, проте зазвичай не вдається отримати цілісне уявлення про опущення її різних відділів. Задня частина печінки зрощена з сухожильним центром діафрагми та зміщується лише невеликою мірою. У більшості випадків опущення печінки відбувається за типом декстраверзіо (опущення правим краєм) або антеверзіо (опущення передньонижнім краєм). Найчастіше при вісцероптозі опущення печінки зумовлено подовженням серповидної зв'язки органу. Опущення селезінки характеризується переміщенням її вниз і медіально при поворотах людини під час огляду. За даними статистики, серед пацієнтів з вісцероптозом гепатоптоз та опущення селезінки спостерігається відповідно до 5 та 3%.

Розпізнати гепатоптоз можливо під час іригографії за надмірним ортостатичним зміщенням правого вигину попереково-ободової кишки, що сформований нижнім краєм печінки за типом печінкової кривини. Нашій пацієнтці іригографію зроблено не було, тому що у половини пацієнтів з вісцероптозом у положенні стоячи відсутній стійкий контакт попереково-ободової кишки з печінкою. Це зумовлено більшим опущенням правого відділу попереково-ободової кишки у порівнянні з печінкою. У багатьох випадках визначити положення нижнього краю печінки дозволяє аналіз екскреторних урограм і черевних аортограм, що виконані у положенні пацієнта лежачи та стоячи. Це можливо завдяки більш низькому розташуванню правого вигину попереково-ободової кишки та тонкої кишки, якщо у пацієнта немає нефроптозу [3].

У випадку, що ми обговорюємо, захворювання кишечнику були виключені за допомогою колоноскопії. При цьому колоноптоз знайшов відображення у непрямих ознаках, що спостерігали при проведенні діагностичної процедури. Отже, остаточно визначитися з діагнозом вісцероптозу дозволяє рентгенографія органів черевної порожнини із застосуванням контрастної сполуки. Рентгенографія з барієвою зависсю підтвердила в нашої пацієнтки опущення шлунка II ступеня, опущення правої нирки та колоноптоз переважно за рахунок правої половини попереково-ободової кишки (провисання попереково-ободової кишки у гіпогастральну ділянку), доліхосигму.

Основні рентгенологічні критерії окремих видів вісцероптозу. Виділяють три ступені гастроптозу: I – нижня межа (або кривина) шлунка на 2-3 см вище лінії здухвинних кісток (горизонтальна лінія, що з'єднує гребні цих кісток); II – шлунок своєю вигнутою частиною «торкається» означеної лінії; III – шлунок частково чи повністю опущений нижче лінії здухвинних кісток [5]. Спостерігається зменшення розмірів газового міхура та згладжений кут Гіса.

Наявність нефроптозу оцінюється за опущенням нирки в ортостазі на висоту, що перевищує довжину тіла одного хребця, поява гострого кута у пієлоуретральному сегменті, ротація нижнього полюса нирки досередини та вперед.

Для правостороннього колоноптозу характерними є мобільний правий вигин попереково-ободової кишки, що лежить на гребні правої клубової кістки, зміщення сліпої кишки у порожнину малого таза, «гофрована» висхідна ободова кишка, низьке провисання правої частини попереково-ободової кишки до порожнини малого таза [6]. Може виявлятися фіксований перегин попереково-ободової кишки у печінковому куті за типом «двостволки». При запорах часто має місце цекостаз із розширенням сліпої кишки. У положенні пацієнта на лівому боці відзначається значне переміщення правого відділу попереково-ободової кишки вліво, зумовлене наявністю довгої власної брижі або загальної брижі з клубовою кишкою.

Вісцероптоз стає причиною порушення пасажу вмісту кишечнику та, як наслідок, пусковим механізмом патологічних станів інших відділів шлунково-кишкового тракту та нирок. У пацієнтки має місце хронічний товстокишковий стаз. Таке ускладнення вісцероптозу тягне за собою відсутність чи утруднення самостійного випорожнення. З метою випорожнення кишечнику хворі змушені користуватися проносними засобами або робити очисні клізми. Це має місце у нашої пацієнтки.

При хронічному товстокишковому стазі зазвичай спостерігають явища хронічного пієлонефриту. В аналізі сечі пацієнтки є зміни, що вказують на хронічний пієлонефрит (збільшення кількості лейкоцитів, наявність слизу, бактерій). Вірогідно, це відбувається з боку правої нирки, оскільки при УЗД виявлено її птоз та пієлоектазію. Вважають, що хронічний пієлонефрит є наслідком нефроптозу, який супроводжується порушеннями відтоку сечі. З іншого боку, певну роль може відігравати хронічна ендогенна інтоксикація, викликана тривалою затримкою кишкового вмісту. Розглядають також сукупність дії зазначених чинників.

При аналізі причин, що призвели до вісцероптозу, треба обов'язково враховувати НДСТ, що є гетерогенною патологією та містить симптомокомплекс патологічних станів з боку різних органів і систем [2]. Чи асоційований стан нашої пацієнтки з НДСТ? Скоріше за все, ні, бо відсутні характерні фенотипічні ознаки «слабкості» сполучної тканини з боку інших систем, органів та деформації скелета. Нагадаємо, фенотипово НДСТ має три варіанти: MASS-подібний, марфаноподібний і елерсоподібний. MASS-подібний фенотип представлений пролапсом мітрального клапана (M), аномаліями будови аорти (A), гіпереластичністю шкіри (S) і проявами з боку скелета (S). Марфаноподібний фенотип характеризується астенічною будовою тіла, арахнодактилією, деформацією грудної клітки, хребта, плоскостопістю, ураженням клапанного апарату серця та порушенням зору. При елерсоподібному фенотипі превалюють ознаки гіперрозтягнутості шкіри з гіпермобільністю суглобів різного ступеня.

При оцінці лабораторних даних у крові спостерігається лейкопенія, тенденція до гіпоглікемії. Вміст хлоридів натрію та калію у нормі (у пацієнтки не було блювання та діареї). Показники інших лабораторних аналізів без патологічних змін, що вказує на задовільний стан пацієнтки.

Водночас наявні трофічні зміни шкіри, волосся. Простежується синдром вегетативної дистонії з парасимпатикотонією (за показниками артеріального тиску, брадикардією, реакції щодо розвитку непритомного стану при акті дефекації). На фоні порушення харчування у жінки виникли певні нейроендокринні зміни. Вона відзначає відсутність менструації протягом останніх 6 місяців. На УЗД органів малого таза мають місце ознаки вторинної аменореї. У зв'язку з цим хотілося б нагадати, що дослідження останніх років виявили зв'язок між рівнем лептину в плазмі крові та порушеннями у репродуктивній системі [7]. Так, менархе настає при досягненні маси тіла в середньому 47,8 кг та співвідношенні маси жирової тканини до загальної маси тіла 17%, водночас для підтримки нормального менструального циклу цей показник повинен складати 22% [8]. Якщо вміст жирової тканини в організмі жінки менше, порушується зворотний зв'язок у системі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники». Встановлено участь лептину не тільки у регуляції фізіологічних процесів, які контролюють масу тіла, але й у патогенезі ожиріння, нервової анорексії, кахексії та неспецифічних розладів харчової поведінки. Все більше зустрічаються приховані форми цих синдромів серед дівчат, які прагнуть змінити свою фігуру та застосовують з цією метою різні дієти або лікарські препарати для зниження апетиту. Тому після огляду пацієнтки гінекологом був рекомендований гормональний скринінг (статеві, гормони щитоподібної залози, стероїдні гормони), вказано на необхідність спостереження та корекційної терапії цієї сфери, а також консультація психотерапевта.

При діагностиці вісцероптозу звертають увагу на його ступінь та порушення функції органів, що залучені у процес. Лікування в переважній більшості випадків консервативне, але деяким хворим може знадобитися оперативне втручання. Відновлення пацієнтів із вісцероптозом є складним, довгим процесом, що потребує сумісних зусиль декількох спеціалістів, у нашому клінічному випадку – гастроентеролога, уролога, гінеколога-ендокринолога, психотерапевта.

Призначена терапія повинна бути комплексною. Це корекція харчування та медикаментозні препарати для лікування основної патології, проведення мануальної дистонії дна шлунка та попереково-ободової кишки, нормалізація фізичної активності з призначенням відповідного комплексу лікувальної фізкультури. Регулюючу дію на вегетативну нервову систему та нормалізацію моторної активності органів травлення мають такі курси фізіотерапії, як імпульсна магнітотерапія, синусоїдальні модульовані струми, діадинамічні струми. Важливим компонентом є довгострокова, наполеглива психотерапія. Можливе призначення нейротропних засобів. Після стабілізації стану пацієнтки та збільшення маси її тіла необхідно планування гормональної терапії з метою відновлення репродуктивної функції [9].

Знання особливостей клінічного перебігу вісцероптозу дозволяє вчасно діагностувати патологію. Це необхідно для повноцінної індивідуальної тактики медичної допомоги таким пацієнтам, їх реабілітації, психологічної адаптації, а також попередження раннього розвитку інвалідизації.

Література

1. Комаров И.А., Исаев Ю.А. Варианты патологической подвижности толстой кишки в брюшной полости и способы ее оперативной коррекции // Хирургия. – 1996. – № 2. – С. 53-57.
2. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Рожкова М.Ю. Дисплазия соединительной ткани: основные желудочно-кишечные проявления // Эксп. Клин. гастроэнтерол. – 2010. – (6): с. 66-69.
3. Боковой С.П. Симптоматология и диагностика правостороннего висцероптоза // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 16-24.
4. Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота // Хирургическая анатомия печени и желчных путей. – М.: Медицина, 1972. – С. 297-380.
5. Van Welie A.J., Klein W.M., Draaisma J.M. The clinical or radiographic diagnosis of gastroptosis: Still relevant? // Gastro Open J. – 2017. – № 2 (1). – С. 14-19.
6. Романов П.А. Клинико-анатомическая характеристика вариантов и аномалий толстой кишки. – М.: Медицина, 1987. – 187 с. 7. Miller K.K., Parulekar M.S., Schoenfeld E. et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, № 7. – P. 2309-2312.
7. Blumbuliene Z. Casual analysis of menstrual disorders in adolescent girls // Ginecol. Pol. – 2003. – Vol. 74, № 4. – P. 267-273.
8. Антропова Е.Ю., Чечулина О.В., Мазитова М.И., Данилова О.В. Синдром нервной анорексии. Взгляд гинеколога-эндокринолога // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 99-101.

Abbott

Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки[2,3]

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень печінкових ферментів, знижує симптоми втоми, уповільнює прогресування хронічного гепатиту *[,1-4]

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. *Початкова терапія.* Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). *Підтримуюча терапія.* Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астенію, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17. 02. 2020.

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

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
# ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

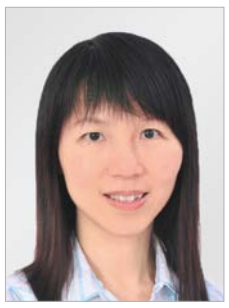
Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. **2.** Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap Res. 1999; 60(6): 335-348. **3.** Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. **4.** Kharchenko 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.

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

UKR2135671

Ефективність використання препарату Гептрал® у лікуванні коморбідної патології печінки

19 лютого 2020 року за ініціативи компанії Abbott відбулася науково-практична конференція у форматі телемосту «Місце адеметіоніну в лікуванні коморбідної патології печінки» за участю практичних лікарів з вісімнадцяти міст України та інших країн. З привітаннями до учасників конференції звернувся головний модератор заходу директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Степанов Юрій Миронович. Він також звернув увагу присутніх на актуальність питань діагностики та ефективного лікування захворювань печінки на тлі супутньої патології.



З доповіддю «Місце адеметіоніну в лікуванні коморбідної патології печінки» виступила **доктор медичних наук, професор Грейс Вонг (м. Гонконг, Китай).**

– Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з поширених патологій (M. Gaggini et al., 2013), яка часто супроводжується ожирінням та підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Під впливом оксидативного стресу та інших факторів ризику відбувається пошкодження гепатоцитів із подальшою трансформацією НАЖХП в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який згодом призводить до розвитку цирозу печінки. Згідно з останніми статистичними даними, НАСГ уражає близько 25% дорослих людей в усьому світі та є однією з провідних причин розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у мешканців США (V. Wong et al., 2016; Z. Younossi et al., 2018). Тому практичним лікарям ліпше розпочинати лікування таких хворих на стадії НАЖХП чи НАСГ, щоб мінімізувати розвиток ускладнень від прогресування захворювання.

Однією з важливих умов ефективної терапії НАСГ є корекція способу життя за допомогою довготривалих та комплексних програм по зниженню маси тіла з урахуванням стану коморбідності. Згідно з результатами досліджень, отриманих E. Vilar-Gomez et al. (2015), при втраті близько 10% маси тіла у хворих спостерігалася стабілізація мембран гепатоцитів та зменшення вираженості фіброзу печінки. У пацієнтів із морбідним ожирінням або у хворих із ІМТ>35 кг/м^2 та наявністю супутніх захворювань одним з можливих варіантів лікування є проведення баріатричних оперативних втручань через неможливість позбутися зайвої маси тіла, змінивши спосіб життя. Також пацієнтам необхідно відмовитися від вживання навіть мінімальних доз алкогольних напоїв, що негативно впливають на функціональний стан гепатоцитів (F. Aberg et al., 2019).

До медикаментозних засобів корекції НАСГ відносять використання вітаміну Е, піоглітазону (агоніст PPAR-γ), ліраглютиду (агоніст GLP-1), обетихолевої кислоти (агоніст фарнезоїдних Х-рецепторів). Дослідження дії елафібранору, ценікривіроку, селонсертибу знаходиться на стадії клінічних випробувань (V. Wong et al., 2016).

Одним з оптимальних препаратів є адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін – SAMe), молекула якого є фізіологічним субстратом (J. Mato et al., 1997) багатьох біохімічних реакцій (попередник синтезу глутатіону та донатор метильних груп у реакціях трансметилювання нуклеїнових кислот, біогенних амінів). Також адеметіонін має антиатерогенний (впливає на синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів), протизапальний (індукує синтез інтерлейкіну-10 та пригнічує активність фактора некрозу пухлин-α) та захисний (інгібує апоптоз нормальних гепатоцитів) ефекти (Z. Song et al., 2003; M. Martinez-Chantar et al., 2002; C. Webster et al., 2002).

З метою визначення ефективності препарату **Гептрал®** у лікуванні НАЖХП було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю 84 пацієнтів. Усіх хворих було поділено на 3 клінічні групи: до I входило 29 пацієнтів, які приймали препарат **Гептрал®** у дозі 1200 мг на добу, до II – 27 пацієнтів, що приймали препарат у дозі 800 мг на добу, до III – 28 учасників, які отримували плацебо. Основні лабораторні показники оцінювалися через 10 днів, 1 та 4 місяці. В результаті дослідження рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) нормалізувався через 10 днів у 86,2% пацієнтів, які приймали препарат **Гептрал®** у дозі 1200 мг на добу та через 1 місяць у 81,5% пацієнтів, які отримували адеметіонін у дозі 800 мг на добу (дозозалежний ефект). Також відзначалося зменшення вираженості холестазу, втоми, шкірного свербежу та жовтяниці (A.Y. Baranovsky et al., 2010).

В іншому проспективному обсерваційному дослідженні на базі 23 дослідницьких центрів в Індії пацієнти з ознаками внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) приймали адеметіонін (**Гептрал®**) у дозі від 800 до 1200 мг на добу. В результаті застосування препарату у них значно зменшився шкірний свербіж, жовтяниця, а також втомлюваність (у 32,5% пацієнтів при першому візиті та у 75,8% – при другому, p<0,0001). Також більшість пацієнтів відзначили хорошу переносимість препарату (M.P. Virukalpattigopalratnam et al., 2013).

Щоб отримати достатній клінічний ефект при застосуванні препарату **Гептрал®**, необхідно починати терапію з ін'єкцій по 500 мг на добу, в подальшому збільшуючи дозу до 1000 мг протягом двох тижнів, а далі перейти на пероральний прийом 2-3 таблеток на добу на необхідний період.

Професор Грейс Вонг також поділилася з присутніми власним клінічним досвідом щодо використання препарату **Гептрал®** у лікуванні пацієнтів із коморбідною патологією печінки з ВПХ.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 47 р., звернулася зі скаргами на підвищену втомлюваність. З анамнезу відомо, що К. страждає на цукровий діабет та вживає близько 4-5 алкогольних напоїв протягом тижня. Вихідні лабораторні показники у пацієнтки були такими: альбумін 41 г/л, загальний білірубін 16 мкмоль/л, лужна фосфатаза (ЛФ) 122 ОД/л, АЛТ 88 ОД/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 96 ОД/л, γ-глутамілтранспептидаза (ГГТП) 226 ОД/л, тромбоцити 214×10^9/л, міжнародне нормалізоване співвідношення 1,01, HBsAg/anti-HCV не виявлено, рівень цукру натщесерце становив 7,7 ммоль/л, загальний холестерин 6,2 ммоль/л, тригліцериди 3,3 ммоль/л. Було проведено ультразвукове дослідження печінки з виявленням ознак стеатозу. За даними еластографії (ФіброСкан) жорсткість паренхіми склала 7,7 кПА, показник контрольованого параметра затухання ультразвуку (CAP) – 322 дБ/м, що є ознакою тяжкого стеатозу. Основні рекомендації для пацієнтки були такими: виконання регулярних фізичних вправ, зменшення споживання алкоголю (до 1-2 напоїв на тиждень), додавання нових пероральних гіпоглікемічних препаратів та прийом адеметіоніну у дозі 1000 мг на добу. В результаті лікування показники функціонального стану печінки покращилися (значення ЛФ зменшилося до 9 ОД/л, АЛТ – до 45 ОД/л, АСТ – до 40 ОД/л).

Отже, при застосуванні препарату **Гептрал®** відзначається покращення функціонального стану печінки та зменшується виразність симптомів у пацієнтів із НАЖХП та внутрішньопечінковим холестазом.

У зв'язку з актуальністю теми та її важливим практичним значенням у модераторів з Мінська, Дніпра, Києва, Одеси та Харкова виникла велика кількість запитань до професора Грейс Вонг. Особливу зацікавленість присутні виявили до особливостей раннього діагностування НАЖХП за умови нормальних біохімічних показників крові пацієнта. Відповідаючи на питання, професор Д.Є. Данилов (м. Мінськ, Білорусь) наголосив на доцільності застосування еластографії печінки з режимом CAP у пацієнтів із нормальними біохімічними показниками за наявності метаболічного синдрому. При припущенні наявності цирозу чи активного фіброзу рекомендоване проведення біопсії печінки, яку застосовують не тільки у діагностиці, але й в оцінці ефективності лікування. У професора Л.Л. Пінського (м. Київ) особливу зацікавленість викликало використання феритину під час обстеження хворих із НАЖХП. Професор Грейс Вонг зазначила, що цей показник дозволяє оцінити активність запального процесу під час діагностики та оцінки ефективності лікування. Питання доцільності використання 13С-метацетинового дихального тесту у хворих з НАЖХП викликало зацікавленість у професора О.О. Бондаренко (м. Львів). Пані Грейс Вонг висловила думку щодо ефективності цього тесту та довготривалості дослідження порівняно з використанням еластографії з режимом CAP.

З доповіддю «НАЖХП: приховані загрози та можливості терапії» виступив **професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Леонід Леонідович Пінський.**

– Проблема поширеності та ранньої діагностики НАЖХП є одним з важливих та дискусійних питань сьогодення. Адже ця патологія є другим захворюванням після алкогольної хвороби печінки, внаслідок якої розвивається цироз, що в подальшому веде до необхідності трансплантації печінки. Часто НАЖХП є випадковою знахідкою при первинному зверненні пацієнтів з приводу цукрового діабету, жовчнокам'яної хвороби, ССЗ та інших хронічних захворювань (V. Ratziu et al., 2015). Тому необхідно повною мірою оцінити усі скарги пацієнта, звернувши увагу на один із важливих симптомів захворювання печінки – підвищеної втомлюваності. Зазвичай патологічна втомлюваність супроводжується нездатністю виконувати рутинну роботу протягом 6 або більше місяців, наявністю хронічної соматичної патології в анамнезі, не пов'язаної з фізичними навантаженнями, яка з часом прогресує.

Одним з оптимальних засобів лікування НАЖХП з ознаками ВПХ є препарат **Гептрал®**. Основною діючою речовиною є адеметіонін, зниження рівня якого супроводжується погіршенням функціональних показників печінки та подальшим розвитком структурних та дистрофічних змін (Q.A. Anstee et al., 2012). Адеметіонін також бере участь у синтезі фосфатидилхоліну (забезпечує відновлення структури мембран гепатоцитів), глутатіону (антиоксидатна та дезінтоксикаційна дія), таурину (виведення токсичних жовчних кислот), нейромедіаторів (зменшує прояви патологічної втоми) (S. Saigal et al., 2019). Згідно з результатами рандомізованого дослідження L. Boming et al. (2011), у групі прийому адеметіоніну (препарату **Гептрал®**) у дозі 500 мг 2 рази на добу перорально протягом 8 тижнів спостерігалося достовірне покращення показників ліпідного профілю та зниження рівня трансаміназ у пацієнтів із НАЖХП із ВПХ. Клінічна ефективність застосування препарату **Гептрал®** склала 90,3% в основній групі та 32,3% у контрольній (пацієнти приймали вітамін С перорально 3 рази на добу протягом 8 тижнів, p<0,05). Для отримання бажаного ефекту від лікування доцільним є використання стептерапії «2+8»: спочатку внутрішньовенне введення 500-1000 мг (1-2 флакони препарату **Гептрал®** внутрішньом'язово чи внутрішньовенно) протягом двох тижнів з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 500 мг 2-3 рази на добу протягом 8 тижнів.

Отже, у ході проведеного телемосту лікарі-практики ознайомилися з науково обґрунтованою інформацією та взяли активну участь в обговоренні основних моментів ефективного застосування препарату Гептрал® у клінічній практиці. Тому використання адеметіоніну в оптимальній дозі є рекомендованим для використання у терапії пацієнтів з проявами жовтяниці та свербежу, з НАЖХП та ознаками ВПХ.

Підготувала ***Ірина Неміш***

І.Е. Кушнір, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування

І.Е. Кушнір

Печінці належить провідна роль у процесах біотрансформації лікарських засобів. Вона є першим органом, який реагує на побічні явища унаслідок застосування препаратів. Сьогодні згідно з реєстром LiverTox®, що містить інформацію про підтверджену гепатотоксичність лікарських засобів, відомо більше ніж 1000 медикаментів, біологічно активних добавок (БАД), фітопрепаратів, які викликають медикаментозне ураження печінки (МУП) [12]. З кожним роком перелік цих препаратів зростає [2, 18].

У структурі захворювань печінки частота МУП становить у середньому 5-7%. Як правило, воно пов'язане з використанням протитуберкульозних, антибактеріальних препаратів, аналгетиків, гормональних, цитостатичних, гіпотензивних, антиаритмічних засобів. МУП є основною причиною гострого гепатиту у 30% пацієнтів старших 40 років, фульмінантної печінкової недостатності, яка потребує трансплантації печінки, у 25% випадків, а також у 10% може призвести до смерті [1, 3].

Істинна поширеність МУП залишається невідомою. Незважаючи на зростання обізнаності про гепатотоксичність препаратів, абсолютна частота реакцій печінки на ліки не знижується. Це зумовлено постійним зростанням асортименту доступних фармакологічних препаратів, широким використанням БАД, захопленням фітопрепаратами, які не проходять належного токсикологічного, радіологічного контролю, клінічних випробувань і приймаються пацієнтом самостійно, без призначення лікаря. Результати досліджень етіології гострої печінкової недостатності показали, що саме лікарські засоби є її основними причинами у США, країнах Європи та Японії. У США та Європі ідіосинкратичні реакції, зумовлені лікарськими засобами, найчастіше стають підставами МУП, тоді як використання традиційних комплементарних і дієтичних добавок є основною причиною МУП у країнах Азії [13].

Епідеміологія МУП утруднена через проблеми діагностики, встановлення істинного причинно-наслідкового зв'язку, несвоєчасне інформування про випадки МУП, відсутність загальних підходів до їх реєстрації. Важливі фармакоепідеміологічні відомості про МУП були отримані з бази даних досліджень загальної практики (GPRD) у Великобританії. Відповідно до них найбільш частими агентами, що викликають МУП, є антибактеріальні препарати, зокрема флуклоксацилін, еритроміцин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота і ко-тримоксазол, а також диклофенак і протиепілептичні засоби [14].

За даними Швейцарського реєстру з фармакоепідеміології в стаціонарі, поширеність МУП при госпіталізації була оцінена як 0,7%, а загальна захворюваність під час госпіталізації – 1,4%. Ще більш важливо, що пошкодження печінки не було зазначено в діагнозі в 52-68% випадків. Вивчення GPRD у Великобританії та бази даних шведської гепатологічної клініки показало, що рівень захворюваності на МУП становить 2,3-2,4 на 100 тис. населення на рік [11]. За результатами проспективного трирічного дослідження, проведеного у Франції, було встановлено, що захворюваність на МУП дорівнює 13,9 на 100 тис. населення, це щонайменше в 16 разів частіше, ніж за даними спонтанних повідомлень за той самий період [16]. Проспективне епідеміологічне дослідження, проведене в Ісландії протягом 2 років, продемонструвало вищу захворюваність на МУП порівняно з Францією: 19 на 100 тис. населення на рік. Незважаючи на те, що амоксицилін/клавуланова кислота використовувалася найчастіше, ризик розвитку МУП спостерігався лише в 1 з 2300 осіб, котрі його застосовували, тоді як найвищий ризик гепатотоксичності був пов'язаний з азатіоприном та інфліксимабом – в 1 з 133 і 148 осіб відповідно [7]. Проспективне загальнонаціональне дослідження, присвячене МУП, проведене у 17 університетських клініках Кореї, дало змогу встановити, що частота госпіталізації через МУП дорівнювала 12 на 100 тис. осіб. Основною причиною гепатотоксичності в Кореї, як і в багатьох інших країнах Азії, було використання різних форм рослинних препаратів [18]. У світі, зокрема Швеції, Іспанії, Ірландії, Франції, створено реєстри для фіксування випадків МУП.

Національними інститутами охорони здоров'я США в 2004 р. ініційовано і фінансується Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) – триваюче обсерваційне дослідження дітей (>2 років) і дорослих з підозрою на МУП [9]. Дослідження, проведені DILIN, зробили важливий внесок у розуміння клінічних, фармакологічних і генетичних аспектів МУП. Нещодавно була створена латиноамериканська мережа DILIN (LATINDILIN). Основною метою цього реєстру було проспективне виявлення істинних випадків МУП і збір біологічних зразків для досліджень генетичних біомаркерів [6].

Додатково до реєстрів МУП були також розпочаті одноцентрові когортні дослідження в Індії та Туреччині, за даними яких антибіотики та протитуберкульозні препарати є найбільш частими причинами МУП.

За механізмом фармакологічного впливу МУП класифікують на дві групи: 1) **індуковані прямим токсичним впливом** лікарського препарату на тканину печінки та 2) **ідіосинкратичні.** Пряму токсичність медикаментів фіксують у значної частини пацієнтів, які зазнали впливу препарату, вона є передбачуваною, розвивається протягом короткого часу (від годин до днів з моменту прийому лікарського засобу) і залежить від дози. Ідіосинкратичний лікарський гепатит, як правило, не пов'язаний з дозою препарату, належить до непередбачуваних реакцій, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта. Ураження печінки може мати латентний характер або проявлятися через тривалий час після прийому першої дози і прогресувати незалежно від відміни препарату. Саме ідіосинкратичні реакції становлять більшість випадків МУП, що зумовлює їх важливе клінічне значення і складність медичної проблеми.

До препаратів з прямою гепатотоксичною дією належать ацетамінофен, аміодарон, анаболічні стероїди, антиретровірусні засоби, вальпроєва кислота, циклоспорин, гепарини, холестирамін, нікотинова кислота, статини.

Гепатотоксичність ацетамінофену (парацетамолу) є найбільш поширеною причиною гострої печінкової недостатності (ГПН) у США і деяких країнах Європи. За даними офіційної статистики США, на частку пошкодження парацетамолом припадає 50% випадків ГПН. Половина випадків ГПН, як правило, зумовлена прийомом ацетамінофену протягом декількох днів у добових дозах 4-10 г, хоча за результатами багатоцентрового проспективного дослідження, проведеного у США, ГПН може розвинутися й у разі застосування цього препарату в добових дозах від 2 до 4 г [15].

Такі чинники, як прийом супутніх препаратів, голодування, системні захворювання та хронічне зловживання алкоголем, впливають на порогову токсичну дозу, діючи на цитохром Р450 (основний фермент, який перетворює ацетамінофен у реактивний метаболіт) або вміст глутатіону (головний фактор детоксикації). Якщо кількість глутатіону в мітохондріях зменшується, токсичний метаболіт ковалентно зв'язується з мітохондріальними білками і викликає збільшення продукції активних форм кисню. Останні призводять до активації протеїнкіназ із подальшим посиленням проникності мембран мітохондрій і вивільненням білків, які пошкоджують ядерну ДНК та при виснаженні АТФ спричиняють некроз гепатоцитів.

Ідіосинкратичну реакцію потенційно може викликати будь-який лікарський засіб, адже вона залежить від генетичних особливостей пацієнта й імунної реактивності організму. Водночас найчастіше зумовлюють персоніфіковану гепатотоксичність алопуринол, аміодарон, амоксицилін/клавуланова кислота, диклофенак, дисульфірам, ізоніазид, кетоконазол, лізиноприл, статини, сульфаніламіди, фенофібрат, контрацептиви, левофлоксацин, фенобарбітал, тамоксифен та ін.

Лікарям загальної практики слід пам'ятати також про потенційну гепатотоксичність фітопрепаратів і харчових добавок. Спостереження останніх десятиліть показали, що рослинні лікарські засоби можуть викликати широкий спектр пошкоджень печінки: від легкого безсимптомного підвищення рівня цитолітичних ферментів до тяжких запально-деструктивних процесів і судинних уражень органа.

Найвищий рівень доказів щодо гепатотоксичності мають препарати самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys*), м'яти болотної (*Hedeoma pulegioides*), чистотілу (*Chelidonium*), кава-кава (*Piper methysticum*), клопогону гроновидного (*Actaea racemosa*). Доведеною є гепатотоксичність листя креозотового куща (*Larrea tridentata*), сени (*Cassia angustifolia*), водно-спиртових екстрактів зеленого чаю і Herbalife.

У деяких реакціях ідіосинкратичного МУП беруть участь ті самі патогенетичні механізми, що і в розвитку прямих гепатотоксичних реакцій: утворення активних форм кисню, мітохондрільна дисфункція та змінений гомеостаз жовчних кислот. Унаслідок пошкодження гепатоцитів ідіосинкратичне МУП запускає запальну реакцію, в яку залучена вроджена імунна система. Основна гіпотеза полягає в тому, що неоантигени стимулюють клітини вродженої імунної системи й ініціюють запалення, зв'язуючись із toll-подібними рецепторами та рецепторами макрофагів. Антигени, отримані з пов'язаних із пошкодженням молекулярних структур (DAMP), діють як сигнали для активації вроджених імунних клітин. Білок групи 1 з високою рухливістю (HMGB1) є одним з раніше ідентифікованих DAMP. HMGB1 індукує інфільтрацію нейтрофілів, зв'язується з toll-подібними рецепторами і сприяє виділенню цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерферон-γ й інтерлейкін-1, тим самим активуючи

клітини Купфера і посилюючи ідіосинкратичне МУП. Крім того, вивільнення цитокінів і хемокінів може посилювати адаптивну імунну відповідь за допомогою різних механізмів. У процесі метаболізму лікарського засобу його метаболіт ковалентно зв'язується з печінковим білком або модифікованими білками, які експресуються на поверхні гепатоцитів, та утворює білкові гаптени (по суті, неповний антиген). Гаптен вивільняється після загибелі або пошкодження гепатоцитів і представлений антигенпрезентувальними клітинами з молекулами головного комплексу гістосумісності (HLA) класу II у кластері диференціювання CD4+ Т-клітин. Коли Т-клітини розпізнаються як чужорідні, після зв'язування з Т-клітинними рецепторами CD4+ Т-клітини потім активують кластер диференціювання 8 CD8+ Т-цитотоксичних клітин за допомогою секреції ФНП й інтерферону-γ. Цитотоксичні клітини CD8+ Т опосередковують цитотоксичні реакції й індукують гепатоцелюлярний апоптоз [19].

Факторами ризику розвитку МУП вважаються вік і стать пацієнта, етнічна належність, вживання алкоголю, вагітність, наявність поліморбідності, хронічних захворювань печінки, а також властивості лікарських препаратів і генетичні особливості організму пацієнта. Хоча під час старіння організму уповільнюються процеси метаболізму фармакопрепратів, не отримано переконливих даних про те, що похилий вік є фактором ризику МУП. Більше значення в цьому має наявність в осіб похилого віку поліморбідності та зумовлена нею поліпрагмазія. Проте доведений вплив віку на ризик розвитку МУП, спричиненого специфічними агентами. Зокрема, в осіб старших 50 років у 5 разів частіше розвивається МУП, асоційоване із застосуванням ізоніазиду. Вживання вальпроєвої кислоти є фактором ризику розвитку МУП у молодих пацієнтів. Найвищий ризик розвитку гепатоцелюлярного ушкодження мають діти до 10 років, а у дітей молодших 2 років можлива фульмінантна печінкова недостатність з летальним результатом внаслідок відмінності в метаболізмі лікарських засобів і зниження зв'язування білка з плазмою крові.

Епідеміологічні дані з Іспанії, США та Ісландії не засвідчили гендерних відмінностей у розвитку МУП, хоча у жінок виявлена більша сприйнятливість до тетрациклінів і нітрофуранів. Крім того, у пацієнток з МУП спостерігається вищий ризик прогресування захворювання у ГПН.

Етнічну належність слід вважати фактором ризику розвитку МУП. Внаслідок генетично зумовленого зниження активності цитохрому Р450 афроамериканці й латиноамериканці більш чутливі до прийому ізоніазиду. Південно-азіатське походження пацієнтів визнано потенційним фактором ризику ідіосинкратичних МУП, що призводять до фульмінантної печінкової недостатності, яка потребує трансплантації печінки.

Хронічне зловживання алкоголем спричиняє виникнення гепатотоксичних реакцій при нижчих дозах низки препаратів, значно збільшуючи тяжкість таких реакцій при застосуванні парацетамолу, ізоніазиду, нікотинаміду, метотрексату. Інформація про препарати, пов'язані з МУП у вагітних, обмежується в основному антигіпертензивними засобами (метилдопа та гідралазин), тиреостатичними препаратами для блокування синтезу тиреоїдних гормонів при гіперфункції щитоподібної залози (пропілтіоурацил) і протимікробними засобами (зокрема тетрациклін та антиретровірусні препарати).

Вплив супутніх захворювань на розвиток медикаментозно індукованої жирової хвороби печінки був оцінений у контрольованих дослідженнях. Останні дали змогу виявити, що ліки можуть працювати синергічно з іншими факторами ризику, сприяючи розвитку та прогресуванню захворювання печінки. Зокрема, за даними багатоцентрового дослідження за участю більш ніж 5000 жінок, терапія тамоксифеном удвічі підвищувала ризик розвитку жирової хвороби печінки протягом 5 років із захворюваністю 0,4% на рік порівняно з 0,2% у групі плацебо. Ожиріння та надлишкова маса тіла виявилися додатковими факторами ризику розвитку МУП. Доведені тригерна роль метотрексату в розвитку стеатогепатиту та фіброзу і вплив хронічного гепатиту В і С на ризик розвитку МУП при використанні антиретровірусної та протитуберкульозної терапії.

Отже, особливості лікарського препарату, зокрема його ліпофільність, доза, тривалість використання, хімічна структура, а також одночасне застосування декількох препаратів (поліпрагмазія) підвищують імовірність розвитку МУП.

Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) виділені 3 типи ідіосинкратичних МУП: гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний.

Для **гепатоцелюлярного типу** МУП характерне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми (ВМН), нормальний рівень лужної фосфатази (ЛФ) та коефіцієнт R (співвідношення рівнів АЛТ і ЛФ) ≥5.

Якщо рівень АЛТ перебуває в межах нормальних значень, а рівень ЛФ сягає більше 2 ВМН при індексі R ≤2, діагностують **холестатичний тип** МУП.

Змішаний тип МУП характеризується підвищенням рівнів АЛТ та ЛФ більш ніж у 2 рази та індексом R=2-5.

Крім ідіосинкратичних, з клінічної точки зору виділяють специфічні фенотипи МУП:

- реакція на медикаменти з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) – індукована лікарськими засобами гіперчутливість із залученням кількох органів і системними проявами, асоційована з прийомом протисудомних препаратів, алопуринолу, міноцикліну, синтетичних противірусних засобів із групи ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази;
- аутоімунний гепатит, індукований медикаментами, – гостре МУП із серологічними та/або гістологічними маркерами ідіопатичного аутоімунного гепатиту, асоційоване з прийомом диклофенаку, галотану, індометацину, інфліксимабу, метилдопи, міноцикліну, нітрофурантоїну та статинів;
- холестатичні ураження печінки (вторинний склерозивний холангіт, дуктопенічний синдром) – наявність гістологічних ознак, характерних для первинного склерозивного холангіту, хронічний холестаз, асоційований із втратою жовчних проток, зумовлені прийомом азатіоприну, андрогенів, амоксициліну/клавуланової кислоти, еритроміцину, естрадіолу, карбамазепіну, аміодарону, 6-меркаптопурину, інфліксимабу;
- гостра жирова дистрофія печінки – клінічний синдром зі швидким розвитком печінкової та органної недостатності, пов'язаний із поширеним мікровезикулярним стеатозом. До препаратів, що викликають цей вид МУП, належать аміодарон, противірусні засоби (диданозин, ставудин, зальцитабін) і вальпроєва кислота;
- стеатоз та стеатогепатит – неалкогольна жирова хвороба печінки, яку можна пов'язати із впливом специфічних препаратів, зокрема, метотрексату, 5-фторурацилу, кортикостероїдів, протизаплідних і протипухлинних засобів;
- вузлова регенеративна гіперплазія – дифузне утворення вузликів у центрі та на периферії гепатоцитів унаслідок прийому цитостатичних і протипухлинних препаратів (азатіоприну, бусульфану, блеоміцину, циклофосфаміду, хлорамбуцилу, цитарабіну, кармустину);
- пухлини печінки – гепатоцелюлярна аденома або карцинома, встановлена за допомогою гістологічного дослідження, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії. Причиною неопластичних новоутворень печінки стає використання анаболічних андрогенних стероїдів і пероральних контрацептивів.

За ступенем тяжкості МУП класифікують на легкі, середньотяжкі, тяжкі та летальні, або такі, що потребують трансплантації печінки.

МУП **легкого ступеня** характеризується безсимптомним підвищенням рівня АЛТ або ЛФ, а також помірним підвищенням рівня загального білірубіну (не більше 2 ВМН).

Помірний ступінь тяжкості МУП супроводжується підвищенням активності АЛТ або ЛФ, загального білірубіну понад 2 ВМН на фоні таких клінічних симптомів, як слабкість, нудота, блювання, біль у правому верхньому квадранті живота, свербіж, висип на шкірі, жовтяниця, відсутність апетиту, втрата маси тіла.

Про **тяжкий ступінь** МУП разом із підвищеним цитолізом і холестазом свідчать поява коагулопатії (міжнародне нормалізоване співвідношення ≥1,5) або наявність асциту, печінкової енцефалопатії та недостатності інших органів.

Найвищим ступенем тяжкості МУП є смерть або необхідність трансплантації печінки для її запобігання.

Діагностика МУП включає:

- ретельний збір анамнезу: з'ясовують перелік і кількість прийнятих пацієнтом препаратів (фармпрепаратів, БАД, лікарських трав), тривалість їх застосування і дози, можливість їх прийому пацієнтом у минулому, оцінюють інтервал між початком використання лікарського препарату і розвитком ураження печінки;
- оцінювання динаміки клінічних симптомів і виявлених лабораторних синдромів, що характеризують пошкодження печінки, у відповідь на відміну лікарського препарату;
- урахування конкретних факторів ризику МУП (вживання алкоголю, вагітність, хронічні та гострі захворювання, спадковий та алергологічний анамнез);
- виключення інших можливих причин пошкодження печінки (вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, механічна жовтяниця, первинний склерозивний холангіт, гранулематоз);
- урахування попередніх даних про гепатотоксичність лікарського засобу;
- ретельне оцінювання стану хворого після повторного (випадкового) прийому препарату;
- морфологічне дослідження біоптату печінки.

Слід відзначити, що біопсія печінки не належить до обов'язкових досліджень у діагностиці МУП. Але можливість її проведення розглядають при тривалому підвищенні рівня печінкових ферментів і ознаках погіршення функції органа, незважаючи на відміну підозрюваного лікарського засобу; при відсутності зниження активності АЛТ на 50% і більше через 30-60 днів (при гепатоцелюлярному пошкодженні) або ЛФ на 50% і більше від пікового рівня через 180 днів (при холестатичному ураженні), незважаючи на відміну підозрюваного лікарського засобу; у випадках, коли планується подальше використання або повторне призначення препарату, який спровокував МУП; для виключення хронічного захворювання печінки або хронічного МУП при персистенції змін лабораторних показників більше 6 місяців.

МУП є діагнозом виключення і потребує проведення повного спектра лабораторних та інструментальних досліджень з метою диференційної діагностики від інших захворювань (табл.).

Найважливішим принципом лікування МУП є негайна відміна препарату, підозрюваного у спричиненні ураження органа. Здебільшого при МУП відбувається спонтанне одужання без необхідності додаткового прийому специфічних препаратів.

На сьогодні не існує універсальних препаратів, рекомендованих для терапії при МУП. У разі розвитку гострого медикаментозного гепатиту, зумовленого прийомом лефлуноміду та тербінафіну, можна використовувати холестирамін у дозі 4 г через кожні 6 год протягом 2 тижнів, щоб прискорити виведення цих лікарських засобів.

Специфічним антидотом проти гепатотоксичності вальпроату є L-карнітин. Сприятливий вплив L-карнітину полягає у регулюванні ним мітохондріального рівня ацетил-КоА, що зумовлює посилення поглинання жирних кислот і бета-окиснення в мітохондріях. Рекомендована доза L-карнітину становить 100 мг/кг маси тіла (але менше 6 г) внутрішньовенно протягом 30 хв з подальшим прийомом по 15 мг/кг через кожні 4 год до клінічного поліпшення.

Єдиним антидотом з доведеною ефективністю при інтоксикації парацетамолом є N-ацетилцистеїн. Рекомендований пероральний прийом N-ацетилцистеїну в дозі 140 мг/кг протягом перших 3 діб із подальшим застосуванням по 70 мг/кг через кожні 4 год протягом 3 діб або внутрішньовенний 21-годинний режим: інфузія

Продовження на стор. 12.

І.Е. Кушнір, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування

Продовження. Початок на стор. 10.

Таблиця. **Основні дослідження, що використовуються для диференційної діагностики МУП [1, 10]**

Основні захворювання для диференційної діагностики	Основні діагностичні методи для диференційної діагностики
Гострі вірусні гепатити (А, В, С, Е, викликані вірусом Епштейна – Барр, цитомегаловірусом, вірусом герпесу)	Імуноферментне дослідження та ПЛР маркерів вірусних гепатитів: анти-HA-IgM, анти-HCV, HCV-РНК, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоімунний гепатит	Визначення рівня загального білка і білкових фракцій, IgG, антинуклеарного фактора, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Хвороба Коновалова – Вільсона	Визначення рівня сироваткового церулоплазміну, добової екскреції міді, огляд офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда – Кіарі	Кольорова допплерівська сонографія, комп'ютерна (магнітно-резонансна) ангіографія
Первинний біліарний холангіт	Визначення антинуклеарного фактора, антимітохондріальних антитіл
Первинний склерозивний холангіт	Магнітно-резонансна холангіографія
Жовчнокам'яна хвороба	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, магнітно-резонансна (комп'ютерна) холангіографія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
Неопластичні процеси	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, магнітно-резонансна (комп'ютерна) томографія і холангіографія

150 мг/кг упродовж 1 год з подальшим введенням препарату в дозі 50 мг/кг протягом 4 год, далі – 100 мг/кг упродовж 16 год.

Кортикостероїди використовують при аутоімуноподібному фенотипі МУП. Найчастіше цей фенотип МУП спричиняють препарати класу інгібіторів ФНП. Рекомендована доза метилпреднізолону становить 20-40 мг на добу з подальшим поступовим зниженням дози після нормалізації біохімічних показників протягом 6 місяців. Аутоімуноподібне МУП після відміни кортикостероїдів не може відновлюватися на відміну від справжнього аутоімунного гепатиту [5].

Адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, SAMe) відіграє важливу роль у ключових біохімічних процесах, зокрема, біосинтезі фосфоліпідів, синтезі глутатіону і таурину, кон'югації жовчних кислот, детоксикації жовчних кислот і ксенобіотиків, синтезі поліамінів, що мають важливе значення у формуванні структури рибосом і процесах регенерації. Такі властивості адеметіоніну, як здатність підвищувати рівень глутатіону в мітохондріях і підтримувати їх функціональну активність, інактивувати систему цитохрому Р450, пригнічувати експресію ФНП, стали підставою його широкого застосування у клінічній практиці, в тому числі при МУП. Важливу роль у цьому аспекті відіграють антифібротичні, антинейротоксичні й антидепресивні властивості адеметіоніну. Ефективність адеметіоніну при МУП, викликаних призначенням протипухлинних препаратів, доведена в низці досліджень. Є дані про ефективність адеметіоніну в лікуванні холестатичних форм МУП, зумовлених застосуванням метотрексату, циклоспорину і кортикостероїдів у хворих із тяжкими формами псоріазу. Рекомендована схема призначення адеметіоніну: 1000 мг на добу внутрішньовенно протягом 2 тижнів, далі – 1000-1500 мг на добу перорально протягом 1 місяця.

При холестатичному та змішаному варіантах МУП доцільне призначення урсодезоксихолевої кислоти, ефективність якої доведена в багатьох клінічних дослідженнях. Рекомендований режим застосування урсодезоксихолевої кислоти – 13-15 мг/кг на добу за 2-3 рази. Можливе тривале багатомісячне використання препарату до регресування явищ холестазу.

Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) продемонстрували свою ефективність при експериментальних моделях токсичного гепатиту, індукованого прийомом парацетамолу, тетрацикліну та індометацину, що зумовило доцільність їх призначення при МУП у людей. Лікувальний ефект ЕФЛ полягає в нормалізації структури мембран та органел клітини, зменшенні та зникненні некрозу гепатоцитів, посиленні їх регенерації та зниженні інтенсивності утворення сполучної тканини. Хороший гепатопротекторний ефект отримано при використанні ЕФЛ у складі лікувальних комплексів на тлі дезінтоксикаційної терапії у пацієнтів із токсичним ураженням печінки, викликаним галогеновими вуглеводнями, фосфорорганічними пестицидами, протиепілептичними препаратами, а також у хворих онкогематологічного профілю, які отримували курси поліхіміотерапії з приводу неходжкінської лімфоми, гострого лейкозу та хронічного мієлолейкозу. Рекомендований режим застосування ЕФЛ: внутрішньовенне введення від 500 до 1000 мг протягом 7-10 днів з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 1800 мг/добу. Тривалість терапії визначається вираженістю цитолітичного синдрому і становить від 4 до 12 тижнів.

Глутатіон є природним компонентом клітин усіх тканин організму. Він забезпечує широкий спектр біологічних функцій і має фундаментальне значення для численних біохімічних і метаболічних процесів. Сульфгідрильні групи цистеїну, що входять до складу глутатіону, є потужними антиоксидантими агентами. У зв'язку з цим вони стають основною метою електрофільної атаки хімічних речовин або їх активних метаболітів, що призводить до інактивації потенційно токсичних екзогенних речовин. Таким чином, препарат справляє захисну дію на життєво важливі нуклеофільні ділянки, при атаці на які починається процес пошкодження клітин. Крім того, глутатіон, відновлений у результаті взаємодії з великою кількістю окиснених органічних метаболітів, утворює менш токсичні кон'юговані сполуки, які згодом легше метаболізуються і виводяться в складі меркаптурової кислоти. Глутатіон зв'язує велику кількість ліпофільних сполук, запобігаючи їх вбудовуванню в ліпідний шар мембран і порушенню функцій клітини, покращує стабільність клітинної мембрани, захищає мембрану клітин печінки, підвищує активність ферментів печінки і сприяє детоксикації та відновній активності органа шляхом знищення вільних радикалів. З урахуванням цих властивостей глутатіон призначають у разі реакцій гепатотоксичності, механізмами розвитку яких можуть бути етиловий або медикаментозний гепатотоксикоз. Препарати глутатіону вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 1-2 флакони (600-1200 мг) протягом 10-30 днів, далі – приймають перорально по 2-4 капсули (250-1000 мг) на добу впродовж 1-6 місяців. При тяжких токсичних ураженнях печінки дозу глутатіону для внутрішньовенного введення, згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, можна підвищувати до 2400 мг/добу.

БАД на основі лимоннику китайського продемонструвала хороший гепатопротекторний, багатоплановий антиоксидантний ефект, антитоксичну дію. Під впливом цього засобу відновлюються функції гепатоцитів, нормалізується рівень печінкових ферментів. В основі механізму дії похідних лимоннику китайського лежить активація ферментної системи печінки, що відповідає за метаболізм ксенобіотиків, а також антиоксидантної системи. Протекторний ефект цієї добавки був доведений при експериментальному ушкодженні печінки ацетамінофеном, конкаваліном А, галактозаміном. Використання похідних лимоннику китайського обґрунтоване їх впливом на ключові фактори розвитку ушкодження печінки, зокрема, пригніченням продукції ФНП активними нейтрофілами, купферівськими клітинами і макрофагами, інгібуванням впливу вільних радикалів на клітинні структури, запобіганням апоптозу й аутофагії гепатоцитів, що в результаті сприяє відновленню ушкоджень ядра і ДНК гепатоцитів. Режим застосування при МУП – по 25 мг 3 рази на добу протягом 1-3 місяців.

Профілактика МУП має включати ретельний збір анамнезу до призначення медикаментозної терапії, персоналізовану ідентифікацію пов'язаних із нею факторів ризику у конкретних пацієнтів. Важливе значення має уникнення поліпрагмазії з метою виключення міжлікарських взаємодій. У разі призначення потенційно гепатотоксичних препаратів слід проводити моніторинг лабораторних показників цитолізу та холестазу. Для запобігання МУП за можливості слід застосовувати препарати з високим профілем безпеки. У разі призначення препаратів з потенційно високою гепатотоксичністю в окремих випадках доцільно проводити генетичні тести на індивідуальну чутливість, зокрема визначення поліморфізму генів систем біотрансформації.

Література

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2019. – № 29 (1). – С. 101-131.
2. Недашківський С.М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 2 (97). – С. 63-70.
3. Ткач С.М. Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени // Здоров'я України. – 2018. – № 2. – С. 31-33.
4. Chen M., Susuki A., Thakkar S. et al. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans // Drug Discov Today. – 2016. – № 21. – P. 648-653.
5. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M., Rodriguez L.A.G. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // Br J Clin Pharmacol. – 2004. – № 58. – P. 71-80.
6. Bessone F., Hernandez N., Lucena M.I., Andrade R.J. Latin DILI Network Spanish DILI Registry. The Latin American DILI registry experience: a successful ongoing collaborative strategic initiative // Int J Mol Sci. – 2016. – № 17. – P. 313.
7. Bjornsson E.S., Bergmann O.M., Bjornsson H.K. et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // Gastroenterology. – 2013. – № 144. – P. 1419-1425.
8. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: herb-aland dietary supplement hepatotoxicity // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – № 37 (1). – P. 3-17.
9. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // Gastroenterology. – 2008. – № 135. – P. 1924-1934.
10. Chalasani N.P., Ayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am J Gastroenterol. – 2014. – № 109. – P. 950-966.
11. De Valle M.B., Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Bjornsson E. Druginduced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – № 24. – P. 1187-1195.
12. Drug-Induced Liver Injury Network. http://www.dilin.org.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // Journal of Hepatology. – 2019. – P. 1-40.
14. Garcia Rodriguez L.A., Ruigomez A., Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom // Pharmacotherapy. – 1997. – № 17. – P. 721-728.
15. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. – 2005. – № 42. – P. 1364-1372.
16. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // Hepatology. – 2002. – № 36. – P. 451-455.
17. Wai C.-T., Tan B.-H., Chan C.-L. et al. Druginduced liver injury at an Asian center: a prospective study // Liver Int. – 2007. – № 27. – P. 465-474.
18. World Health Organization.Drug safety: adverse drug reactions. WHO Newsletter No. 293 (2014). Available from: [https://www.who.int/mediacentre/ factsheets/ fs293/ru/], last accessed Dec 12, 2018.
19. Ye H., Nelson L., Gomez del Moral M. et al. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury // World J Gastroenterol. – 2018. – № 24 (13). – P. 1373-1385.

Christopher J. Black, Lesley A. Houghton and Alexander C. Ford

Ведення пацієнтів з функціональною диспепсією: нові розробки та актуальні рекомендації

Диспепсія – одна з найпоширеніших скарг з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Кожну п'яту людину в світі хоча б один раз турбувала ця проблема. Проте лише 40% з цих людей звертаються до сімейного лікаря. Й усього 15% із них звертаються потім до вузького спеціаліста для подальшого обстеження та лікування.
Загальні витрати служби охорони здоров'я США на ведення пацієнтів з диспепсією сягають 18 млрд доларів на рік. Якщо взяти до уваги, що диспепсія негативно впливає на фізичні, психічні та соціальні аспекти життя людини, суттєво знижує якість життя, то реальні витрати для суспільства є значно вищими. Крім того, зменшується економічна продуктивність, тому що людина з диспепсією вимушена брати лікарняні через поганий стан здоров'я та неможливість нормально працювати під час загострення патології.
Розглянемо актуальні дослідження особливостей перебігу та лікування диспепсії, ведення пацієнтів з цією патологією та нові клінічні рекомендації, зокрема, нещодавно опубліковані спільні настанови Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology, ACG) та Канадської асоціації гастроентерології (Canadian Association of Gastroenterology, CAG) 2017 року, останні оновлення настанов Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), рекомендовані Об'єднаною європейською гастроентерологією (2015). Також розглянемо Азіатський консенсус-звіт про функціональну диспепсію (Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia, ACFD) 2012 року.

Диспепсія характеризується такими симптомами з боку верхніх відділів ШКТ: епігастральне печіння/епігастральний больовий синдром (ЕБС) та раннє насичення/постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС). Пацієнти з такими симптомами поділяються на 3 групи: I – пацієнти, які ще не пройшли додаткові обстеження для верифікації діагнозу; II – пацієнти, в яких під час обстеження виявили органічні чи структурні зміни ШКТ, що стали причиною появи симптомів; III – пацієнти, в яких не виявили органічну патологію ШКТ, тобто ті, що мають функціональну диспепсію (ФД).

Органічні причини диспептичних розладів – це інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), виразкова хвороба, рак верхніх відділів ШКТ, жовчнокам'яна хвороба, патологія підшлункової залози. Пацієнти з такими симптомами потребують специфічного лікування. Труднощі полягають у тому, щоб визначити об'єм необхідних досліджень та схему лікування тим пацієнтам, у яких не виявлено органічної причини симптомів і які мають ФД.

Відповідно до IV Римських критеріїв, під ФД слід розуміти патологічний стан, який супроводжується відчуттям швидкого насичення та переповнення шлунка, болем в епігастральній ділянці або епігастральним печінням за відсутності будь-яких органічних змін з боку ШКТ. Відповідно, виділяють два синдроми – ЕБС та ПДС.

ЕБС – це наявність болю/печіння в епігастрії щонайменше 1 раз на тиждень за останні 3 місяці. Біль може виникати при голодуванні та зменшуватися під час прийому їжі. Також можуть виникати постпрандіальне епігастральне здуття, відрижка та нудота, які не є специфічними симптомами диспепсії.

ПДС характеризується відчуттям переповнення шлунка після вживання нормального об'єму їжі або раннім насиченням, що перешкоджає прийому звичайного об'єму їжі. При ПДС симптоми з'являються щонайменше 3 рази на тиждень протягом останніх 3 місяців. Також можуть виникати постпрандіальний епігастральний біль або печіння, відрижка та нудота, які не є специфічними симптомами цього захворювання.

При ЕБС та ПДС може виникати печія, що не є специфічним проявом диспепсії. Симптоми, які зникають після проходження газів чи калу, не слід вважати ознаками диспепсії. Пацієнт одночасно може мати ЕБС і ПДС. Клінічні випробування показали, що така ситуація характерна для третини людей з ФД.

Лікування

Виявлення *H. pylori* та ерадикаційна терапія

Згідно з клінічними настановами ACG/CAG, NICE, консенсусом ACFD усі пацієнти з ФД та проявами диспепсії, які не проходили раніше обстеження, повинні зробити неінвазивне дослідження на *H. pylori*. У разі виявлення інфекції необхідна ерадикаційна терапія.

ACG/CAG зробили метааналіз 22 РКД, оцінивши загалом 4896 пацієнтів з *H. pylori* й ФД, і порівняли ефективність впливу ерадикаційної терапії та прийому плацебо на купірування симптомів диспепсії [7]. Отримали статистично значущу різницю між сприятливим впливом ерадикації *H. pylori* і плацебо у зниженні ризику наявності залишкових явищ диспепсії.

Антисекреторна терапія

Згідно з настановами NICE, усі пацієнти, які мають недосліджувану диспепсію, повинні пройти 4-тижневий курс антисекреторної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП), а за відсутності відповіді на ІПП – перейти на антагоністи H_2-рецепторів. Якщо після ерадикаційної терапії *H. pylori* прояви диспепсії залишаються (при негативних тестах на *H. pylori*), пацієнтам з ФД рекомендовано застосовувати ІПП або антагоністи H_2-рецепторів.

Настанови ACG/CAG рекомендують проводити антисекреторну терапію лише тим пацієнтам, у яких після успішної ерадикації *H. pylori* залишилися симптоми диспепсії, та не рекомендують застосовувати антагоністи H_2-рецепторів особам з недосліджуваною диспепсією.

NICE виступає проти тривалого застосування ІПП і пропонує дати пацієнту можливість самостійно контролювати прийом препаратів за потребою. Натомість, ACG/CAG рекомендують повністю відмовитися від прийому ІПП, якщо протягом 8-тижневого курсу лікування вони не дали ефекту.

Нейромодулятори

Інтерес до застосування нейромодуляторів як потенційної терапії пацієнтів з ФД базується на концепції осі «головний мозок – кишечник» при функціональних гастроінтестинальних розладах, а також асоціації ФД з лабільністю настрою та соматизацією. Результати дослідження показали, що тривожність (не депресія) була пов'язана зі збільшенням ризику розвитку ФД протягом 10 років [67] майже у 8 разів. Також було виявлено, що деякі антидепресанти можуть покращити фундальну релаксацію при ФД та мають знеболювальний ефект [69].

Рандомізованих клінічних досліджень (РДК), які б досліджували ефективність нейромодуляторів у лікуванні пацієнтів з ФД, зовсім небагато. Найкращі докази ефективності нейромодуляторів ґрунтуються на попередніх систематичних оглядах та метааналізах. Так, корисними для пацієнта з ФД можуть бути трициклічні антидепресанти (ТЦА), такі як амітриптилін та іміпрамін, та антипсихотичні препарати, такі як сульпірид та левосульпірид.

Аналіз 3 РКД за участю 339 пацієнтів з ФД показав, що коефіцієнт частоти диспепсичних симптомів, які не поліпшуються при ТЦА, порівняно з плацебо, становив 0,74 (95% ДІ 0,61-0,91). ТЦА можуть давати кращий ефект при лікуванні пацієнтів з ЕБС, ніж з ПДС, як показано в дослідженні [71].

ACG/CAG рекомендують застосовувати ТЦА для лікування пацієнтів, які не відповіли на терапію ІПП та ерадикаційну схему *H. pylori*. Цікаво, що ТЦА також пропонують застосовувати особам з недослідженою диспепсією (незважаючи на те що для цієї групи пацієнтів дані РКД відсутні), так як більшість таких пацієнтів з високою ймовірністю мають ФД. NICE не рекомендує використовувати ТЦА у пацієнтів з ФД, проте вбачає необхідність у проведенні подальших досліджень у цьому напрямі. ACFD підтримує застосування антидепресантів та анксіолітиків у пацієнтів з ФД, але вказує на низький рівень доказовості цієї рекомендації.

Прокінетики

Багато пацієнтів з диспепсією мають порушення транзиту їжі через шлунок, тобто ПДС, що є підставою для призначення прокінетичних лікарських засобів.

Метааналіз РДК показав, що прокінетики значно ефективніші в лікуванні пацієнтів з ФД, ніж плацебо [74]. Ці дані були підтверджені в оновленому метааналізі, проведеному ACG/CAG у процесі підготовки настанов. Незважаючи на те що найкращий результат показав прокінетик цизаприд, він був відмінений через високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [75].

У країнах Європи, Великої Британії та США є доступним прокінетик метоклопрамід, але його не рекомендується застосовувати для лікування пацієнтів з ФД через недостатність клінічних випробувань. Він має багато потенційно загрозливих побічних ефектів, зокрема незворотню пізню дискінезію [23]. У настановах ACG/CAG на основі метааналізу досліджень з використанням домперидону були висловлені побоювання щодо безпечності препарату, оскільки він негативно впливає на роботу серця, подовжуючи інтервал *QT*.

З урахуванням даних досліджень та рекомендацій ACG/CAG прокінетики призначаються пацієнтам з ФД у разі неефективності ТЦА. У настановах NICE відсутні рекомендації щодо застосування прокінетиків у пацієнтів з ФД, тому що випробування застосування цизаприду було невдалим. ACFD підтримує застосування прокінетиків у пацієнтів з ФД.

Психотерапія

Вплив психотерапії на стан здоров'я пацієнтів з диспепсією поки залишається недостатньо вивченим. За останні роки отримано результати лише 4 випробувань, які можуть враховуватися у метааналізі.

Метааналіз, проведений ACG/CAG, показав користь психотерапії у лікуванні пацієнтів з диспепсією для зменшення симптомів патології. Таким чином, психотерапію можна рекомендувати у тих випадках, коли медикаментозна терапія не дала бажаного ефекту. Звичайно, психотерапія повинна проводитися кваліфікованим спеціалістом, а пацієнт має бути зацікавленим у такому методі лікування.

Альтернативна терапія

У лікуванні пацієнтів з диспепсією застосовується багато альтернативних методів. Наприклад, інтерес становить суміш з 9 рослин, яка включає розторопшу, ромашку, екстракти м'яти, солодки та ін. Проте ACG/CAG рекомендують з обережністю вдаватися до фітотерапії, адже незважаючи на незначну, але статистично значущу ефективність фітопрепаратів у випробуванні, у клінічній практиці такий метод є дискусійним.

Згідно з настановами ACG/CAG, рутинне застосування альтернативних методів лікування пацієнтів з ФД не рекомендоване. Пацієнт може спробувати нетрадиційне лікування в разі неефективності інших медикаментозних методів (хоча чіткі докази їх ефективності відсутні).

Переклала з англ. ***Ілона Цюпа***

J.D. Feuerstein, K.L. Isaacs, Y. Schneider, S.M. Siddique, Y. Falck-Ytter, S. Singh, по поручению Комитета по клиническим рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника с преимущественной манифестацией в молодом возрасте. По результатам популяционных когортных исследований у большинства больных идентифицируют легкую или среднетяжелую формы ЯК. Приблизительно у 15% пациентов болезнь имеет агрессивное течение, 20% больных требуется стационарное лечение [3, 4]. Пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК подвержены высокому риску колэктомии уже через 5-10 лет после манифестации болезни.

В этом руководстве для определения степени тяжести ЯК использовались критерии Truelove и Witts (табл. 1), оценка симптомов осуществлялась по шкале Мейо (табл. 2). ЯК среднетяжелой и тяжелой формы идентифицируют у тех пациентов, которые зависимы или рефрактерны к кортикостероидной терапии (после исключения инфекционного поражения кишечника), имеют серьезные поражения кишечника, которые визуализируются при эндоскопии (наличие язв), а также высокий риск проведения колэктомии. 6-12 баллов по клиническим критериям шкалы Мейо и 2-3 балла по эндоскопическим критериям дают основание идентифицировать у больного среднетяжелую или тяжелую форму ЯК.

Стадия обострения тяжелой формы ЯК устанавливается в случае выявления у пациента следующих симптомов (по шкале Truelove и Witts): частота дефекации с кровью ≥6 при наличии по крайней мере одного критерия системной интоксикации (частота сердечных сокращений >90 уд./мин, температура тела >37,8 °С), уровень гемоглобина <10,5 г/дл и/или скорость оседания эритроцитов >30 мм/ч.

Длительная терапия среднетяжелой и тяжелой форм ЯК проводится разными группами препаратов: антагонистами фактора некроза опухоли (TNF), антиинтегриновыми средствами (ведолизумаб), ингибиторами янус-киназ (тофацитиниб), иммуномодуляторами (тиопурины, метотрексат). Большинство препаратов, которые применяются для индукции ремиссии ЯК, могут использоваться для дальнейшего поддержания ремиссии (кроме кортикостероидов и циклоспорина).

Таблица 1. **Критерии Truelove и Witts**

Характеристика	Легкая	Тяжелая	Фульминантная
Частота дефекации с кровью	<4	>6	>10
Кровь в кале	Периодически	Часто	Постоянно
Температура тела	Норма	>37,5	>37,5
Пульс, уд./мин	Норма	>90	>90
Гемоглобин, г/дл	Норма	<75% нормы	Требуется переливание крови
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	≤30	>30	>30
Рентгенографические симптомы	Норма	Наличие воздуха в кишечнике, отек, симптом отпечатка пальца	Дилатация кишечника
Клинические симптомы	Нет	Тенезмы	Тенезмы и вздутие живота

Таблица 2. Индекс активности ЯК (шкала Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота дефекации	Нормальная частота испражнений	На 1-2 больше, чем обычно	На 3-4 больше, чем обычно	На 5 больше, чем обычно
Кровь в кале	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки (эндоскопически)	Норма	Эритема, снижение васкуляризации	Рыхлость, выраженная эритема, эрозии	Изъязвления, сильная рыхлость, спонтанное кровотечение
Общая оценка состояния врачом	Норма	Легкий колит	Среднетяжелый колит	Тяжелый колит

Данное руководство основывается на возможности терапии индуцировать и поддерживать ремиссию у амбулаторных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК, а также на отсрочке проведения колэктомии у стационарных больных. В процессе оценки эффективности терапии учитывались следующие критерии: индукция и поддержание эндоскопической ремиссии, возможность поддержания ремиссии без применения кортикостероидов, наличие серьезных побочных эффектов (инфекции, злокачественные новообразования), переносимость препаратов.

Рекомендации по ведению амбулаторных взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК

1. Для амбулаторного лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК рекомендовано применение инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба или тофацитиниба (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Данная рекомендация основывается на результатах 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивали TNF-антагонисты, ведолизумаб и тофацитиниб с плацебо. Индукция ремиссии оценивалась через 6-8 недель терапии, поддержание ремиссии – через 30-54 недели. Следует отметить, что во всех исследованиях действующие вещества показали лучшие результаты в сравнении с плацебо – как для индукции ремиссии, так и для ее поддержания. Все препараты хорошо переносились пациентами, отмечена низкая частота появления серьезных нежелательных эффектов, которая не отличалась от группы плацебо.

2a. С целью индукции ремиссии у амбулаторных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК, которые нечувствительны к биологической терапии, Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) предлагает использовать инфликсимаб или ведолизумаб вместо адалимумаба или голимумаба (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Пациенты с менее тяжелым течением ЯК могут выбрать адалимумаб или голимумаб в качестве альтернативных препаратов, обосновывая это удобной лекарственной формой (растворы для подкожного введения).

2b. AGA не дает никаких рекомендаций в пользу или против применения тофацитиниба в сравнении с другими биологическими агентами для индукции ремиссии у амбулаторных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК, которые не отвечают на биологическую терапию (*рекомендация отсутствует, недостаточность доказательств*).

Опыт постмаркетингового применения тофацитиниба в качестве первой линии терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК, а также сведения о безопасности его длительного приема ограничены.

Метаанализ 12 РКИ (2720 пациентов), в которых оценивалась эффективность разных агентов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК (инфликсимаб – 4 исследования, 667 пациентов, адалимумаб – 3 исследования, 741 пациент, голимумаб – 2 исследования, 586 пациентов, ведолизумаб – 1 исследование, 206 пациентов и тофацитиниб – 2 исследования, 520 пациентов) продемонстрировал, что инфликсимаб был более эффективен, чем адалимумаб (умеренная достоверность) и голимумаб (низкая достоверность); при сравнении инфликсимаба и ведолизумаба не было отмечено достоверной разницы. Важно отметить, что в исследованиях дозы препаратов, которые использовались для лечения пациентов, не были оптимизированы. Учитывая одинаковый механизм действия инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба, в случае соблюдения адекватной концентрации лекарственного средства, возможно, эффективность этих препаратов могла быть сопоставимой.

2c. Для индукции ремиссии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК, которые ранее получали терапию инфликсимабом (особенно в случае отсутствия первичного ответа на лечение), AGA предлагает использовать ведолизумаб или тофацитиниб (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Рекомендация основывается на данных метаанализа 4 РКИ с участием 967 пациентов, которые ранее получали терапию TNF-антагонистами. Обнаружено, что тофацитиниб более эффективен, чем адалимумаб (низкая достоверность) и ведолизумаб (очень низкая достоверность), но ведолизумаб демонстрирует лучшие результаты в сравнении с адалимумабом (очень низкая достоверность). Следует отметить, что в исследования по эффективности адалимумаба были включены только те пациенты, у которых отмечалось ухудшение ответа на инфликсимаб или непереносимость терапии (больные с первичным отсутствием ответа были исключены). В исследованиях ведолизумаба 50% пациентов первично

не ответили на лечение инфликсимабом. Как показывает практика, таких больных лечить гораздо сложнее. Соответственно, суммарная оценка ответа на терапию тофацитинибом и ведолизумабом была бы выше, если бы в исследование адалимумаба были включены пациенты с первичным отсутствием ответа на инфликсимаб [15].

3a. Пациентам с активным ЯК средней и среднетяжелой степени для индукции ремиссии AGA не рекомендует использовать монотерапию тиопурином (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

3b. Монотерапия тиопурином может быть использована для поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК, которые находятся в стадии ремиссии (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Этот вывод основывается на результатах 3 клинических исследований, в которых сравнивали тиопурины с плацебо или тиопурины с 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК) для индукции свободной от кортикостероидной терапии ремиссии [16-20]. Несмотря на то что применение тиопуринов ассоциировано с более высокой частотой достижения свободной от кортикостероидов ремиссии в сравнении с плацебо или 5-АСК, качество доказательств было очень низким. Ввиду медленного действия тиопуринов их применение в режиме монотерапии у пациентов в стадии обострения ЯК вряд ли будет эффективным. Поэтому эксперты сошлись во мнении, что применение тиопуринов для индукции ремиссии – это не самое удачное решение. На основе метаанализа 7 исследований, в которых сравнивалась эффективность тиопуринов с плацебо и 5-АСК для поддержания ремиссии, тиопурины продемонстрировали наилучшие результаты [17, 18, 20-24].

3c. Применение монотерапии метотрексатом для индукции или поддержания ремиссии не рекомендовано у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

В метаанализе 3 исследований, в которых оценивалась эффективность применения метотрексата и 5-АСК или метотрексата и плацебо, не зафиксировано достоверной разницы между показателями индукции ремиссии [25, 26].

4a. У пациентов с активной формой среднетяжелого и тяжелого ЯК для индукции ремиссии AGA предлагает использовать биологическую терапию (TNF-антагонистами или ведолизумабом) или тофацитиниб, а не монотерапию тиопурином (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

4b. AGA не предоставляет никаких рекомендаций в пользу или против биологической терапии (TNF-антагонистами или ведолизумабом) или тофацитиниба для поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК в стадии ремиссии (*рекомендация отсутствует, недостаточность доказательств*).

В клиническом испытании, которое состояло из 3 частей (UC-SUCCESS), выявлено, что монотерапия инфликсимабом показывает лучшие результаты относительно эндоскопической ремиссии ЯК, чем монотерапия тиопурином. Согласно предыдущим рекомендациям AGA для индукции ремиссии наиболее подходящими являются биологические агенты (TNF-антагонисты или ведолизумаб) или тофацитиниб, а не тиопурины. Ввиду того факта, что исследование UC-SUCCESS было прекращено преждевременно, сравнительные данные об эффективности биологической терапии или тофацитиниба и тиопуринов в качестве поддерживающей терапии отсутствуют [27].

5a. Для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК предпочтительно применение комбинированной терапии TNF-антагонистами или ведолизумабом с тиопурином или метотрексатом, а не биологической монотерапии (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Пациенты (особенно с менее тяжелым течением ЯК), у которых риск возникновения нежелательных побочных эффектов биологической монотерапии оценивается более низко в сравнении с комбинированной терапией, могут выбрать первую стратегию.

5b. Для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК предпочтительней применение комбинированной терапии TNF-антагонистами, или ведолизумабом с тиопурином, или метотрексатом, а не монотерапия тиопурином (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

В ходе исследования UC-SUCCESS, в котором сравнивалась эффективность монотерапии инфликсимабом, азатиоприном или их комбинации, установлена более высокая эффективность комбинированной терапии в индукции свободной от кортикостероидов ремиссии в сравнении с монотерапией [27]. Исследования, в которых бы сравнивалась эффективность применения других TNF-антагонистов или ведолизумаба с иммуномодуляторами и биологической монотерапии, не проводились. Но ввиду положительного влияния такой комбинации на фармакокинетику биологического агента эксперты AGA экстраполировали это доказательство в пользу комбинированной терапии.

6. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК биологическую терапию с/без иммуномодуляторов или терапию тофацитинибом следует начать раньше, чем step-up-терапию после неудачного применения 5-АСК (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Пациенты, особенно с менее тяжелым течением ЯК, у которых риск возникновения побочных эффектов биологической терапии с/без иммуномодуляторов оценивается выше, чем при step-up-терапии 5-АСК, могут выбрать последнюю стратегию.

Исследований, в которых бы сравнивалась эффективность биологической терапии с/без иммуномодуляторов и step-up-терапии 5-АСК, нет. Но есть результаты 3 клинических исследований, в которых тиопурины обеспечивают существенно лучшие показатели в достижении свободной от кортикостероидов ремиссии в сравнении с 5-АСК [18, 21, 24]. Учитывая пункты 3 и 4 этих рекомендаций, биологическая терапия, вероятно, будет более эффективна в сравнении с 5-АСК-терапией.

7. Что касается пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК, у которых на фоне биологической терапии с/без иммуномодуляторов или терапии тофацитинибом удалось достичь ремиссии, то AGA выступает против использования 5-АСК для индукции или поддержания ремиссии (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

В ходе 1 РКИ пациенты с клинической, эндоскопической, гистологической ремиссией на фоне терапии азатиоприном и 5-АСК были рандомизированы на две группы: больные 1-й группы продолжали прием двух препаратов, больные 2-й – принимали только азатиоприн. Через 2 года наблюдения не было выявлено достоверной разницы относительно риска возникновения рецидива ЯК между двумя группами. Аналогичных исследований с отменой приема 5-АСК на фоне биологической терапии или приема тофацитиниба нет. В качестве обоснования этой рекомендации использовались косвенные данные метаанализа нескольких РКИ: нет достоверной разницы в частоте индукции ремиссии у пациентов с ЯК, которые получали TNF-антагонисты или тофацитиниб с 5-АСК или без 5-АСК. Следует отметить, что в этих РКИ не оценивалась реакция отмены 5-АСК у пациентов, находящихся на биологической терапии или лечении тофацитинибом.

Рекомендации по ведению госпитализированных пациентов с тяжелым ЯК в острой стадии

8. У госпитализированных пациентов с тяжелым ЯК в острой стадии рекомендовано внутривенное введение метилпреднизолона в дозе не больше 40-60 мг/сут (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Внутривенное введение кортикостероидов – это основное направление в лечении пациентов с острым тяжелым ЯК. На основании результатов многих РКИ по оценке риска проведения колэктомии у таких больных наиболее оптимальным считается курс гормональной терапии 3-5 дней.

9. Рутинное применение антибиотиков у пациентов с ЯК, у которых не установлено наличие инфекции, не рекомендовано (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Метаанализ 4 РКИ демонстрирует, что добавление антибиотика в схему лечения пациентов с острым тяжелым ЯК не уменьшает кратковременный риск проведения колэктомии [34-37].

10. При отсутствии ответа на внутривенное введение кортикостероидов рекомендовано применение инфликсимаба или циклоспорина (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).

В ходе одного РКИ установлено, что у пациентов, резистентных к внутривенному введению кортикостероидов, инфликсимаб превосходит плацебо в снижении риска проведения колэктомии в течение 90 дней после госпитализации [38]. Результаты другого РКИ показывают, что циклоспорин также эффективен у пациентов, не отвечающих на гормональную терапию [39].

11. У пациентов с острым тяжелым течением ЯК, рефрактерного к внутривенному введению кортикостероидов, AGA не дает рекомендаций по применению стандартных или увеличенных доз инфликсимаба (*рекомендация отсутствует, недостаточно доказательств*).

Выводы

Представленные клинические рекомендации по ведению пациентов с умеренным и тяжелым ЯК разработаны на основе структуры GRADE и в соответствии со стандартами Института по разработке достоверных рекомендаций AGA. Целью данного руководства является оказание высококачественной и научно обоснованной медицинской помощи таким пациентам.

Современные научные источники подтверждают эффективность инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба и тофацитиниба в качестве препаратов для индукции и поддержания ремиссии среднетяжелого и тяжелого ЯК.

Для индукции ремиссии ЯК монотерапия тиопурином неэффективна, но данный метод лечения можно рассматривать в аспекте поддержания ремиссии болезни. Монотерапия метотрексатом не должна использоваться ни для индукции, ни для поддержания ремиссии ЯК.

Данные метаанализа демонстрируют, что у пациентов, которые не получали биологическую терапию, в качестве первой линии терапии лучше использовать инфликсимаб и ведолизумаб, а не стандартные дозы адалимумаба или голимумаба. У пациентов, которые уже получали инфликсимаб (особенно при отсутствии ответа на индукционную терапию) применение ведолизумаба или тофацитиниба более предпочтительно, чем использование адалимумаба или голимумаба.

Следует отметить, что комбинированная терапия биологическими средствами и иммуномодуляторами более эффективна, чем монотерапия. Но ввиду развития ряда побочных эффектов пациенты чаще выбирают применение одного лекарственного средства.

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК и высоким риском колэктомии биологическую терапию с/без иммуномодуляторов или терапию тофацитинибом следует начать раньше, чем step-up-терапию после неудачного применения 5-АСК. Больным в стадии ремиссии, которые находятся на биологической терапии с/без иммуномодуляторов или терапии тофацитинибом, в случае отсутствия ответа на 5-АСК их прием можно прекратить.

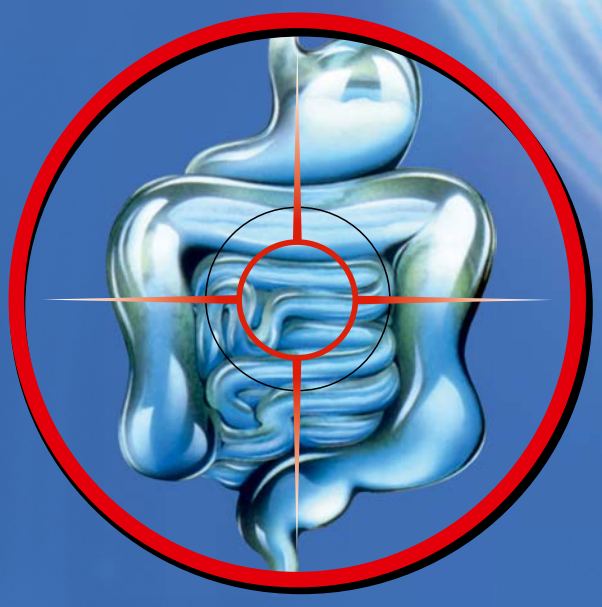
Для лечения госпитализированных пациентов с острым тяжелым течением ЯК в качестве основной терапии рекомендован метилпреднизолон в дозе 40-60 мг/день. При отсутствии доказательств о наличии инфекции рутинное применение антибиотиков нецелесообразно. В случае неэффективности 3-5-дневного курса гормональной терапии следует отдать предпочтение инфликсимабу или циклоспорину.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology, April 2020, Vol. 158, Issue 5, P. 1450-1461. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006

Перевела с англ. ***Илона Цюпа***



МЕСАКОЛ

*Протизапальний засіб, що застосовується при захворюваннях кишечника**

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕСАКОЛ (MESACOL)*.
Склад: *діюча речовина:* mesalazine; 1 таблетка містить месаламіну (месалазину) 400 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечнику. Код АТХ A07E C02. **Клінічні характеристики. *Показання.*** Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, підтримуюче лікування у стадії ремісії. Хвороба Крона. ***Спосіб застосування та дози.*** Дорослі. *Виразковий коліт.* При лікуванні захворювання у фазі загострення доза підбирається індивідуально та становить до 4 г месалазину на добу, розподілена на кілька прийомів. ***Побічні реакції.*** Небажані ефекти класифіковані за частотою проявів: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), поодинокі випадки. *З боку системи кровотворення та лімфатичної системи.* Нечасто: еозинофілія. **Упаковка.** По 10 таблеток у стрипі. По 1 або 3, або 5 стрипів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Сурвей № 214, Ділянка № 20, Гавт. Індл. Ерія, Фаза II, Піпаріа, Сільвасса – 396230, У.Т. Дадра і Нагар Хавелі, Індія.

Не є рекламою. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях і симпозіумах на медичну тематику. Наказ МОЗ України від 12.06.2017 № 640. Р.П. № UA/11631/01/01. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтесь з лікарем. Наявні протипоказання та побічні дії.
*Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

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

SUN
PHARMA

Синдром внутрішньопечінкового холестазу при запальних захворюваннях кишечнику

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечнику» президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук, доцент Олег Віталійович Швець розповів про основні механізми патогенезу, особливості діагностики та лікування таких позакишкових проявів, асоційованих із запальними захворюваннями кишечнику (ЗЗК), як внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ). Пропонуємо нашим читачам огляд цієї теми у форматі запитання-відповідь.

О.В. Швець

Що включає в себе сучасне поняття «холестаз»?

– Холестаз – це клініко-лабораторний синдром, який зустрічається при багатьох захворюваннях гепатобіліарної системи. Може бути спричинений позапечінковою біліарною обструкцією та/або внутрішньопечінковим порушенням утворення, метаболізму та транспорту жовчі, починаючи від рівня гепатоцитів і закінчуючи ампулою дванадцятипалої кишки. В сучасному розумінні терміном «холестаз» можна об'єднати всі стани, при яких порушується відток жовчі, незалежно від локалізації патологічного процесу у великих жовчовивідних шляхах (позапечінковий холестаз) або у дрібних жовчних протоках (внутрішньопечінковий холестаз).

Яка гепатобіліарна патологія найчастіше асоційована із ЗЗК?

– У пацієнтів із ЗЗК (хвороба Крона – ХК, виразковий коліт – ВК) одночасно з ознаками запалення кишечнику може розвинутися ціла низка позакишкових проявів та ускладнень, які в деяких випадках домінують у клінічній картині, що ускладнює діагностику та перебіг основної патології. Ураження печінки при ЗЗК зазвичай зустрічаються у вигляді перихолангіту, стеатозу, фіброзу, цирозу, амілоїдозу, хронічного гепатиту, абсцесів. Багато препаратів, які використовують для лікування ХК та ВК, потенційно можуть мати гепатотоксичний вплив. Патологія біліарної системи, найчастіше асоційована із ЗЗК, представлена насамперед ПСХ, холелітіазом, рідше – холангіокарциномою. ПСХ є основним фактором ризику виникнення гепатобіліарного та колоректального раку, тому всім клініцистам необхідно розрізняти первинний та вторинний склерозуючий холангіт (ВСХ). ПСХ – хронічне холестатичне захворювання, що характеризується негнійним деструктивним запаленням, склерозом внутрішньо- та позапечінкових жовчних проток із тенденцією до прогресування, розвитком у термінальній стадії біліарного цирозу, портальної гіпертензії, печінкової недостатності, типовими змінами у холангіограмі (стенози та престенотична дилатація внутрішньо- та/або позапечінкових жовчних проток). Головними причинами ВСХ є СНІД-асоційована холангіопатія (наприклад, *Cryptosporidium parvum*, цитомегаловірус), холангіокарцинома, холедохолітіаз, хронічна міліарна інвазія, вроджені аномалії, муковісцидоз, еозинофільний холангіт, гістіоцитоз Х, IgG4-асоційований холангіт, ішемічний холангіт, пострадіаційна терапія, біліопатія при портальній гіпертензії, рецидивуючий гнійний холангіт.

Яка епідеміологія ПСХ у хворих із ЗЗК?

– Розповсюдженість ПСХ корелює із ЗЗК. Згідно з даними популяційної оцінки частоти і поширеності ПСХ в одному зі штатів США, виразковий коліт (ВК) спостерігався у 25-90% пацієнтів із ПСХ, вірогідно підтвердженим клінічними, біохімічними, рентгенологічними та гістологічними критеріями (K. Bambha et al., 2003). При масштабному багатоцентровому опитуванні гастроентерологів та гепатологів, проведеному в Іспанії, ПСХ діагностували у 43 пацієнтів (60,5% з них – чоловіки), в яких у 44,2% випадків одночасно клінічно був присутній ВК, у 1 хворого – ХК. Географічних відмінностей виявлено не було, але спостерігалася тенденція до збільшення кількості випадків у промислово розвинених районах Іспанії (A. Escorsell et al., 1994). Ймовірно, реальна поширеність ВК у хворих на ПСХ ще вища, якщо, окрім клінічної картини, оцінювати ендоскопічні та гістологічні прояви коліту. При дослідженні біоптатів сигмоподібної та прямої кишки вона може сягати 90% (B.Y. Tung, T.A. Brentnall, K.V. Kowdley et al., 1996). ПСХ частіше діагностується у чоловіків, середній вік пацієнтів на момент визначення діагнозу складає 41 рік. Патологія характеризується поліморфною клінічною картиною. Найбільш характерна лабораторна ознака ПСХ – підвищення рівня лужної фосфатази. В результаті тривалого спостереження за пацієнтами із ЗЗК виявлено, що розповсюдженість ПСХ у цій категорії хворих (при використанні магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) додатково до рутинних лабораторних тестів та ілеоколоноскопії) через 20 років після встановлення діагнозу становить 8,1% (у тому числі без клінічних ознак холестазу та з нормальними біохімічними показниками печінки). До дослідження МРХПГ тільки у 17 із 756 пацієнтів із ЗЗК був раніше діагностований ПСХ, що становило 2,2%. Ураження внутрішньопечінкових проток (A.K. Lunder, 2016) виявляли майже на всіх томографічних зображеннях (стриктури жовчних проток, нерівності стінок, вогнищева дилатація, утворення «намиста» на рівні позапечінкових, першого та другого порядку внутрішньопечінкових і периферичних жовчних проток).

Які основні механізми патогенезу ПСХ з точки зору доказової медицини?

– ПСХ виникає внаслідок взаємодії генетичних факторів та зовнішніх впливів на локальні патологічні процеси. Кишковий мікробіом, епігеном та метаболом впливають на патологічний процес у комбінації з різними зовнішніми факторами, зумовлюючи певні клінічні субтипи ПСХ. Хронічний перебіг та прогресивний характер патології призводять до різних наслідків – від хронічного ВПХ до злоякісних новоутворень (N. Konstantinos et al., 2016). За підсумками багатьох досліджень, до основних механізмів патогенезу ПСХ належать: імунна активація, генетичні фактори, бактеріальні інфекції, ішемія жовчних проток, муковісцидоз. Існують численні підтвердження імунопатогенетичної природи ПСХ включно зі змінами показників гуморального імунітету. У 50% пацієнтів із ПСХ визначається високий рівень IgM, а у частини – IgG. У 80% дорослих із ПСХ визначаються високі титри антитіл до цитоплазматичних та нуклеарних антигенів нейтрофілів (P-ANCA) (van Milligen, A.W. de Wit et al., 1995). Родичі першого ступеня спорідненості пацієнтів із ПСХ мають вищий ризик цього захворювання, а також ВК, що підтверджує генетичні чинники цієї патології (A. Bergquist et al., 2008). Перевірені дослідження геномної асоціації показали наявність групи генів, пов'язаних із підвищеною схильністю до хвороби, серед яких найбільшу поширеність мають антигени комплексу гістосумісності HLA-B8, DR3, DRw52a. Існування сильної асоціації між ВК та ПСХ дозволяє припустити можливість потрапляння інфекційних агентів через запалену стінку кишечнику в портальний кровоток із подальшим виникненням хронічного та рецидивуючого холангіту. Інша гіпотеза стосується запалення у печінці та жовчовивідних шляхах внаслідок впливу бактеріальних токсинів із характерними патологічними та холангіографічними характеристиками (Y.M. Lee et al., 1995). Підтвердження цих гіпотез досі лишаються суперечливими. Нещодавно вченими виявлено, що пацієнти з асоціацією ПСХ-ЗЗК мають певні особливості композиції кишкової мікробіоти, а також специфічну кореляцію вмісту жовчних кислот у фекаліях з мікробним пейзажем (J. Torres et al., 2018).

Як правильно діагностувати ПСХ при ЗЗК?

– Ймовірність діагнозу ПСХ висока за наявності холестатичного варіанту змін печінкових біохімічних тестів у поєднанні з характерними змінами жовчних проток за даними МРХПГ або ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). Основні зміни біохімічних печінкових тестів включають печінково-клітинний, холестатичний (збільшення лужної фосфатази ≥2 верхніх меж норми, АЛТ/ЛФ ≤2) та змішаний варіанти. Абдомінальна ультрасонографія при ПСХ дозволяє лише виключити міліарні конкременти, які можуть ускладнити перебіг запального процесу зі стриктурами проток, а також виявити портальну гіпертензію і збільшення жовчного міхура. КТ із контрастуванням застосовується для виявлення холангіокарциноми, але має низьку специфічність. МРХПГ є найкращим методом дослідження для встановлення діагнозу ПСХ. ЕРХПГ слід використовувати для проведення терапевтичних та інвазивних діагностичних інтервенцій (браш-цитології, біопсії). Метааналіз проспективних досліджень із порівнянням МРХПГ та ЕРХПГ демонструє чутливість 86% та специфічність 94% для МРХПГ у виявленні ПСХ (M. Dave, 2010). За відсутності структурних змін при візуальних дослідженнях, але при припущенні наявності ПСХ дрібних жовчних проток слід розглянути проведення біопсії печінки (рекомендації EASL, 2009).

Які принципи лікування ПСЗ у поєднанні з ЗЗК?

– Лікування ПСХ у поєднанні з ЗЗК включає: базисну терапію ЗЗК, урсодеоксихолеву кислоту, глюкокортикоїди, циклоспорин А, метотрексат, азатіоприн або 6-меркаптопурин, Д-пеніциламін, етанерсепт. Проте жоден із перерахованих підходів до терапії не продемонстрував переконливого впливу на перебіг ПСХ. Водночас отримано дані щодо асоціації зменшення рівня лужної фосфатази з більшою тривалістю життя пацієнтів (L. Lindstrom, 2013). Головною метою у лікуванні активного ВК є досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії. Ефективність терапії оцінюється шляхом аналізу динаміки симптомів, лабораторних тестів та, за необхідності, ендоскопічного і морфологічного дослідження. Початкова терапія призначається з урахуванням тяжкості та поширеності запального процесу в ободовій кишці. Більшість пацієнтів з ВК легкого та помірного ступеня тяжкості мають адекватну ефективність препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (сульфасалазину, месалазину). Спосіб застосування та дозування месалазину часто залежить від локалізації та розповсюдженості запального процесу. У 40-50% випадків у пацієнтів із ВК спостерігається проктосигмоїдит, у 30-40% – лівобічний коліт, у 20% – панколіт. При проктосигмоїдиті месалазин для індукції ремісії ВК часто призначається місцево у вигляді клізми (по 4 г 1 раз на добу) або ректального супозиторію при недостатній ефективності клізми (1 г 1 раз на добу). При непереносимості топічної терапії хворим з проктосигмоїдитом показаний пероральний прийом (2-4 г на добу). При лівобічному коліті та панколіті для індукції ремісії ВК месалазин застосовується у комбінації пероральних таблеток (по 3-4 г) із клізмою (4 г на добу).

Які перевірені засоби слід рекомендувати для ефективного лікування ПСХ при супутньому ЗЗК?

– Месакол® (месалазин) – метакриловий полімер 5-аміносаліцилової кислоти, який випускається у формі таблеток, вкритих кишково-розчинною оболонкою, що забезпечує вивільнення діючої речовини при pH≥7 у нижньому відділі клубової та товстої кишки, які є основними осередками запалення. Склад лікарського засобу підібраний таким чином, що всмоктування в кров після перорального прийому становить лише 26%, а 74% введеної дози препарату Месакол® (таблетки по 400 мг) активується та зумовлює місцеву протизапальну дію у клубовій, ободовій та прямій кишці. Метаболізм препарату здійснюється в печінці і слизовій оболонці кишечнику, де утворюється неактивний метаболіт N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти. Месакол® застосовується у дозах 2,4-4,8 г на добу для індукції ремісії протягом 8 тижнів, половина дози (1,2-2,4 г) призначається для підтримання ремісії.

Урсодеоксихолева кислота в дозі 15 мг/кг демонструє ефективність лікування холестатичних станів завдяки захисту холангіоцитів від цитотоксичних гідрофобних жовчних кислот, стимуляції гепатобіліарної секреції, захисту гепатоцитів від апоптозу, спричиненого жовчними кислотами та антиоксидантним ефектом.

Підготувала ***Вікторія Бандалетова***

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, **А.И. Чернобай**, к. мед. н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Патогенетически обоснованная стратегия лечения ФГИР: фокус на прокинетики

Т.Д. Звягинцева

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, наличием микровоспаления, а также расстройствами со стороны центральной и энтеральной нервной системы.

ФГИР составляют 40% диагнозов гастроэнтерологического профиля, они являются одной из основных причин для направления в отделения неотложной помощи, тем самым истощая значительные объемы ресурсов здравоохранения. Отсутствие неинвазивных, дешевых, легко доступных биомаркеров для диагностики функциональной диспепсии и/или синдрома раздраженного кишечника делает врачей неуверенными в отношении клинического подхода к этим состояниям, несмотря на значительные успехи в понимании их патофизиологических механизмов и относительные терапевтические улучшения за последние десятилетия. Ряд традиционных диагностических исследований часто повторяются, несмотря на отрицательные результаты, что не дает надлежащих объяснений природы симптомов и оставляет пациентов разочарованными и обеспокоенными своими «странными» клиническими проблемами. Как следствие, пациенты обращаются за новыми (часто бесполезными) консультациями [22, 25, 27].

ФГИР не представляют угрозы для жизни пациентов, но значительно ухудшают ее качество.

Среди функциональных желудочно-кишечных расстройств ведущие позиции сохраняют синдром функциональной диспепсии (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), дисфункция сфинктера Одди, для которых патогномоничными являются нарушения моторики, часто по спастическому типу.

Патофизиологические механизмы развития ФГИР, уточненные диагностические критерии и практические алгоритмы ведения пациентов были изложены в Римских критериях IV.

К основным патогенетическим факторам ФГИР, которые можно считать доказанными в настоящее время, относятся нарушения моторики ЖКТ. Это определяет целесообразность использования в базисной терапии данных заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию ЖКТ и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладких мышц, объединенных в группу прокинетиков.

Доказано, что у пациентов с ФГИР механизмы физиологической регуляции существенно изменены. Нарушения моторики ЖКТ (наследственные, приобретенные или вызванные лекарственными препаратами) могут, таким образом, оказывать существенное влияние на потребление питательных веществ, транспорт, эвакуацию, всасывание и дальнейший транзит кишечного содержимого. При ФД и СРК с запором нарушена ритмическая регуляция ЖКТ в покое: снижены частота мигрирующего моторного комплекса кишечника и формирование пропульсивной перистальтики.

По современным представлениям, в регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и сложной координационной деятельности всех его отделов участвуют энтеральная нервная система (ЭНС), интерстициальные клетки Кахаля, мигрирующий миоэлектрический комплекс. ЭНС локализуется в стенке пищеварительной трубки от пищевода до прямой кишки, состоит из множества нейронов, образующих ауэрбаховское и мейсснеровское сплетения. Регуляция ЭНС осуществляется на центральном, сегментарном и местном уровне – в самой пищеварительной трубке. Основными медиаторами ЭНС являются гормоны, нейротрансмиттеры (инсулин, нейротензин, холецистокинин, гастрин, глюкагоноподобные пептиды, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ацетилхолин, норадреналин, серотонин, мотилин, допамин, оксид азота, энкефалины), которые прямо или через сложные рефлекторные взаимодействия и рецепторный аппарат влияют на тонус гладкомышечной клетки и тем самым регулируют моторику всех отделов ЖКТ.

Важнейшим мессенджером в регуляции двигательной функции желудка является допамин, который секретируется в желудочной стенке, действует на расположенные в ней специфические допаминовые рецепторы и оказывает ингибирующее действие на моторику желудка.

Интерстициальные клетки Кахаля образуют сеть функционально связанных клеток в мышечном слое ЖКТ, где они генерируют и передают электрическую активность, которая контролирует функцию гладких мышц. Они являются водителями устойчивого ритма разных отделов ЖКТ, выполняют роль интермедиаторов нейромышечной трансмиссии (передачи импульсов от нервной ткани на гладкомышечные клетки).

В соответствии с экспериментальными данными, при различных нарушениях моторики были выявлены наследственные и приобретенные потенциально обратимые изменения. В недавних исследованиях поднимались вопросы о потенциальной роли макрофагов как модуляторов моторики ЖКТ. Эти макрофаги образуют трехмерную сеть внутри мышечных слоев и продуцируют различные медиаторы, которые могут изменять функцию кишечника [7]. Совокупность упомянутых факторов обеспечивает двигательную функцию желудка – перистальтику, тонус гладких мышц, пропульсивную активность.

Мигрирующий миоэлектрический комплекс представляет собой высокоамплитудные потенциалы, которые возникают в двенадцатиперстной кишке и распространяются в дистальном направлении по толстой и тонкой кишке. Функциональная роль мигрирующего миоэлектрического комплекса заключается в изменении секреторной и двигательной активности соответствующего отдела ЖКТ, запуск пропульсивной перистальтики, во время которой происходит активная эвакуация кишечного содержимого.

Иннервация играет важную роль в регуляции моторики ЖКТ. Внутренняя, или кишечная нервная система образует мицеллярное сплетение с ганглиями, расположенными между круговым и продольным слоями мышечных волокон. Локализованные аномалии, такие как наследственный аганглионоз прямой кишки (болезнь Гиршпрунга) или приобретенная потеря ганглиозных клеток при ахалазии, нарушают нормальный характер активности и в контексте этих нарушений сфинктерических структур задерживают или даже блокируют прохождение содержимого просвета. Изменения в кишечных нейронах, нарушения их функций также могут способствовать возникновению различных расстройств, характеризующихся аномальной моторикой, таких как дисфункция пищевода при синдроме Шегрена, гастропарез, псевдообструкция или хронический запор.

Механизмы физиологической регуляции двигательной активности ЖКТ могут нарушаться при повреждении нейронов и ганглиев вследствие уменьшения их количества и дегенеративных изменений, функциональной недостаточности нейронов и ганглиев, при повреждении гладких мышц и интерстициальных клеток Кахаля.

Нарушение двигательной функции кишечника может выражаться усилением или ослаблением перистальтических и локальных (сегментирующих и маятникообразных) движений и быть обусловлено несостоятельностью нейрогуморальной регуляции, нарушением баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов, контролирующих основные функции кишечника. Одновременно у пациентов с ФГИР резко снижена толерантность ЭНС к растяжению и восприятию боли (висцеральная гиперчувствительность), что является основной причиной абдоминальной боли при СРК.

Формирование висцеральной гиперчувствительности большинство исследователей с современных позиций рассматривают как результат стрессорной нейромодуляции и изменений в оси мозг – ЖКТ – сенсибилизации ЭНС и ЦНС под влиянием психологического хронического стресса и стрессорных факторов внешней среды. При этом развивается относительный дефицит защитных стресс-лимитирующих систем ЖКТ (нейромедиаторные антагонисты ацетилхолина: норадреналин, серотонин, допамин и др.). Подавляя активность холинергических нейронов, стресс-лимитирующие системы уменьшают секрецию, подвижность и расслабляют сфинктеры, увеличивая болевой порог в оси мозг – ЖКТ.

У пациенов с ФГИР хронический стресс приводит к стойкой активации гипоталамо-гипофизарной оси, относительному дефициту стресс-лимитирующих систем. Хронический стресс у данных пациентов является причиной стереотипной нейромодуляции в оси мозг – ЖКТ, направленной в сторону уменьшения толерантности к восприятию боли и формирования висцеральной гиперчувствительности. По данным клинических исследований, нарушенное восприятие нормальных стимулов наблюдается у 60-96% пациентов с СРК [5]. Установлено, что стрессогенные факторы способны влиять на иммунную реактивность, а измененная иммунная реактивность – на восходящие сигналы ЦНС.

Принимая во внимание концептуальную важность взаимодействий между мозгом и кишечником, в будущих исследованиях необходимо определить, в какой степени эти корреляции являются следствиями измененной физиологии и связаны ли эти изменения в основном с соматическими проявлениями эмоциональных либо других психических проблем.

Патогенетические механизмы ФД разнообразны и могут включать психосоциальные факторы, нарушение аккомодации желудка, замедление эвакуации из желудка, измененную миоэлектрическую активность, расстройство моторики тонкой кишки. Нарушение аккомодации (адаптивного расслабления в ответ на поступление пищи в желудок) наблюдается у 41% пациентов с ФД.

Появляется все больше свидетельств того, что нарушение регуляции моторики желудка, характеризующееся расстройством желудочной релаксации вместе с антральной гипомобильностью, представляет собой ключевой механизм развития синдрома ФД. Гипотония антрального отдела может вызвать задержку опорожнения желудка, тогда как нарушения проксимальной функции (наличие каналов с транзиентным рецепторным потенциалом (TRP), особенно TRPA1 и TRPC, которые преимущественно экспрессируются в областях дна/тела желудка, ответственных за тоническую или спастическую активность органа) приводят к нарушению расслабления дна и тела с последующей гиперчувствительностью к растяжению.

Нарушение каждого компонента двигательной активности желудка вызывает появление соответствующей клинической симптоматики. Расстройства аккомодации желудка обусловливают появление раннего насыщения, тошноты, отрыжки. Ослабление моторики антрального отдела желудка и нарушение антродуоденальной координации вызывают ощущение тяжести и переполнения в эпигастрии после приема пищи. Данные нарушения наиболее характерны для такой разновидности ФД, как постпрандиальный дистресс-синдром. Изжога, отрыжка, ощущение горечи во рту возникают вследствие гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. Изменение моторики желудка и замедление эвакуации приводят к появлению тошноты и рвоты (синдром циклической рвоты

и синдром хронической тошноты согласно Римским критериям IV), функциональному дуоденостазу.

Транзит пищевого химуса по толстой кишке осуществляется в основном благодаря особенностям ее перистальтики: это быстрые непропульсивные сокращения в отдельных сегментах, которые уплотняют содержимое кишки, создают условия для всасывания и отвечают за формирование нормальных каловых масс, а также высокоамплитудные перистальтические сокращения, перемещающие содержимое по кишке. Сокращение кишечной стенки в разных ее отделах зависит также и от ретропульсивных, пропульсивных неперистальтических, тонических сокращений. Моторика толстой кишки стимулируется холинергическим влиянием, которое, в свою очередь, модулируется миоэлектрической активностью. Нарушение каждого вида сокращений стенки толстой кишки может приводить к появлению как запоров, так и диареи [13].

При функциональных заболеваниях кишечника нарушение моторной функции толстой кишки является ведущим фактором в патогенезе таких симптомов, как боль, метеоризм, запор, диарея. Среди пациентов с функциональными заболеваниями кишечника и запором 30% имеют диссинергию тазового дна с замедлением кишечного транзита, а около 5% – инертную толстую кишку вследствие потери нейронов или интерстициальных клеток Кахаля [27].

Таким образом, координированное действие стимулирующих и ингибирующих факторов обеспечивает нормальную перистальтику пищевода, желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки.

В качестве ключевых факторов патогенеза СРК рассматривают генетическую предрасположенность, психоэмоциональный стресс, кишечные инфекции, повышение проницаемости слизистой оболочки и активации в ней иммунных процессов, пищевую непереносимость, нарушение всасывания желчных кислот, расстройства энтероэндокринной регуляции и др.

СРК связан с нарушением регуляции моторики кишечника, что выражается изменением «привычек» кишечника, спазмами кишечника и болью в животе. По результатам исследований у пациентов с СРК по сравнению с практически здоровыми лицами был усиленный моторный ответ на различные раздражители окружающей среды, такие как психологический стресс, пептидные гормоны или жирная пища [7]. Подвижность может быть увеличена или уменьшена в зависимости от особенностей пациента и индивидуального подтипа СРК.

Появляется все больше доказательств того, что ФД и СРК могут быть связаны с низким уровнем воспаления, вызывая соответствующие изменения моторики и висцеральной чувствительности. Особенно висцеральная гиперчувствительность может быть вызвана местным воспалением, изменениями плотности тучных клеток и их близости к окончаниям висцерального нерва. Сообщалось, что воспалительные и тучные клетки связаны с клинической тяжестью и симптомами СРК. Вопрос о том, вызван ли этот эффект бактериями (такими как *Helicobacter pylori* либо другими кандидатами в измененном микробиоме) или обусловлен специальными пищевыми компонентами и лекарствами, остается не решенным [7].

Клиницисту с учетом многообразия и изменчивости клинической картины функциональных нарушений приходится часто корректировать лечение, в том числе при сочетанных функциональных нарушениях, например СРК + ФД, СРК + билиарная дисфункция, ФД + билиарная дисфункция, а также при смене клинического варианта СРК. Все это требует пересмотра подхода к терапии и заставляет врача постоянно изменять тактику лечения.

Лечение ФГИР представляет собой нерешенную медицинскую проблему. Актуальной является оптимизация фармакотерапии, подразумевающая приоритет применения селективных препаратов с доказанной эффективностью, обладающих мультитаргетным действием, влияющих одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний (в том числе при перекрестных сочетанных функциональных заболеваниях) или же оказывающих благоприятное действие при наличии коморбидной патологии и безопасных при длительном применении.

Учитывая высокую значимость нарушений моторики у пациентов с ФГИР, важно определять конкретный тип расстройств для последующего проведения патогенетической фармакотерапии.

Лечение функциональных расстройств ЖКТ предполагает длительный (4-8 недель) основной курс с последующим переходом на терапию в режиме «по требованию» в течение 6-12 месяцев.

Одним из широко применяемых современных и хорошо изученных препаратов, представленных компанией АТ «Киевский витаминный завод», является прокинетический препарат итоприда гидрохлорид – Мотоприд [27].

Механизм прокинетического действия итоприда гидрохлорида заключается в блокаде D_2-допаминовых рецепторов, антихолинэстеразном эффекте, модулирующем влиянии на гормональную систему, благодаря чему осуществляется комплексный контроль моторики верхних отделов ЖКТ по сравнению с другими представителями класса прокинетиков, которые, как правило, не ингибируют ацетилхолинэстеразу (рис.).

Блокируя D_2-рецепторы, итоприд повышает активность аденилатциклазы и уровень цАМФ в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, усиливает пропульсивную моторику, двигательную функцию и опорожнение желудка, ускоряет эвакуацию из него. Это дает основание рассматривать итоприда гидрохлорид в качестве препарата первой линии в лечении двигательных нарушений желудка.

Приоритетной прокинетической особенностью итоприда является его способность повышать перистальтическую активность мышц тонкой и толстой кишки, уменьшать время транзита пищевых масс по тонкой кишке, что обусловлено активацией пролонгированного высвобождения эндогенного ацетилхолина, модулированием и усилением кишечного транзита.

Отличительной особенностью итоприда является отсутствие межлекарственных взаимодействий. Он метаболизируется флавинзависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом Р450 (CYP450), т.е. итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредованных реакций в микросомах печени.

Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 свидетельствует и о минимальном гепатотоксичном действии препарата, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в том числе с ингибиторами протонной помпы, варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, нифедипином и др.

Итоприда гидрохлорид ингибирует преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера и повышает его тонус, при этом уменьшая вероятность возникновения гастроэзофагеального рефлюкса и регургитации, что дает основание использовать его при гастроэзофагеальном рефлюксе, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее неэрозивной форме.

Многообразные фармакологические эффекты итоприда проявляются в следующем:

- обладает противорвотным действием за счет взаимодействия с D_2-рецепторами, находящимися в триггерной зоне, обусловливает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином;
- не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина;
- **не влияет на длину интервала *PQ*, не оказывает кардиотоксического воздействия;**
- **обладает благоприятным профилем безопасности (в том числе для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями), что позволяет рекомендовать его при функциональных нарушениях органов пищеварения; можно сочетать с антисекреторными и ферментными препаратами, алгинатами, антацидами, урсодезоксихолевой кислотой;**
- не проникает через гематоэнцефалический барьер, практически не дает побочных эффектов в виде центральных экстрапирамидных и нейроэндокринных

Продолжение на стр. 20.

Рис. Патогенетические фармакологические эффекты препарата Мотоприд

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, **А.И. Чернобай**, к. мед. н., доцент,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Патогенетически обоснованная стратегия лечения ФГИР: фокус на прокинетики

Продолжение. Начало на стр. 18.

расстройств; оказывает модуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему благодаря повышению концентрации соматостатина, мотилина и снижению уровня холецистокинина и адренокортикотропного гормона;

- отличается хорошей переносимостью и **высоким профилем безопасности.**

Для взрослых рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки (по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки перед приемом пищи). Указанную дозу можно снизить с учетом возраста пациента и редукции симптомов. Продолжительность приема в клинических исследованиях – до 8 недель.

Лечение больных с ФГИР проводится с учетом клинического варианта течения заболевания и предполагает назначение препаратов, нормализующих моторику верхних отделов ЖКТ (прокинетиков), антисекреторных препаратов. С учетом доказанной эффективности и высокого профиля безопасности наиболее предпочтительным препаратом из группы прокинетиков в лечении больных с ФД в настоящее время также является итоприда гидрохлорид. Мотоприд представляет собой препарат выбора при сочетанной ФД и СРК как наиболее частой ассоциации нарушений моторики.

Собрана большая доказательная база клинической эффективности итоприда гидрохлорида на основании результатов мультицентровых исследований, проведенных в разных странах.

Результаты метаанализа 10 исследований свидетельствовали о более высокой эффективности прокинетиков при лечении ФД по сравнению с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов и плацебо [23]. Согласно результатам метаанализа, проведенного в более поздние сроки, в котором были обобщены данные 14 исследований, включавших 1053 больных с ФД, эффективность прокинетиков в лечении этой патологии составила 61%, значительно превысив эффективность плацебо (41%). Показатель NNT при лечении прокинетиками был равен 4 (уровень доказательности IA) [6, 12, 23].

Xuan Huang и соавт. (2012) оценили терапевтическую эффективность итоприда у пациентов с ФД по сравнению с другими лекарственными средствами (домперидон, мозаприд, плацебо). Было включено 9 рандомизированных клинических исследований, в которых зарегистрировано 2620 случаев ФД; 1372 пациента получали лечение итопридом, а 1248 – плацебо или другими препаратами (контрольные группы). По сравнению с контрольными группами в группе итоприда были превосходные значения относительного риска – 1,11 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,03-1,19; P=0,006), 1,21 (95% ДИ 1,03-1,44; P=0,02) и 1,24 (95% ДИ 1,01-1,53; P=0,04) для общей оценки состояния пациента, переполнения после приема пищи и раннего насыщения соответственно. Для оценки по опроснику Лидса по диспепсии средневзвешенное отклонение составило -1,38 (95% ДИ -1,75-1,01; P<0,01). Частота побочных эффектов была одинаковой в группе принимавших итоприд и в контрольной группе. Итоприд обладает хорошей эффективностью с точки зрения общей оценки пациентов, устраняет ощущения переполнения после приема пищи и раннего насыщения при ФД и показывает низкий уровень побочных реакций. Авторы заключили, что итоприд может значительно улучшить оценку ФД [5].

Y.S. Kim и соавт. (2005) сообщали о результатах пилотного исследования эффективности итоприда у 26 пациентов с легкой формой ГЭРБ (класс Савари – Миллера I, II степень) в дозе 150 и 300 мг в сутки на протяжении 30 дней. Авторы сделали вывод о том, что итоприд в дозе 300 мг был значительно эффективнее, чем 150 мг, при уменьшении общего процента времени с pH <4, общего времени с pH <4 и показателями по шкале DeMeester. Никаких серьезных побочных эффектов во время исследования не наблюдалось. Рекомендовано использовать итоприд по 100 мг 3 раза в день для купирования патологического рефлюкса у пациентов с ГЭРБ [8].

О.В. Крапивная и соавт. (2014) сообщали о терапевтической эффективности итоприда в комбинации с лактулозой при коморбидной патологии (сочетании ГЭРБ, ФД и СРК с запорами) у 60 пациентов в течение 4 недель. Авторы считают, что при назначении итоприда стало возможным успешно контролировать клинические симптомы ГЭРБ, ее неэрозивной формы, ФД, уровень pH в пищеводе и количество эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса. Отмечали достоверное (P<0,05) повышение частоты дефекации до 3 раз в неделю. Итоприд усиливает пропульсивную моторику пищевода, желудка и кишечника [24].

Перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида является коррекция нарушений моторики у пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря, желчевыводящих путей, сфинктера Одди [25, 26].

На сегодняшний день получены экспериментальные и клинические данные о стимулирующем влиянии итоприда гидрохлорида на моторику кишечника, что позволит использовать его при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника [16].

По результатам исследования итоприда гидрохлорид, в отличие от других прокинетиков, стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке, стимулирует контрактильную активность – от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора [9]. В ряде исследований отмечено, что препарат ускоряет не только опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке [26, 28]. Выявлено снижение выраженности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорида в ходе подготовки пациентов к колоноскопии [11].

Tadashi Tsubouchi и соавт. (2003) исследовали влияние итоприда гидрохлорида на двигательную активность толстой кишки *in vitro* и *in vivo* в сравнении с бензамидами, цизапридом и мозапридом. Итоприд стимулировал перистальтическую и сегментарную подвижность, вызванную изменением внутрипросветного давления в изолированной ободочной кишке *in vivo*. Хотя цизаприд и мозаприд усиливали сегментарную подвижность, они заметно снижали перистальтическую подвижность. У экспериментальных животных с имплантированными датчиками силы тензометрического измерения итоприд стимулировал сократительную активность ЖКТ от желудка до толстой кишки. Цизаприд стимулировал сократительную активность в антральном отделе желудка, подвздошной и восходящей ободочной кишке. Мозаприд стимулировал сократительную активность только в антральном отделе желудка и подвздошной кишке. *In vivo* итоприд ускорял транзит содержимого в толстой кишке, в то время как цизаприд и мозаприд не смогли его усилить.

Эти результаты показывают, что итоприд оказывает стимулирующее действие на перистальтику толстой кишки, отличное от такового у цизаприда и мозаприда. Авторы заключили, что итоприд может быть эффективным для лечения функциональных расстройств кишечника, таких как функциональный запор [17].

Xiaoling Zhang и соавт. (2019) в двойном рандомизированном исследовании с участием 80 пациентов с СРК, диареей и вздутием живота выявили, что у 40 пациентов основной группы, получавших итоприд в течение 6 недель исследования, отмечалось значительное улучшение абдоминальных симптомов по сравнению с группой контроля (40 больных). У пациентов, принимавших итоприд, отмечались более высокие эффективность терапии и общие показатели по сравнению с контрольной группой (P<0,05). Авторы делают вывод о том, что итоприд может облегчить клинические симптомы, улучшить качество жизни и психическое здоровье пациентов с СРК и диареей, сопровождающимися вздутием живота [18].

Собственное исследование, включавшее 30 пациентов с ФГИР (в соответствии с Римскими критериями IV, из них с СРК – 14 пациентов, с СРК + ФД – 12 пациентов, с СРК + ФД + дуоденогастральный рефлюксом – 4 пациента), продемонстрировало высокую терапевтическую эффективность препарата Мотоприд в дозе 150 мг в сутки в течение 2 недель. На фоне лечения препаратом Мотоприд у 27 (90%) больных отмечалась четкая положительная динамика клинических симптомов. У 14 (70%) из 20 пациентов исчезла боль в животе (у 6 пациентов слабая и умеренная боль исчезла к 20-му дню лечения, после выписки из гастроэнтерологического стационара и продолжения лечения на амбулаторном этапе). Полностью купированы ощущения тяжести, распирания и переполнения в эпигастрии, тошнота и метеоризм. К концу лечения (на 14-й день) дуоденогастральный рефлюкс не определялся у всех 4 пациентов при проведении фиброгастродуоденоскопии.

Отмечена значительная положительная динамика в опорожнении кишечника. У 23 (76,6%) пациентов дефекация нормализовалась, что проявилось полнотой опорожнения, нормализацией формы и консистенции кала. Частота дефекации изменилась с 1,5-2 раз в неделю до 3,5-5 раз в неделю, что позволяло уменьшить прием слабительных препаратов. Пять (21,7%) пациентов отмечали, что дефекация стала самостоятельной, но через 2-3 дня, а у 2 больных запоры сохранялись (эти пациенты не были привержены диетическим рекомендациям, принимали антидепрессанты, которые тормозят кишечный транзит).

На фоне лечения препаратом Мотоприд отмечалась положительная тенденция к улучшению качества жизни пациентов с ФД и СРК. Общая эффективность препарата Мотоприд была оценена как отличная у 19 (63,3%) пациентов; хорошая – у 9 (30%), удовлетворительный эффект отмечен у 2 (6,6%) пациентов, неудовлетворительный – не отмечен. **Клинический опыт использования препарата Мотоприд подтвердил его безопасность.**

Таким образом, назначение препарата Мотоприд в составе комплексной терапии обеспечивало регрессирование симптомов ФД, ДГР и запоров, что позволило считать препарат средством патогенетической терапии при ФГИР, протекающих с нарушениями моторной функции пищевода, желудка и кишечника.

Приоритетным является то, что прокинетик Мотоприд с двойным механизмом действия стимулирует перистальтику, сегментарную, пропульсивную и контрактильную активность кишечника. Это обосновывает целесообразность его назначения при запоре у пациентов с СРК, а в некоторых случаях и при СРК с диареей.

С позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности Мотоприд (итоприда гидрохлорид) является приоритетным прокинетиком в лечении ФГИР, их перекрестов и других сопутствующих им заболеваний.

Мотоприд выгодно отличается от других прокинетиков по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Появление на отечественном фармацевтическом рынке препарата Мотоприд повышает доступность эффективной и безопасной терапии ФГИР у взрослых пациентов.

Литература

1. Andreasson A., Talley N.J., Forsberg A.M. et al. Functional dyspepsia has doubled over two decades: 23 year prospective, longitudinal study of 1847 randomly selected subjects from the general population in Sweden. Gastroenterol. 2018; 154. (6,, suppl. 1): 8-14.
2. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome. J. Clin. Med. 2017; 6 (11).
3. Carbone F., Vandenberghe A., Holvoet L. et al. The therapeutic outcome of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome: a double-blind randomized, multicentre, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2018. 154 (6, suppl. 1): S-91.
4. Allescher H.D. et al. Mechanism of Action of STW 5 in Functional Dyspepsia and IBS. Dig. Dis. 2017; 35 (suppl. 1): 18-24.
5. Huang H., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy fir functional dyspepsia: A meta-analysis. Word J. Gastroenterol. 2012; 18: 7371-7377.
6. Holtmann G., Talley N.J., Liebgrets T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 832-840.
7. Furness J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. Gastroenterology & Hepatology. 2012; 9: 286-294.
8. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J. Gastroenterol. 2005; 11 (27): 4210-4214.
9. Kim H.J., Kim T.O., Shin B.C. et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. Digestion. 2012; 86 (3): 194-200.
10. Lim H.C., Kim Y.G., Lim J.H., Kim H.S., Park H. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. Yonsei Med. J. 2008 Jun 30; 49 (3): 472-478.

...

28. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: выбор прокинетика с позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 108-115.

Полный список литературы находится в редакции.

Гастроентерологічна практика у період пандемії COVID-19

Уперше спалах коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) був зафіксований у середині грудня 2019 р. у Китаї. Сьогодні коронавірус, який викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), уразив населення усього світу. Глобальна дослідницька робота стосовно COVID-19 спрямована на вивчення походження збудника, шляхів передачі, швидких методів діагностики та лікування захворювання. У більшості випадків SARS-CoV-2 провокує розвиток пневмонії, проте хвороба може також проявлятися симптоматикою з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і призводити до ушкодження органів травної системи [2]. Ключовими питаннями, які стосуються ШКТ та COVID-19, є можливість фекально-орального шляху передачі збудника, методи ведення пацієнтів з гастроінтестинальними проявами COVID-19, побічні реакції на введення лікарських засобів, нутритивна підтримка під час лікування хворих на COVID-19, контроль інфекції при ендоскопічних дослідженнях ШКТ під час пандемії.

Практична гастроентерологія і COVID-19

Пацієнти з COVID-19 можуть скаржитися на такі гастроінтестинальні симптоми, як зниження апетиту, нудоту, блювання, діарею, аномальний рівень печінкових ферментів. При COVID-19 також можливе загострення уже наявного гастроентерологічного захворювання, наприклад запальних захворювань кишечнику (ЗЗК) [3-5]. Вірусна інфекція є другою за частотою причиною втрати нюху і, ймовірно, складає 12% усіх випадків. Отоларингологи з усього світу повідомляють, що у їхній практиці траплялися такі пацієнти, тобто аносмія та гіпосмія є одними з симптомів COVID-19. Згідно з даними, опублікованими в інтернеті отоларингологами Великобританії 21 березня 2020 р., близько 40% випадків аносмії виникали після зараження [6, 7]. Враховуючи можливість виділення часток коронавірусу з калу [8, 9], слід звернути увагу на фекальне забруднення середовища, яке може сприяти контактній та аерозольній передачі вірусу. Відповідно, при веденні пацієнтів з підозрою на COVID-19 з гастроінтестинальними розладами медичний персонал має бути захищений від можливості фекальної контамінації [10].

Під час епідемії в Китаї у пацієнтів, які потрапляли до загальнотерапевтичних, гастроентерологічних спеціалізованих клінік та установ невідкладної медичної допомоги при підозрі на COVID-19, обов'язково оцінювали контакти, вимірювали температуру тіла, брали мазок для подальшої ПЛР-діагностики та проводили комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Медичний персонал повинен мати відповідні знання та постійно вдосконалювати навички сортування та консультування, звертаючи увагу на обстеження хворих з підозрою на COVID-19. Для забезпечення ранньої діагностики, ізоляції та стандартизованої стратегії ведення пацієнтів лікарі мають впроваджувати першу систему відповідальної діагностики. Будь-якого пацієнта з лихоманкою, який потрапляє до стаціонару, ізолюють в окремій палаті для проведення подальших обстежень. Усіх осіб з підозрою чи підтвердженим діагнозом COVID-19, незалежно від наявності порушень з боку ШКТ, потрібно госпіталізувати у відповідні лікарні, де дотримані усі норми ізоляції та є умови для обслуговування таких хворих. Усіх пацієнтів з підозрою на COVID-19 слід обстежувати та лікувати в окремих палатах, хворих із лабораторно підтвердженим COVID-19 можна лікувати в одній палаті.

З метою зменшення відвідування медичних установ у Китаї були впроваджені онлайн-консультації, які дали можливість пацієнтам з хронічними захворюваннями ШКТ отримати професійні рекомендації. Ці консультації є безкоштовними, що дозволяє пацієнтам призвичаїтися до нової моделі медичного обслуговування.

Гастроентерологічні прояви COVID-19

Вплив SARS-CoV-2 на ШКТ супроводжується виникненням різних симптомів, які частіше виявляють в осіб середнього та похилого віку. Основними клінічними проявами COVID-19 є підвищення температури тіла (88,7%) та кашель (67,8%). Гастроінтестинальні прояви захворювання включають зниження апетиту (від 39,9 до 50,2%), діарею (від 2,0 до 49,5%), нудоту (від 1,0 до 29,4%), блювання (від 3,6 до 15,9%), біль у животі (від 2,2 до 6,0%) та шлунково-кишкові кровотечі (4,0%), які розвиваються у тяжкохворих. У 39,1% пацієнтів з COVID-19 фіксували відхилення рівнів печінкових ферментів, у 39,9% – підвищення рівня лактатдегідрогенази. Незважаючи на відмінність між даними, опублікованими різними центрами, гастроінтестинальні симптоми є клінічною складовою COVID-19 [5, 11].

Патогенез ураження ШКТ при COVID-19 залишається невідомим. Обмежені дані на основі висновку аутопсії свідчать про ушкодження стравоходу, шлунка, тонкої кишки та печінки [12]. Крім гіпоксії внаслідок пневмонії, ураження органів може виникнути через системну запальну відповідь, побічну дію лікарських препаратів, пряму дію вірусу при зв'язуванні та проникненні його часток усередину клітин через ангіотензинперетворювальний фермент II (АПФ-II), який експресується в органах дихання, стравоході, тонкій та товстій кишці [13]. Питання, чи чинить SARS-CoV-2 пряму ушкоджувальну дію на ШКТ через АПФ-II, потребує подальшого вивчення.

Діарея, пов'язана з COVID-19

COVID-19-асоційована діарея зазвичай розвивається на 1-8-й день захворювання (в середньому на 3-4-й день). У деяких пацієнтів діарея була першим проявом інфекційного захворювання і тривала від 1 до 14 днів. У 34,3% випадків діарея була водянистого характеру, 6,9% пацієнтів мали відхилення у копрограмі, зокрема при мікроскопічному дослідженні калу у 5,2% хворих були виявлені лейкоцити [2, 4, 5]. У разі діареї у пацієнта з підозрою чи підтвердженим COVID-19 слід мати на увазі, що цей симптом може виникнути внаслідок застосування деяких лікарських засобів чи на тлі іншого супутнього захворювання.

Нутритивна підтримка хворих при лікуванні COVID-19

Близько 80% пацієнтів з COVID-19 мають легкий перебіг захворювання без будь-яких порушень харчування. У пацієнтів з тяжким перебігом хвороби та симптомами ураження ШКТ проводиться оцінка харчування. У разі ураження травного каналу та неспроможності ентерального харчування (ЕХ) з метою підтримки оптимального енергозабезпечення хворому призначають парентеральну нутритивну підтримку. Після усунення неспроможності слід якомога швидше відновити ЕХ [11].

Пацієнти, які не можуть самостійно їсти (наприклад ті, котрі перебувають на апараті штучної вентиляції легень), ЕХ здійснюють через назогастральний зонд. У разі високого ризику аспірації чи інших проблем, які унеможливлюють такий варіант нутритивної підтримки, застосовують назоєюнальний зонд. Якщо перед ЕХ пацієнт перебував на парентеральній нутритивній підтримці, подальше ЕХ має передбачати часте введення малих порцій їжі з низькою енергетичною цінністю і поступовий перехід на повноцінний раціон.

Ураження печінки

Частота ураження печінки при COVID-19 може сягати від 39,1 до 43,4%. За результатами лабораторних тестів 39,1% пацієнтів мали незначне збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або білірубіну. Крім того, частка пацієнтів із порушеннями функції печінки у критичних випадках була значно більшою, ніж у некритичних (67,4 проти 34,1%) [14, 15]. Поки невідомо, яким чином SARS-CoV-2 впливає на клітини печінки та жовчних шляхів, враховуючи механізми, пов'язані з АПФ-II. Противірусні засоби, жарознижувальні препарати, антибіотики і навіть методи традиційної китайської медицини, котрі застосовуються для лікування хворих з COVID-19, можуть спричинити медикаментозне ураження печінки. Іншою причиною ушкодження печінки при COVID-19 є стан хронічної гіпоксії внаслідок порушення дихання. У більшості випадків при COVID-19 виникає легке ушкодження печінки, що не потребує лікарського втручання, а лише спостереження. Наразі наявне одне повідомлення про пацієнта з гепатоцелюлярною карциномою після перенесеної трансплантації печінки, який переніс COVID-19 [16]. Враховуючи те, що реципієнти мають отримувати імуносупресивну терапію, їх сприйнятливість до SARS-CoV-2 підвищується. Хворі, які перенесли операцію з трансплантації печінки, також мають вищий ризик смерті від COVID-19 порівняно з загальною популяцією (даних на користь цього припущення поки немає).

ЗЗК і COVID-19

Пацієнти із ЗЗК, особливо ті, які приймають імуносупресивні чи біологічні препарати, є імуноскомпрометованими. Тому вони мають дотримуватися рекомендацій, котрі дозволять мінімізувати ризик розвитку COVID-19. Станом на 23 березня 2020 р. за даними реєстру SECURE-IBD (Епідеміологічний нагляд за коронавірусом у хворих з ЗЗК) діагноз COVID-19 підтверджений у 40 осіб із ЗЗК, 2 з них померли (за оновленими даними від 15.04.2020 кількість осіб із ЗЗК та COVID-19 – 545, з них 16 померли). В активній фазі хвороби пацієнти з ЗЗК можуть мати такі симптоми, як підвищення температури тіла та діарею, які збігаються із клінічними проявами COVID-19. Тому вкрай важливо, щоб окрім основних заходів безпеки пацієнти із ЗЗК були добре проінформовані щодо контролю свого стану в період пандемії COVID-19 [18].

Китайський комітет із запальних захворювань кишечнику Китайського товариства гастроентерології на початку лютого 2020 р. опублікував консенсусні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ЗЗК під час пандемії COVID-19, включаючи особливості ведення пацієнтів із ЗЗК в активній фазі та фазі ремісії, безпеку ліків та ендоскопічного обстеження, лікування інфікованих SARS-CoV-2 осіб із ЗЗК. Такі авторитетні організації, як Європейська організація з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту (ECCO) та Фундація хвороби Крона та виразкового коліту (CCF), на офіційних сайтах періодично оновлюють рекомендації щодо ведення пацієнтів із ЗЗК під час пандемії.

Пацієнтам із ЗЗК, котрі застосовують кортикостероїди, імуносупресивні чи біологічні препарати, настійно рекомендують уникати подорожей і відвідування місць масового скупчення людей. Медичний персонал має враховувати доступність медичної допомоги пацієнтам із ЗЗК під час пандемії та забезпечити їх адекватну інформаційну підтримку за допомогою різних методів (консультації телефоном, онлайн).

Ендоскопічне дослідження ШКТ та COVID-19

Ендоскопічне дослідження ШКТ передбачає прямий контакт обладнання із слизовим секретом та внутрішньою поверхнею травного каналу, а також унаслідок подразнення горла може спровокувати кашель, утруднення дихання та блювання. Крім того, високий тиск під час процедури сприяє утворенню аерозольних часток та їх розповсюдженню у навколишньому середовищі. Цей ризик підвищується при проведенні процедур, котрі потребують загальної анестезії та інтубації пацієнта [21]. Враховуючи ці ризики, у регіонах поширення COVID-19 рекомендовано перенести усі планові процедури при збереженні можливості виконання невідкладних ендоскопічних досліджень.

COVID-19 – це нове інфекційне захворювання, яке активно вивчається у всьому світі. Результати опитування 2209 гастроентерологів Китаю показали, що лише 31-35% респондентів мають певні знання стосовно ушкодження ШКТ при COVID-19, це вказує на низьку поінформованість лікарів у період динамічного поширення хвороби [22].

На сьогодні не існує перевірених методів терапії або вакцини проти COVID-19, проте десятки потенційних варіантів перебувають на стадії доклінічних і клінічних випробувань. Інтенсивна комунікація та обмін інформацією дозволили пришвидшити нині, ніж будь-коли раніше, науково-дослідницьку роботу у цьому напрямі. Коли захворювання поширюється по всьому світу, лише міжнародна співпраця, інвестиції в здоров'я та залучення громад є ключовими напрямами ефективного подолання пандемії COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: https://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/gastroenterology-practice-in-covid-19pandemic?utm_source=WGOBanner&utm_medium=Homepage&utm_campaign=COVID19Informationwebpage_COVID19_e-WGN_Article

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, **Д.О. Гонцарюк**, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Хронічний панкреатит та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання

Хронічний панкреатит (ХП) належить до захворювань із прогресуючим запальним процесом у підшлунковій залозі (ПЗ), який призводить до поступового заміщення паренхіми органа сполучною тканиною, до зміни структури у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст, конкрементів і до розвитку недостатності екзокринної та ендокринної функції ПЗ [1].

Т.М. Христич

За останні 30 років кількість хворих на ХП зросла у 2 рази [2]. У 30% розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної ділянки, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки – ДПК). У подальшому, особливо при неефективному лікуванні, прогресує зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, формується вторинна або симптоматична гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і умови для розвитку цукрового діабету. Діабетична нейропатія, ангіопатія (що спричиняє порушення моторної і секреторної функції травного каналу), ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної ділянки у 20% хворих на цукровий діабет [3] і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ тісно взаємопов'язані. При цьому у 17% хворих діагностується тяжкий перебіг захворювання. Двадцятирічний анамнез підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів, про що потрібно пам'ятати при обстеженні пацієнтів з давнім ХП і зміною характеру больового та диспепсичного синдромів, появою печії [4].

За певний період (як правило, після 10 років перебігу ХП) розвивається ГЕРХ, її патогенетичні ланки є різноспрямованими. Кліренс стравоходу знижується в 2 рази (600-800 с, у той час як норма – 400 с) за рахунок хімічного (зниження вмісту гідрокарбонатів у слині або зменшення секреції слини) і об'ємного компонента (внаслідок затримки вторинної перистальтики після епізодів гастроезофагеального рефлюкса – ГЕР).

Висока розповсюдженість, тенденція до підвищення захворюваності, достатньо тривалий період безсимптомного перебігу, а при розгорнутій клінічній картині – хронічному рецидивуючому перебігу, соматоформності психологічної відповіді – роблять проблему діагностики, профілактики і лікування ГЕРХ, у тому числі її неерозивної форми, актуальною, тим більше у поєднанні з ХП [5]. Вона стає такою ще й з приводу негативного віддаленого ускладнення – стравоходу Барретта, який діагностується у 30% осіб з езофагітом і може перерости в аденокарциному стравоходу з метастазами в ПЗ. Частота виявлення стравоходу Барретта зросла до 800 випадків на 100 тис. населення на рік [6].

Інтерес до проблеми ГЕРХ, у тому числі за коморбідності з ХП, зумовлений також розширенням спектра скарг позастравохідного характеру, таких як загрудинний біль (який може мати рефлекторний механізм), що робить необхідним проведення диференційної діагностики не тільки з ішемічною хворобою серця (ІХС), стенокардією, але й больовою формою ХП [5], раком ПЗ. Поширеність ГЕРХ також зростає зі збільшенням віку респондентів: збільшується кількість пацієнтів, яких турбує біль за грудиною, перебої в роботі серця, зміщення сегмента ST нижче ізолінії, інверсія зубця Т на ЕКГ, хронічний кашель. Слід зауважити, що ГЕРХ у пацієнтів похилого та старшого віку погіршує перебіг ІХС – і навпаки, ІХС обтяжує перебіг ГЕРХ, про що потрібно пам'ятати при диференційній діагностиці болю в ділянці серця у таких пацієнтів, особливо при поєднанні з ХП.

Етіологічні моменти поєднаного перебігу ХП і ГЕРХ

Причинами розвитку панкреатиту і ГЕРХ вважають зловживання алкоголем (25-60% пацієнтів – чоловіки, що випивають), куріння (можна вважати їх взаємообтяжливими чинниками), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і захворювання біліарної системи (25-40% складають жінки із захворюваннями), надлишкову масу тіла, гіподинамію, неправильний режим харчування, вживання гострої, кислої, гарячої або холодної їжі.

Напої, які містять кофеїн, цитрусові, томати і продукти з них (томатний сік, паста, соуси), хрін, цибуля, часник, перець підвищують кислотну продукцію в шлунку, подразнюють його слизову оболонку і знижують тонус нижнього сфінктера стравоходу (НСС) у таких пацієнтів. Основними факторами ризику розвитку ГЕРХ при ХП вважають стрес, довготривалі нахили тулуба, ожиріння, вагітність тощо. До цих причин у якості третьої групи деякі автори відносять фатеральні і нефатеральні стани в зоні ДПК – папіліти, дивертикуліти [7].

Підвищувати захворюваність на ГЕРХ і обтяжувати перебіг ХП може відсутність культури харчування (вживання великої кількості їжі одночасно; зловживання гострою, смаженою і гарячою їжею). Часто пацієнти самі помічають, що неправильне харчування впливає на якість їхнього життя, але не відмовляють собі у задоволенні поїсти улюблені страви (хоча вживання приготованого на парі м'яса замість смаженого значно зменшує кількість рефлюксів). Багато пацієнтів безвідповідально ставляться до свого здоров'я: більшість з них при виникненні печії займається самолікуванням, тому є необхідність у проведенні методичної профілактичної роз'яснювальної роботи.

Певну роль відіграють ятрогенні чинники розвитку ГЕРХ, особливо в осіб літнього і старшого віку, де поліморфізм клінічної симптоматики, тим більше в поєднанні з ХП, потребують обов'язкового і тривалого використання деяких лікарських засобів: нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), анальгетиків, антагоністів кальцію, холінолітиків, папаверину, дротаверину гідрохлориду, баралгіну, ГКС (пероральних та інгаляційних), нітратів, теофіліну, доксицикліну. Так, при використанні інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) 90% дози утримується у ротоглотці, проходить далі по травному каналу й абсорбується в кишечнику, певна частина всмоктується в дихальних шляхах. При постійному застосуванні інгаляційні ГКС можуть впливати на слизову оболонку стравоходу. Відповідно, теофілін і його аналоги також знижують тонус сфінктера стравоходу, а адреноміметики посилюють тканеву гіпоксію слизової оболонки не тільки стравоходу, але й шлунка.

При тривалих курсах лікування НПЗП ушкоджуються слизові оболонки травного каналу внаслідок атаки іонів водню і пепсину. Окрім того, страждає й слизова ДПК, що сприяє хронізації процесу й у ПЗ завдяки порушенню гастроінтестинальної регуляції. До того ж, НПЗП є слабкими органічними кислотами, легко проникають через фосфоліпідну мембрану в цитоплазму клітин, викликають локальні ерозивні ушкодження слизової оболонки шлунка, ДПК. Одночасно вони знижують синтез ліпоксину, який діє цитопротективно. Виходячи з цього, поєднання альгінатів-антацидів, антацидів і фамотидину, які використовуються в клінічній практиці, мають патогенетичне цитопротективне спрямування, в тому числі за неерозивної форми ГЕРХ, і рекомендуються як стандартні препарати у ступеневій терапії ГЕРХ [8], у тому числі в хворих із супутнім ХП при торпідності печії до лікування [9].

Але неможливо не враховувати ролі хронічних гастродуоденітів, ерозивно-виразкових станів різної етіології, в тому числі ерозивну форму ГЕРХ, пептичної виразки, які впливають на патогенетичні ланки розвитку ХП і його симптоматику, про що згадано у роботах І.І. Дегтярьової [1], О.Я. Бабака та співавт. [4], І.М. Скрипника [6], Н.Б. Губергріц [5], Т.М. Христич [11] та ін. У наукових працях цих авторів підкреслюється, що ХП спочатку проявляє себе гіперацидністю (що вкладається в клініку функціональної шлункової диспепсії), а екзокринна функція ПЗ реагує підвищенням активності з подальшим виснаженням резервних механізмів (залежно від тривалості такого процесу). Тобто виявлена фазність її відповіді, яка супроводжується спочатку явищами диспанкреатизму (це ще раз наводить на думку про адаптивну реакцію ПЗ у таких випадках), прогресуючи з часом до ферментної панкреатичної недостатності.

Нормалізація функціональної діяльності ПЗ відбувається у фазі ремісії захворювання, якщо у процесі не задіяна хелікобактерна інфекція, при якій значно підвищується секреція хлористоводневої кислоти. Саме значне і довготривале підвищення кислотної продукції в шлунку в більшості випадків підвищує ризик розвитку ГЕРХ [12], у тому числі при ХП, що необхідно брати до уваги, проводячи діагностичні, лікувальні та профілактичні заходи.

Серед багаточисельних причин цього захворювання доволі частою є кила стравохідного отвору діафрагми. При цьому НСС стає вищим за діафрагму і в його змиканні не беруть участь ніжки діафрагми, що послаблює тонус сфінктера і сприяє появі ГЕР [13]. ГЕРХ може сприяти формуванню кил і навпаки, що певним чином змінює клінічну картину. Так, при ГЕРХ за відсутності кили пацієнти дуже часто страждають від печії, а при поєднанні з килою їх турбує біль (за даними різних авторів, 25-85% хворих) [14].

Зниження порогу больової чутливості (що характерно для функціональної гастроінтестінальної патології взагалі), зміни концентрації водневих іонів у мікросередовищі рецепторів слизової оболонки стравоходу зумовлюють виникнення болю без запальної картини в стравоході. Такий кислоточутливий стравохід зустрічається у пацієнтів з псевдостенокардичним болем у 2 рази частіше за механочутливий, що вважається порушенням центральної ланки сприйняття болю. Поєднання ерозивних уражень стравоходу у пацієнтів із ХП із гемодинамічно незначимим атеросклерозом вінцевих артерій у 74,1% хворих похилого та старшого віку супроводжується нападами стенокардії й ішемічними змінами ЕКГ у вигляді депресії сегмента ST, шлуночкових екстрасистолій і зниження фракції викиду.

Деякі механізми розвитку ГЕРХ, у тому числі в поєднанні з ХП

Вважається, що ГЕРХ у поєднанні з ХП спочатку проявляється ГЕР, який має декілька механізмів розвитку:

- гіпотонія або атонія сфінктера, зниження тиску в НСС до 10 мм рт. ст. (замість 30 мм рт. ст. у нормі);
- велика кількість транзиторних розслаблень НСС із значною тривалістю (причинами можуть бути незавершене заковтування – в 5-10% епізодів ГЕР, метеоризм), частіше після їжі;
- порушення перистальтики стравоходу;

- рефлюкс вмісту шлунка і пошкодження слизової стравоходу внаслідок довготривалого впливу хлористоводневої кислоти, пепсину та жовчних кислот і лізолецитину, що призводить до зриву механізмів захисту стравоходу.

Встановлено, що у пацієнтів із тяжкими формами ГЕР кислотність, як правило, знижена і має місце змішаний рефлюкс, при якому жовчні кислоти і панкреатичні ферменти відіграють патогенетичну роль у розвитку ГЕРХ тяжкого перебігу, що потрібно враховувати при тривалості ХП більше 10 років, особливо у людей літнього і старшого віку з дискінезією жовчного міхура за біліарним або панкреатичним типом [18, 19]. Змішаний характер рефлюксу сприяє розвитку дисплазії епітелію стравоходу, метаплазії шлункового і рідше – кишкового епітелію у його слизову оболонку.

Але ролі агресивних факторів формування рефлюксів, у тому числі ГЕР, при ХП також надається відповідна увага: підвищення кислотної продукції, наявність кислого або біліарного і панкреатичного рефлюкса (панкреатичних ферментів – трипсину, фосфоліпази А2 при зниженні резистентності епітелію стравоходу), з асоціацією із хелікобактерною та іншою інфекцією, також вважаються пусковими механізмами виникнення ГЕРХ.

Паралельне підвищення активності хлористоводневої кислоти може сприяти виникненню дуоденальної гіпертензії, а в деяких випадках – синдрому дуоденальної непрохідності, який можна вважати вторинним, особливо за наявності кільцеподібної та аберантної ПЗ із локалізацією у ДПК [20]. При ХП внаслідок дуоденальної гіпертензії підвищується тиск у ДПК і за рахунок розтягнення її стінок відбувається компенсація. Подальше підвищення тиску призводить до «скидання його в шлунок», виникають явища рефлюкс-гастриту (такий стан є субкомпенсованим). Далі він стає причиною формування стадії розвитку ГЕР, дуоденогастроезофагеального, дуоденобіліарного й дуоденопанкреатичного рефлюксів, механізм яких полягає у «скиданні» підвищеного тиску з ДПК через великий дуоденальний сосочок у холедох і вірсунгіанову протоку ПЗ (навіть при відсутності ерозій). Під час електронної мікроскопії при цьому може виявлятися розширення міжклітинних контактів, яке призводить до проникнення кислого або лужного рефлюксату (за наявності дуоденогастрального рефлюксу) у міжклітинний простір і у слизову стравоходу та до надмірного подразнення його хеморецепторів, що клінічно супроводжується печією та болем за грудиною.

М.О. Бабак (2011) підкреслює, що в пацієнтів з ГЕРХ і дуоденогастральним рефлюксом у клінічній картині домінують пульмонологічні й отоларингологічні ознаки ГЕРХ (у той час як в осіб з «чистою» ГЕРХ превалюють кардіологічні та стоматологічні ознаки), що є дуже важливим моментом у диференційній діагностиці, особливо для лікарів первинної медико-соціальної ланки [21]. Необхідно пам'ятати, що у 25,1% випадків загострення ГЕРХ співпадає з періодами загострення ХОЗЛ [22], тим більше за коморбідності з ХП.

Рефлюкс жовчі – дуже агресивний фактор ушкодження слизової стравоходу (внаслідок утворення лізолецитину), який призводить до порушення регуляції прохідності електролітів і протеолітичних ферментів у епітеліальних клітинах слизової стравоходу [22] і є причиною персистування симптомів ГЕРХ, рефрактерної до інгібіторів протонної помпи (ІПП), оскільки це є некислотний рефлюкс.

При проведенні профілактичних і лікувальних заходів слід брати до уваги, що мутагенний потенціал кислого вмісту шлунка підвищується при контакті слини та їжі, багатої на нітрати та нітрити. Вони змінюють структуру білків, у тому числі епітелію стравоходу, що є причиною розвитку ерозивного езофагіту, виразок стравоходу, метаплазії (стравохід Барретта) і новоутворень стравоходу [23].

Механізми захисту проти кислотно-пептичного фактора включають кінетичну активність стравоходу, салівацію і резистентність епітелію (передепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний захист). Механізми *епітеліального захисту* стравоходу складаються із структурного (клітинні оболонки, комплекс міжклітинних сполук) і функціонального (клітинний транспорт іонів, внутрішньоклітинні буферні системи, зовнішньоклітинний буфер – вуглеводний). Спеціалізовані клітинні, міжклітинні ліпідні та мукоїдні сполуки забезпечують високу резистентність проти проходження іонів у стравохід через слизовий бар'єр [1].

Передепітеліальний захист включає секрет слинних залоз, залоз підслизової оболонки стравоходу, які виробляють муцин, немуцинові протеїни, гідрокарбонати, простагландин Е2, епідермальний фактор росту [15]. За передепітеліальний захист від кислоти і пепсину в шлунку відповідає передмукозний шар слизу (незначно розчинний) і синтез поверхневих гідрокарбонатів. У стравоході ці механізми розвинуті слабо, незалежно від того, що підслизовими залозами стравоходу синтезуються гідрокарбонати (щоправда, в невеликій кількості).

Слину і секрет підслизових залоз розглядають як фактори, що забезпечують хімічний кліренс стравоходу. Деякі автори вважають, що слина є не тільки вмістом відповідних ферментів ПЗ, лізоциму, але й одним із головних езофагопротекторних механізмів, а її зміни корелюють із інтенсивністю і тяжкістю клінічних проявів ГЕРХ, у тому числі при ХП, маскуючи його симптоматику, утруднюючи діагностику [16].

Окрім епітеліального чинника, у захисті стравоходу від кислотного ушкодження беруть участь і гемостазіологічні механізми, стан мікроциркуляції, який при ХП вже має патологічний хронічний характер із підвищенням активності сладж-феномену, що сприяє виникненню клітинних некрозів без адекватної епітеліальної репарації слизової стравоходу. Кінцевим результатом може бути заміщення плоского багатошарового епітелію слизової оболонки дистального відділу стравоходу циліндричним шлунковим або кишковим епітелієм, що є основою для верифікації стравоходу Барретта [17], який відносять до передракових захворювань.

Слід зауважити, що дисфункція моторики верхніх відділів травного каналу, процесів акомодації шлунка, а також вісцеральна гіперчутливість, які клінічно проявляються синдромом диспепсії, складають патофізіологічну основу для коморбідності перебігу ХП і неерозивної ГЕРХ.

Вважається, що диспепсичні скарги за неерозивної ГЕРХ зумовлюються дискінезією дистального відділу шлунка та ДПК. У порушенні моторної функції стравоходу в патогенезі ГЕРХ доведено значення транзиторних розслаблень стравохідного сфінктера [24], які виникають у пацієнтів із ХП без будь-якого зв'язку з актом ковтання. У цей час антирефлюксний бар'єр між шлунком і стравоходом зникає на 10-15 секунд, а транзиторні розслаблення НСС продовжуються від 3 до 30 секунд. Такі розслаблення асоційовані з кислотним рефлюксом, описані й у здорових людей і пояснюють наявність у хворих печії. Виявлено, що розтягнення шлунка газом, який знаходиться у ньому або потрапляє туди з їжею чи газованими напоями, також є причиною виникнення транзиторних розслаблень НСС, тому відрижка у здорових людей є фізіологічним актом звільнення шлунка від газу [25]. Встановлено, що в осіб з неерозивною ГЕРХ, а також з помірно вираженим ерозивним езофагітом такі розслаблення НСС можуть бути причиною епізодів рефлюксу майже у 85% випадків [30]. Таких хворих вважають пацієнтами із «гіперсенситивним стравоходом», при якому відзначається більш висока чутливість до хлористоводневої кислоти, а також до розтягнення стравоходу в момент рефлюксу. При цьому у пацієнтів на тлі нервово-психічних стресів реєструються нормальні показники добового моніторування рівню pH у стравоході.

Тонус НСС є одним із компонентів антирефлюксного бар'єра і його зміна разом із діяльністю ніжок діафрагми виступає компонентом транзиторного розслаблення НСС. Механорецептори, які знаходяться у верхній частині шлунка, реагують на розтягнення його стінок і надсилають сигнали в задній мозок по аферентних волокнах n. vagus, де формуються структурування моторних програм транзиторних розслаблень, які низхідним шляхом досягають НСС. Еферентні шляхи здійснюються через n. vagus, де оксид азоту є постгангліонарним нейротрансмітером і сприяє більш тривалому розслабленню НСС при дисфункціях стравохідної перистальтики. Цей процес також контролюється вищими центрами, підтвердженням чого є блокада таких розслаблень під час глибокого сну [31]. Інтенсивне скорочення посмугованих м'язів стравоходу і розслаблення циркулярних м'язів дистальної частини стравоходу нівелюють компресію стравохідно-шлункового переходу, який закриває просвіт дистальної частини стравоходу [32].

Дослідження показали, що є суттєва різниця між механізмом транзиторних розслаблень НСС у здорових людей і хворих на ГЕРХ. У здорових у стравохід поступає повітря, а в хворих – рідкий вміст шлунка [31], який викликає деструктуризацію стравохідно-шлункового переходу, що, в свою чергу, пов'язане зі слабкістю структур сполучної тканини, про що потрібно пам'ятати при диспансеризації пацієнтів із ХП, якщо у них з'являється постійна відрижка повітрям, гіркота в роті, печія, зригування кислим або жовчю, тяжкість в епігастральній ділянці після їжі (що потребує двадцятихвилинної ходьби, після якої це явище зникає). Крім того, перебіг ГЕРХ може ускладнюватися розвитком стриктур стравоходу у 23% випадків (за відсутності адекватної терапії). Ці явища спостерігаються при скороченні курсів лікування цитопротективними і протисекреторними препаратами, неадекватному зниженні шлункової секреції, відсутності підтримувальної терапії.

Зв'язок ХП, ГЕРХ та ожиріння

Відомо, що велика кількість європейців з ХП страждають на ГЕРХ та ожиріння або мають метаболічний синдром, і між цими захворюваннями прослідковується кореляційний зв'язок [33]. Кількість епізодів патологічного рефлюксу пов'язана зі значенням індексу маси тіла (ІМТ). При ІМТ 25-30 і вище захворюваність ГЕРХ збільшується в 2-3 рази. Зниження ІМТ нівелює характерні ознаки ГЕРХ у 3,5 раза [34]. Вважається, що вісцеральне ожиріння та збільшення об'єму талії призводять до підвищення внутрішньочеревного тиску, що і провокує розвиток кислого рефлюксу, формує ГЕРХ внаслідок підвищення інтрагастрального тиску [35].

Тема метаболічної активності вісцерального жиру як патогенетичного чинника розвитку ГЕРХ доволі дискутабельна. Було доведено, що хронічний запальний процес низької інтенсивності, який відбувається у вісцеральній жировій тканині, супроводжується підвищенням активності прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6), яке є патогенетичною ланкою розвитку ХП [5]. При ерозивному езофагіті, стравоході Барретта теж встановлено підвищення концентрації прозапальних цитокінів [36], що дає змогу говорити про загальну ланку прогресування цих захворювань і станів при їхньому поєднанні.

Виявлено, що ожиріння збільшує можливість появи патологічних транзиторних розслаблень НСС. За даними J.C. Wu (2007), кількість епізодів транзиторних розслаблень НСС впродовж двох годин після прийому їжі в пацієнтів з ГЕРХ і ожирінням (або надлишковою масою тіла) вірогідно перевищує такі в здорових людей [37]. Об'єм надлишкової маси тіла корелює з тривалістю зниженого рівня pH у стравоході до 4 і нижче, тобто слизова оболонка стравоходу триваліше контактує з кислим вмістом шлунка [10], викликаючи характерні зміни показників внутрішньостравохідного рівня pH і гістологічні зміни слизової, характерні для запалення (потовщення базальної мембрани, поява міжклітинних запальних інфільтратів, що містять лімфоцити і нейтрофіли; подовження сосочків тощо). Така картина дає можливість трактувати зміни як мікроскопічний езофагіт.

У пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням, крім затримки моторики стравоходу, були відмічені незадовільний стравохідний кліренс, гіпотензія НПС, «стравохід лускунчика» [38].

За коморбідності ХП з ожирінням (що супроводжується не тільки стеатозом печінки, але й ПЗ) виявляється ерозивна форма ГЕРХ із значним ураженням слизової стравоходу [5, 21], одним із механізмів якої може бути підвищена секреція лептину та інсуліну у цієї групи пацієнтів [39]. Достатньо точних патофізіологічних механізмів взаємозв'язку між формуванням ГЕРХ, наявністю ожиріння і ХП не встановлено. Втім роль транзиторної релаксації НСС у механізмі

Продовження на стор. 24.

Т.М. Христич, д. мед. н., професор, **Д.О. Гонцарюк**, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Хронічний панкреатит та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання

Продовження. Початок на стор. 22.

формування ГЕРХ за ХП у поєднанні з ожирінням і цукровим діабетом, у тому числі панкреатогенним, важко переоцінити [40], оскільки припускається, що метаболічна активність вісцерального жиру, активація ліполізу, викид вільних жирних кислот і адипоцитокінів можуть негативно впливати на тонус НСС і затримувати процеси стравохідного кліренсу [41]. При цьому розтягнення шлунка супроводжується інтенсивною стимуляцією механорецепторів його проксимального відділу [42]. До того ж має значення зниження тонусу стінки грудного відділу стравоходу [43], порушення координації між агресивними факторами шлункового вмісту і факторами захисту слизової шлунка з перевагою факторів агресії [43], що сприяє розвитку ерозивного гастродуоденіту [44].

Виникнення ерозивного гастродуоденіту (за даними автора) в усіх хворих з ожирінням супроводжується больовим синдромом з локалізацією переважно у пілородуоденальній ділянці, правому підребер'ї та за ходом кишечнику. Причиною ерозивних змін слизової гастродуоденальної ділянки може бути її метаплазія [45]. Вторинні ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки шлунка і ДПК розвиваються у 8,7-27,0% хворих на панкреатит [46]. При цьому найбільш значущі мікроциркуляторні розлади спостерігаються у термінальному кровотоці. При хронічних ерозіях виникають внутрішньосудинна агрегація, периваскулярний склероз та артеріовенозне шунтування, призводячи до тривалих мікроциркуляторних розладів і формування хронічної гіпоксії слизової шлунка [47]. Локалізація таких хронічних ерозій з наявністю периваскулярних геморагій, набряку та стазу еритроцитів частіше виявляється в антральному відділі шлунка. Клінічними особливостями можна вважати малосимптомний перебіг, характерним є маскування клінічної картини під хронічний холецистит, ХП, стенокардію або плеврит.

Диспепсичний синдром у хворих на ХП у поєднанні з ожирінням виявляється в 1,4 рази частіше порівняно з групою пацієнтів без ожиріння і характеризується тяжкістю після вживання їжі, печією, здуттям живота, сухістю й гіркотою в роті, відрижкою повітрям (вважається, що механізм полягає у дисфункції кінетичної діяльності гастродуоденальної системи, у тому числі стравоходу) [48].

Згідно з S. Delgado-Aros et al. (2004), порушення моторики (у тому числі стравоходу) є наслідком самого ожиріння [49]. Вочевидь, механізм таких порушень пов'язаний із закисленням вмісту ДПК при ХП, навіть при невеликому зниженні продукціїї гідрокарбонатів ПЗ, особливо якщо у хворого спостерігається гіперпродукція хлористоводневої кислоти [1], а рівень pH у ДПК знижується нижче 4, що складає умови для інактивації панкреатичних ферментів. Таким чином, замикається одне з хибних кіл, де панкреатична недостатність (гідрокарбонатів, ферментів) сприяє утворенню виразок у ДПК, а шлункова гіперсекреція, змінена інтестинальна регуляція процесів травлення та морфологічні зміни слизової ДПК поглиблюють не тільки патологію ПЗ, виснажуючи її зовнішньосекреторну та ендокринну функції, але й порушують діяльність антродуоденального кислотногальмівного механізму [50], бар'єрну функцію НСС, призводячи до прогресування ГЕРХ у таких пацієнтів.

Отже, у хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ безпосередня сенсибілізація хеморецепторів стравоходу агресивним шлунковим рефлюксатом, недостатність захисних бар'єрів слизової стравоходу, порушення його перистальтичних механізмів, незадовільний стравохідний кліренс, а також опосередкована сенсибілізація під впливом прозапальних медіаторів (які є спільним механізмом розвитку і обтяження перебігу цих захворювань) можуть бути домінуючими механізмами формування ГЕРХ за довготривалого (більше 10 років) перебігу ХП (що супроводжується зниженням екзокринної функції ПЗ), причиною зміни клінічної картини ХП й якості життя таких пацієнтів (тобто обтяжувати перебіг захворювань, особливо за приєднання езофагодуоденальних та шлункових ерозивних уражень), тому профілактика захворювання (як первинна, так і вторинна) є актуальною, особливо для пацієнтів лікарів первинної ланки.

Первинні та вторинні профілактичні заходи

Метою первинної профілактики вважається попередження розвитку захворювання. Для цього потрібно вимагати від пацієнтів виконання наступних рекомендацій: дотримуватися здорового способу життя, раціонально харчуватися, знижувати масу тіла при ожирінні, не вживати самостійно ліки (седативні, снодійні, транквілізатори, блокатори Са-каналів, теофілін, холінолітики, нітрати, простагландини, НПЗП тощо), які викликають рефлюкс або пошкоджують слизові травного тракту, тільки за відповідними показаннями, визначеними лікарем.

Метою вторинної профілактики є зниження рецидивів і попередження прогресування захворювань, де принципів первинної профілактики потрібно дотримуватися дуже ретельно.

Зміни способу життя, що рекомендуються для пацієнтів з ГЕРХ, об'єднують у 3 категорії:

- до першої відносять рекомендації щодо уникнення вживання їжі, яка може викликати рефлюкс (кави, алкоголю, шоколаду, жирної їжі);
- до другої категорії відносять уникнення вживання кислих продуктів, які можуть викликати печію (цитрусові, газовані напої, прянощі);
- до третьої категорії рекомендацій віднесено поведінку, яка може знизити ураження стравоходу кислотою (зниження маси тіла, відмова від куріння, підняття головного края ліжка, уникнення вживання їжі менше ніж за 2-3 години до сну, відмова від тугих поясів, корсетів, важких фізичних навантажень, тривалих нахилів тулуба, так званої пози городника). Наприклад, якщо у пацієнта немає печії після вживання кави, то цей продукт можна йому не забороняти. А якщо пацієнт відчуває печію, наприклад, після вживання карамельних цукерок, то їх йому слід уникати.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації гастроентерологів, схуднення необхідно рекомендувати пацієнтам із зайвою масою тіла або ожирінням і синдромами ГЕРХ. Підняття головного края ліжка необхідно пацієнтам, яких турбує печія або регургітація в лежачому положенні (рівень доказовості В). Інші ж модифікації способу життя, включаючи уникнення пізніх прийомів їжі, вживання специфічних продуктів або специфічної діяльності, повинні бути підібрані індивідуально для кожного пацієнта з ХП із ГЕРХ [51].

Необхідно розповідати пацієнтам про важливість раннього звернення по медичну допомогу. Згідно з Гштадським керівництвом з лікування ГЕРХ (2008), яке базується на даних доказової медицини, виділяють 3 рівні медичної допомоги хворим на ГЕРХ: перший – самолікування, другий – первинна медична допомога (лікар загальної практики, сімейної медицини), третій – вторинна спеціалізована медична допомога (гастроентеролог).

Якщо типові симптоми рефлюксу (печія, регургітація) з'являються у пацієнта не частіше 1 разу на тиждень, можливе самостійне проведення симптоматичної корекції цих скарг (за порадою фармацевта) за допомогою антацидів або альгінатів. Якщо печія турбує 2 і більше разів на тиждень, необхідно звернутися до лікаря загальної практики, який у разі ГЕРХ із типовим перебігом може призначити подальший прийом антацидів або альгінатів, а ІПП – тільки за потребою.

Вторинна медикаментозна профілактика залежить від ступеня вираженості ГЕР. Вирішення питання про варіант терапії залежить від тяжкості перебігу (ерозивної з езофагітом і неерозивної ГЕРХ без езофагіту).

Ступінь ушкодження слизової оболонки стравоходу визначає і тривалість терапії: як правило, впродовж 2-4 місяців з наступною підтримувальною терапією впродовж 3-6 місяців. Терапія за потребою використовується для профілактики загострень за відсутності езофагіту або при легкому його варіанті. Кожен напад болю або печії необхідно купірувати, оскільки це є сигналом патологічного закислення стравоходу, що сприяє прогресуванню морфологічних змін стравоходу і обтяжує перебіг коморбідної патології. Тяжкий езофагіт III-IV ступеня потребує довготривалої або постійної підтримувальної терапії ІПП (як вважається на сьогодні).

У положеннях V Маастрихтських рекомендацій велику увагу приділено значенню езомепразолу* у лікуванні пацієнтів із ГЕРХ (ця методика може використовуватися і при ХП). Після перорального вживання препарат всмоктується в тонкій кишці й потрапляє у кровообіг, транспортується до парієнтальної клітини слизової оболонки шлунка і накопичується у просвіті секреторних канальців. Там езомепразол активується та інгібує фермент цистеїн, завдяки чому знижується кислототвірна функція. Після всмоктування у тонкій кишці препарати цього класу проходять метаболізм «першого проходження» у печінці (завдяки метаболічним процесам із ізоформами цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4). Як результат, метаболіти стають неактивними і виводяться з організму. Доведено, що вже в перший день прийому кислотна продукція знижується.

Відносно ГЕРХ, то езомепразол дозволяє ще забезпечити високу частоту загоювання ерозій стравоходу (порівняно з омепразолом, лансопразолом), значно зменшити нічні симптоми ГЕРХ, через 2 тижні прийому достовірно нормалізує сон, поліпшує показники якості життя. До того ж при прийомі цього препарату немає необхідності коригувати його дозу для людей похилого віку з легкими та середньої тяжкості змінами функцій печінки.

За наявності ерозивної та торпідної до лікування ГЕРХ езомепразол призначається у дозі 40 мг 1 раз на добу ввечері. Таблетку приймають за 1 годину до вживання їжі протягом 8-12 тижнів. За неерозивної форми – 4-6 тижнів. При підтримувальній терапії призначається 40 мг 1 раз на добу протягом 3-5 днів «за вимогою» і по 40 мг 1 раз на добу по методиці «вихідного дня» у суботу та неділю. Показанням до призначення є ситуація, коли необхідно отримати швидкий результат при наявності стравохідних, гастродуоденальних кровотеч, при невідкладній диференційній діагностиці стенокардії, гострого коронарного синдрому, гострого панкреатиту.

Критерієм успішності заходів вторинної профілактики є зниження частоти загострень, відсутність ознак прогресування, зниження ступеня тяжкості ГЕР, попередження розвитку відповідних ускладнень. Крім того, всі пацієнти з ХП і ГЕРХ за наявності ендоскопічних ознак езофагіту повинні знаходитися під диспансерним наглядом з ендоскопічним контролем не рідше 1 разу в 2-3 роки.

Слід звернути увагу на проблему ведення вагітних жінок із таким поєднанням, як ХП і ГЕРХ, про що ми рідко говоримо.

Перебіг ХП та ГЕРХ у вагітних

У вагітних жінок ПЗ працює в посиленому режимі: з одного боку, організм вагітної повинен переробляти підвищену кількість їжі, а з іншого боку, необхідна

** 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 гастроезофагеальною 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 кишковорозчинній 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.

більша концентрація інсуліну, щоб забезпечити розвиток плода. Але це може сприяти гіперглікемії та гіперінсулінемії через функціональну неспроможність печінки, а також порушенню діяльності інших ендокринних органів адаптивного спрямування (щитоподібної залози, наднирників, гіпофіза). Втім, порушення ендокринної функції ПЗ знаходять відображення і в діяльності зовнішньосекреторної функції, спочатку підвищуючи ферментативну активність, що при певних умовах може стати причиною розвитку панкреатиту у будь-який термін вагітності, але частіше в другій її половині.

В останні роки встановлено збільшення випадків ХП у вагітних. При цьому тяжкість перебігу фіксується в 30% пацієнтів і, що характерно, з гострим перебігом.

Стосовно ХП, то він не завжди діагностується у вагітних. Він викликається багаточисельними причинами і має відповідні наслідки.

По-перше, причиною може бути аутоліз паренхіми залози внаслідок інфекційних процесів або під впливом стискання проток залози, особливо при розвитку плода та збільшення матки при цьому. Це порушує роботу ПЗ, формуючи спочатку панкреапатію, а потім саме захворювання.

Іншою причиною є порушення травлення внаслідок зниження тонусу жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Існують первинні та вторинні дисфункціональні порушення. При первинних спостерігається зниження чутливості рецепторного апарату до нейрогуморальної стимуляції, що може мати генетичне походження або причиною може бути хронічне запалення з метаболічними порушеннями. Вторинні порушення пов'язані з вагітністю, прийомом гормональних препаратів, цукровим діабетом, гепатитами, стисканням маткою, особливо в третьому триместрі вагітності.

Клінічно симптоматика стерта майже в третини вагітних. Інші жінки скаржаться на абдомінальний біль різної інтенсивності залежно від гіпо- або гіперкінетичних порушень з локалізацією в правому підребер'ї, частіше за все ультрасонографічно встановлюється вміст мікролітів у жовчному міхурі.

За наявності скарг на гіркоту в роті виявляється замазкоподібна жовч, що вважається суттєвою ознакою біліарного панкреатиту, дисфункції сфінктера Одді. Діагностувати його можливо при розширенні холедоха більше 12 мм, та й то лише під час нападу. У випадку хірургічного втручання у вагітних значення має трьохмірна ультразвукова реконструкція. Метод дозволяє отримати об'єктивне уявлення про топографічне знаходження органів черевної порожнини, виявити розповсюдженість та ступінь інтенсивності змін, що має значення для вибору тактики лікування.

У половини вагітних виявляється підвищення аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази в 2 або 2,5 раза (при двократному дослідженні). Підвищення активності амілази в крові свідчить про панкреатичний характер болю в 70% випадків, у 30% випадків показники можуть вказувати на ураження сечовивідних шляхів.

Вважається, що причинами холестазу є загострення або маніфестація хронічного холециститу, головчастий панкреатит, токсичні ураження печінки, вірусні інфекції, гепатити (HBV, HCV, HAV, CMV, HSV, аденовірус, ентеровіруси, віруси Коксакі, вірус Епштейна – Барра), паразитарна інвазія (опісторхоз), доброякісні негемолітичні гіпербілірубінемії, онкологічні захворювання, рецидивуючий холестаз нез'ясованої етіології.

Інфікування може відбуватися внутрішньоутробно, у дитячому, юнацькому або будь-якому віці. Воно може відбуватися не один раз у поєднанні з бактеріальними інфекціями, які уражують тканину ПЗ. Запалення у вогнищі первинного ураження зберігається впродовж всього життя, супроводжується сенсибілізацією тканин ПЗ, що призводить до розвитку й прогресування зовнішньосекреторної недостатності, фіброзу, а в ряді випадків – до цукрового діабету 2 типу. Важливо, що період від первинного ураження до маніфестних проявів може бути як довготривалим, так і коротким. Для ХП, які асоціюються з цитомегаловірусною та мікоплазмовою інфекцією, формується полісистемність та полісиндромність ушкоджень. Клінічними особливостями таких панкреатитів у вагітних є латентний характер перебігу, а при рецидивах інфекцій та реплікації віруса у тканинах ПЗ з'являється рецидивуючий абдомінальний біль у верхній частині живота, іноді тільки зліва або тільки справа, транзиторна гіперглікемія або напади гіпоглікемії (частіше пов'язані з гіперінсулінізмом). Прогресує ферментна недостатність ПЗ поряд із морфологічними змінами ПЗ, які констатують при ультрасонографічному дослідженні. Виявляють вірусні маркери.

Необхідно враховувати, що ХП при вагітності поряд з наявністю вірусної або мікоплазмової інфекції часто супроводжується вторинними психосоматичними розладами як у період вагітності, так і в післяродовому періоді, з гормональними змінами (які самі по собі можуть їх викликати). Клінічна картина соматогеній частіше проявляється астенічною депресією з гіпертензією, явищами слабкості, підвищеної втомлюваності. За наявності тупого постійного болю з підсиленням після їжі розвивається ситофобія, соматогенна депресія, іпохондрична та психастенічна симптоматика, що значно ускладнює перебіг вагітності.

Однією з причин панкреатиту у вагітних є надлишкове використання ліків, наприклад, надлишок вітамінно-мінеральних комплексів може негативно впливати на діяльність органів травлення, порушувати функцію ПЗ.

ГЕРХ у вагітних часто зустрічається як окреме захворювання, так і в поєднанні з ХП. Упродовж усієї вагітності печію та дисфагію відчуває майже половина жінок.

Печія у вагітних є основним клінічним проявом. Вона може тривати від декількох хвилин до декількох годин, багатократно повторюватися – по декілька разів на добу, посилюватися у горизонтальному положенні, при перевертанні з одного боку на інший (частіше печія турбує вагітних сильніше при положенні на лівому боці). Крім того, нахили тулуба вперед при застібанні взуття (так званий симптом шнурка) теж провокують появу печії. Якщо вона виникає вночі під час сну, вагітна жінка вимушена вставати, деякий час ходити по кімнаті, пити воду. Деяким доводиться спати сидячи. Іноді у вагітних разом із печією підсилюється слиновиділення. У багатьох жінок печія починається під час вагітності і закінчується через деякий час після пологів. Втім часто печія є наслідком загострення ХП.

Слід зазначити, що печія часто супроводжується відчуттям туги, тривоги, пригніченим настроєм. При тривалій печії з'являється біль за грудиною, відрижка повітрям, одинофагія. До того ж біль часто іррадіює у потиличну ділянку голови, у міжлопатковий простір, посилюється під час їди або після неї. Печія зазвичай розвивається після їди, особливо після вживання жирної, смаженої та гострої їжі. Щоб запобігти появі печії, деякі жінки їдять 1 раз на добу, що може сприяти суттєвому зменшенню маси тіла та й взагалі погано для здоров'я.

Вважається, що під час вагітності на травний тракт впливає послаблення перистальтики кишечнику через зниження чутливості його хеморецепторів до серотоніну та гістаміну. Іншим механізмом вважають зниження тонусу гладкої мускулатури кишечнику під час дії гормонів гестації, які в більшості випадків порушують склад мікробіоти кишечнику та слизових оболонок. У глотці та кишечнику виникають умови, сприятливі для надлишкового бактеріального росту, для розвитку кислої та бродильної диспепсії. Крім цього, збільшується внутрішньочеревний тиск, розвивається дисфункція товстої та прямої кишки через зростання тиску завдяки збільшенню розмірів матки. При цьому сповільнюється кровообіг у ворітній та нижній порожнистій венах і виникає повнокрів'я у гемороїдальних венах. Активуються основні прозапальні тканеві механізми, які можуть призводити до загострення ХП.

Основою лікувальних заходів за наявності ГЕРХ є максимальне посилення факторів захисту від рефлюкса та агресії кислотно-пептичного фактора. Вони повинні починатися з виконання рекомендацій щодо зміни стилю життя і дотримання дієти. Необхідно запобігати появі запорів, тому що будь-які навантаження призводять до підвищення внутрішньочеревного тиску, закиду кислого вмісту шлунка у стравохід, що викликає печію.

Вагітній за відсутності протипоказань рекомендується спати, піднявши ліжко з боку голови під кутом 15 градусів; одних високих подушок замало. Протипоказане довготривале перебування під нахилом, довге лежання на рівному ліжку, виконання гімнастичних вправ, що пов'язані з напруженням черевного пресу. Не рекомендується носити тугі пояси та корсети.

Показане харчування 5-7 разів на добу малими порціями. Рекомендується вживати продукти, які мають лужний компонент (харчові антациди): молоко, вершки, сметану, сир, парові білкові омлети, відварене м'ясо, рибу, птицю, вершкову та рослинну олію, білий хліб. Овочі потрібно відварювати, можна вживати їх у протертому вигляді. Яблука краще запікати.

Не рекомендується їсти страви з жирним смаженим м'ясом, птицею, рибою, копчені, гострі, деякі овочі (білокачанну капусту, редис, редьку, ріпчасту цибулю, часник), а також гриби, чорний хліб, шоколад, пити газовані та шипучі напої, гарячий чай, чорну каву, кислі фруктові соки та компоти.

Після їди бажано не лягати одразу – краще посидіти, постояти або походити: це сприяє більш швидкій евакуації вмісту зі шлунка.

Відповідно до стандартів лікування ГЕРХ використовують антациди, прокінетики, блокатори H_2-гістамінових рецепторів, ІПП. Але не всі препарати цих груп можна призначати вагітним. Частіше за все призначають антациди.

Антацидні засоби поділяються на всмоктувальні (розчинні, системні – магнію окис, кальцію карбонат, натрію гідрокарбонат) та невсмоктувальні (несистемні, нерозчинні – магнію карбонат, алюмінію фосфат, алюмінію гідроксид). Європейський консенсус рекомендує для вагітних антациди на основі магнію та кальцію, тому що в них високий профіль безпеки.

Всмоктувальні антациди на основі кальцію мають додаткову позитивну дію для профілактики артеріальної гіпертензії та прееклампсії вагітних, а додавання сульфату магнію знижує ризик еклампсії на 50% порівняно з плацебо і ризик материнської смерті. Вони не мають серйозних короткострокових побічних ефектів. Рекомендується не використовувати бікарбонат натрію, тому що він викликає метаболічний алкалоз і перевантаження рідиною.

Антациди потрібно приймати окремо від препаратів заліза, тому що залізо засвоюється при збереженій шлунковій секреції. Короткими курсами можна приймати фосфалюгель, гастал, гавіскон, гелюсил, маалокс, ренні. Не можна призначати алмагель. Препарати, в яких є диметикон і гвайазулен, добре себе зарекомендували при диспепсичних симптомах та неускладненій ГЕРХ у вагітних.

При лактації всмоктувальні антациди потрапляють у молоко, що не бажано для дитини, в той час як невсмоктувальні не накопичуються у материнському молоці, що і визначає їх використання.

Стосовно призначення прокінетиків, то вони використовуються при вираженій нудоті та блюванні. При лактації дозволено призначати метаклопрамід. Домперидон рекомендується тільки у тих випадках, коли користь перевищує потенційний ризик.

Блокатори H_2-гістамінових рецепторів та ІПП бажано не призначати вагітним жінкам та під час лактації.

Отже, знання про небажані ефекти лікарських засобів допоможуть звести ризик до мінімуму.

Зважаючи на те, що ХП часто поєднується з ГЕРХ і змінює клінічну симптоматику, особливо при ожирінні та під час вагітності, виникає необхідність у ранній діагностиці такої коморбідності, що полегшить проведення профілактичних заходів та лікування таких пацієнтів.

Література

1. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. К.: Демос. – 2000. – 321 с.
2. Буклис Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтер., гепат., колопроктологии. – 2006.– № 6. – С. 79-83.
3. Фадєєнко Г.Д. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти / Г.Д. Фадєєнко, В.А. Чернишов // Ліки України. – 2011. – № 7 (153). – С. 48-55.
...
51. Чернявский В.В. Ведение больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: лечение, основанное на доказательствах / В.В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3 (59). – С. 87-92.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

О.В. Колеснікова, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань;
А.О. Радченко, аспірант відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку

О.В. Колеснікова

А.О. Радченко

Покращення та збільшення можливостей лікування, розширення доступності медичних послуг стало причиною подовження як середньої, так і максимальної тривалості життя. Це призвело до збільшення у світі кількості людей похилого віку (60 років і старше). У Туреччині літні люди становлять 7,8% від усього населення країни, у Німеччині – 21,5%, у США – 14,5% (порівняно з 10% у 70-х роках минулого століття), в Україні – 16,25%. Головною ознакою старіння людини є прогресуюча втрата фізіологічної цілісності, що призводить до порушення функцій організму. Саме тому вік є важливим предиктором багатьох захворювань, серед яких особливе місце посідають захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). І хоча серед них немає патологій, які притаманні лише старшій віковій групі, існують певні особливості ведення літніх пацієнтів, які необхідно враховувати.

Розлади ШКТ – третя найпоширеніша причина звернення до лікарів загальної практики серед пацієнтів похилого віку у розвинених країнах. Деякі зміни ШКТ, пов'язані зі старінням, є фізіологічними, інші – патологічними та більш поширені серед літніх людей. Старіння впливає на всі функції шлунково-кишкової системи (ШКС): рухливість, секрецію ферментів та гормонів, травлення, всмоктування. ШКС відіграє важливу роль у всмоктуванні ліків та обміні речовин і зазвичай страждає від побічних ефектів вживання медичних препаратів (О.В. Колеснікова, А.О. Радченко, 2019).

Окреме місце серед захворювань ШКТ посідають медикаментозні ураження органів травлення. Поліфармація, тобто вживання великої кількості лікарських засобів відповідно до призначень, є поширеним явищем серед людей похилого віку через коморбідну патологію. За підрахунками, 3 з 4 людей старшого віку щодня приймають 5 або більше препаратів, що в першу чергу впливає на функціональний стан печінки та шлунка (A. Page, 2017).

У цьому огляді представлена інформація про особливості поширених серед людей похилого віку захворювань верхніх та нижніх відділів ШКТ.

Захворювання верхніх відділів ШКТ

З віком спостерігається тенденція до збільшення частоти випадків гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), виразкової хвороби (ВХ) та злоякісних новоутворень шлунка, ризику приєднання супутніх захворювань, включаючи інфекцію *Helicobacter pylori*. У пацієнтів літнього віку прояви цих захворювань можуть бути легкими або атиповими, що викликає труднощі в діагностиці. Тому лікар загальної практики повинен обов'язково звернути увагу на наяві симптоми порушень роботи ШКТ у літніх людей (I. Dumic et al., 2019).

Зміни в ротовій порожнині можуть бути спричинені місцевою травмою (неправильним зубним протезом, променевою терапією), локалізованою доброякісною хворобою (афтозним стоматитом, кандидозом ротової порожнини), доброякісним системним захворюванням, потенційно небезпечними для життя станами (дефіцитом вітамінів, синдромом Шегрена чи Стівенса – Джонсона) або побічними ефектами медикаментів (трициклічних антидепресантів (ТАД) або антипаркінсонічних препаратів). До найпоширеніших порушень належать пероральні сенсорні скарги (ПСС), зокрема на сухість у роті (ксеростомія), порушення смаку (дисгевзія або агевзія) та синдром печіння у роті. Усе це пояснюється зниженням секреції та якості слини, що зумовлено нормальним процесом старіння. Близько 50% людей похилого віку мають щонайменше одну з ПСС. Особливо це поширено серед пацієнтів з поліфармацією (I. Dumic et al., 2019).

Ксеростомія може виникати як частина системного захворювання, наприклад синдрому Шегрена, та як побічний ефект від прийому медикаментів, особливо ТАД, атропіну та антипаркінсонічних препаратів. Крім того, до постійної ксеростомії може призвести пошкодження слинних залоз внаслідок опромінення з приводу новоутворень голови та шиї. Якщо причина у препараті, то після його відміни небажаний побічний ефект зникне. Замінники слини можна використовувати у випадку незворотних причин (I. Dumic et al., 2019; V. Jain, C.S. Pitchumoni, 2009).

Дисгевзія та агевзія також часто турбують людей похилого віку. Найчастіше вони виникають як побічний ефект від прийому лікарських засобів, переважно літію, метронідазолу, леводопи, гліпізиду, каптоприлу та кларитроміцину. Дефіцит цинку є ще однією важливою причиною розвитку дисгевзії, особливо у людей похилого віку, які часто недостатньо харчуються (I. Dumic et al., 2019; V. Jain, C.S. Pitchumoni, 2009). Захворювання периферичної нервової системи (параліч Белла) частіше асоціюються з порушеннями смаку, аніж з порушеннями центральної нервової системи.

Порушення у літніх людей, пов'язані зі стравоходом, більше асоціюються із супутніми захворюваннями, аніж із самим стравоходом. У 1964 р. був запропонований термін «пресбіезофаг» (з англ. *presbyesophagus* – «старий стравохід») для опису старіння стравоходу та змін, що при цьому відбуваються. Протягом останніх 40 років з появою більш досконалих методик діагностики розуміння вікових змін стравоходу розширилося і відповідно до сучасних уявлень пресбіезофаг у своєму первісному значенні не існує. Термін «пресбіезофагія» зараз може використовуватися для опису характерних змін при ковтанні, пов'язаних з віком. Хоча ці зміни є фізіологічними, вони підвищують ризик дисфагії та аспірації у літніх людей, особливо під час гострих захворювань та інших стресових ситуацій. На клітинному рівні ці зміни можуть бути пояснені втратою внутрішніх ентеричних, особливо холінергічних, нейронів, які за даними деяких досліджень є більш вразливими до вікової дегенерації та схильними до смерті, ніж в інших частинах нервової системи (I. Dumic et al., 2019).

Дисфагія стравоходу найчастіше проявляється відчуттям застрягання їжі в грудях. Це може бути викликано механічною непрохідністю всередині самого стравоходу (стриктура, пухлина) або здавленням оточуючими тканинами (стиснення судинами чи утворення середостіння). Нейромускульні причини включають ахалазію, склеродермію або дифузний спазм стравоходу. Запалення та інфекційні чинники також можуть призвести до дисфагії стравоходу (еозинофільний езофагіт, кандидоз). При поєднанні дисфагії та схуднення необхідно враховувати не тільки можливість виявлення злоякісних новоутворень, але й неврологічні причини, такі як мотонейронна хвороба з бульбарним ураженням або хвороба Паркінсона.

Одинофагія описується як болісне ковтання. Інфекція та злоякісні утворення – найпоширеніші причини її виникнення. Кандидоз, вірус простого герпесу та цитомегаловірус – найпоширеніші збудники, особливо в імунокомпроментованих пацієнтів. Lasch et al. (1997) показали, що у пацієнтів похилого віку, недіабетичних хворих больовий поріг підвищений порівняно з молодими людьми. Це може бути пояснено зменшенням з віком кількості міоцентричних нейронів. Як наслідок, пацієнти літнього віку часто звертаються по допомогу запізно, коли захворювання вже значно прогресувало.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це патологічний стан, при якому рефлюкс вмісту шлунка викликає дискомфортні симптоми та/або ускладнення на відміну від гастроезофагеального рефлюксу, який є фізіологічним явищем і виникає під час їди та після неї. Поширеність ГЕРХ серед людей похилого віку становить близько 23%. Можна було б припустити, що поширеність ГЕРХ зростає з віком (внаслідок зменшення вироблення слини та збільшення порушень моторики та діафрагмальної грижі), але дослідження показали подібну поширеність ГЕРХ серед старших та молодших вікових груп. Однак тяжкість ГЕРХ та пов'язані з нею ускладнення (такі як стравохід Барретта, тяжкий езофагіт, виразки та стриктури) спостерігаються частіше серед людей літнього віку (I. Dumic et al., 2019).

Найпоширенішим симптомом, пов'язаним з ГЕРХ, є печія. Її вираженість з віком може зменшуватися, тому літні люди можуть мати нетипові ознаки ГЕРХ, такі як дисфагія або одинофагія. Цей нетиповий прояв може виникати внаслідок зниження сприйняття болю в стравоході та через атрофічний гастрит, поширеність якого з віком теж зростає. Основою лікування таких проблем є інгібітори протонної помпи (ІПП), проте необхідно пам'ятати про їх побічні ефекти, а саме: підвищений ризик розвитку остеопорозу, анемії, коліту внаслідок клостридіальної інфекції, інтерстиціального нефриту та негоспітальної пневмонії (C.L. Anderson, 2017). Рекомендовані дози ІПП: омепразол (20 мг), рабепразол (20 мг), лансопразол (30 мг), пантопразол (40 мг), езомепразол (40 мг), декслансопразол (60 мг). При відсутності ефекту від лікування ІПП у звичайній терапевтичній дозі і виключенні інших небажаних ефектів дозволяється використовувати препарати двічі на добу.

Рекомендації Всесвітньої організації гастроентерологів (World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease) 2017 р. щодо ведення пацієнтів з ГЕРХ:

- більше не рекомендується проводити емпіричний короткочасний (від 1 до 2 тижнів) курс лікування високими дозами ІПП; для оцінки відповіді на лікування пацієнтів з ГЕРХ є необхідним повний курс терапії ІПП адекватної тривалості (зазвичай 8 тижнів);
- епізоди слабокислого рефлюксу можуть становити значну частину всіх епізодів рефлюксу; у такому випадку пацієнти (від 20 до 40%) можуть не реагувати на терапію ІПП;
- до альтернативних діагнозів можуть належати виразкова хвороба, малігнізація верхніх відділів ШКТ, функціональна диспепсія, еозинофільний езофагіт, ахалазія кардії та серцево-судинні захворювання;
- пацієнтам із рефрактерними до лікування ІПП випадками рекомендований амбулаторний 24-годинний моніторинг pH-імпедансу стравоходу;
- якщо лікування ІПП взагалі не має ефекту і клінічна картина не покращується, слід припинити прийом ІПП принаймні за 1 тиждень до початку цілодобового моніторингу рівня pH (за необхідності можна використовувати антациди);
- якщо відповідь на ІПП часткова, слід продовжувати цілодобовий моніторинг рівня pH (з моніторингом імпедансу або без нього) на тлі лікування ІПП;
- антациди/альгінати (або їх комбінація) також можуть застосовуватися, якщо ІПП недоступні, або для швидкого нівелювання симптомів у пацієнтів, які приймають ІПП;
- прокінетичні засоби не рекомендовані для лікування ГЕРХ через їх сумнівний ефект та наявність побічних ефектів.

Відповідно до міжнародних рекомендацій Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus (далі the Lyon Consensus) від 2018 р., в середньому у 69% пацієнтів з езофагітом, 49% пацієнтів із неерозивною ГЕРХ та 35% пацієнтів із нормальною ендоскопією та pH-метрією

спостерігається поліпшення або зникнення симптомів при використанні ІПП. За наявності атипових симптомів (болю у грудях, хронічного кашлю, ларингіту тощо), а не характерної для ГЕРХ печії, клінічний ефект від використання ІПП значно нижчий. У таких пацієнтів низький шанс виявити ГЕРХ, спираючись тільки на пробне призначення ІПП (так званий тест на ІПП) з метою диференційного діагнозу без додаткових інструментальних досліджень. Основним обмеженням тесту на ІПП є сильна модуляція симптомів гіперчутливістю стравоходу. Окрім того, дози ІПП і тривалість такого тесту у клінічній практиці різняться. Але, незважаючи на низьку специфічність (44% навіть для пацієнтів з наявною печією) та високу плацебо-відповідь, емпіричний підхід до лікування ІПП є менш затратним, ніж ендоскопічна діагностика, та затверджений багатьма рекомендаціями. Негативним наслідком цього, безсумнівно, є гіпердіагностика ГЕРХ та надмірне використання ІПП (the Lyon Consensus).

Ще одним нововведенням у діагностичному підході, згідно з рекомендаціями 2018 р., є зменшення цінності 24-годинного моніторингу рівня pH. Сьогодні при терапії ГЕРХ лікарі зосереджуються на лікуванні патології слизової оболонки та її симптомів. Доведено, що асоціація впливу езофагеальної кислоти із симптомами пацієнта слабка, і це зменшує користь від проведення моніторингу кислотності. Включення в дослідження імпедансу слизової оболонки стравоходу, манометрії, гістопатології та психометрії може допомогти в цьому плані й потенційно вказати на різні фенотипи ГЕРХ зі своїми особливостями введення. Кожен з цих тестів надає додаткову інформацію щодо формування симптомів, патофізіології хвороби та ведення пацієнта. У межах фенотипів ГЕРХ для визначення імпедансу використовують два нові параметри, індекс післярефлюксої перистальтичної хвилі, спричиненої ковтанням (postreflux swallow-induced peristaltic wave – PSPW), та базовий імпеданс/опір (the Lyon Consensus).

Індекс PSPW, який вимагає довгого обчислення, оскільки не запрограмований у програмному забезпеченні для аналізу, складається з частки епізодів зворотного рефлюксу при моніторингу pH-імпедансу з подальшою післярефлюксною перистальтичною хвилею, спричиненою ковтанням. Специфічність цього індексу для діагностики ГЕРХ у пацієнтів з печією – 92% (the Lyon Consensus).

Базові значення імпедансу відображають проникність слизової оболонки стравоходу і незалежно прогнозують відповідь на антирефлюксну терапію. Найкраще вимірювати це значення за показниками pH-імпедансу під час сну. Базові значення імпедансу слизової корелюють із запаленням слизової оболонки стравоходу, диференціюючи ерозивний та неерозивний ГЕРХ від еозинофільного езофагіту та пацієнтів без патології з кращою специфічністю (95% проти 64%) та позитивним прогностичним значенням (96 проти 40%) порівняно з моніторингом рівня pH (the Lyon Consensus).

Загальними вказівками для манометрії високої роздільної здатності (high-resolution manometry – HRM) є точне розміщення катетерів з pH та імпедансом. HRM також використовується для оцінки перистальтики та виявлення альтернативних основних рухових порушень до проведення антирефлюксної хірургії або коли симптоми ГЕРХ не покращуються після терапії. HRM-дослідження часто проводиться для діагностики ГЕРХ, хоча патофізіологічна класифікація рухових результатів при ГЕРХ була описана лише нещодавно (the Lyon Consensus).

Деякі автори висловлюють занепокоєння з приводу антирефлюксної хірургії у лікуванні літніх пацієнтів, проте лапароскопічне антирефлюксне хірургічне втручання повинно розглядатися у цієї категорії хворих як безпечне та ефективне лікування ГЕРХ із низькими показниками захворюваності та смертності й відмінними результатами, особливо враховуючи збільшення частоти рецидивів симптомів у літніх пацієнтів порівняно з молодшими (A.H. Mendelsohn, 2018).

Стравохід Барретта (СБ) визначається як заміна нормального дистального плоскоклітинного епітелію стравоходу метапластичним стовпчастим епітелієм, що, як вважають, викликано тривалим анамнезом ГЕРХ. Найгіршим ускладненням СБ є розвиток дисплазії високої градації та утворення аденокарциноми. Згідно з оцінками, частота розвитку аденокарциноми у випадках СБ становить приблизно 0,5% щорічно. Трохи нижчі показники у пацієнтів без дисплазії – 0,32% відповідно до результатів індексної ендоскопії. Дослідження Gatenby et al. (2016) виявило, що ризик дисплазії низького ступеня не залежить від віку, проте збільшення віку підвищує ризик розвитку дисплазії високої градації та аденокарциноми. Середній вік людей, у яких було діагностовано СБ, становив 61,6 та 67,3 року у чоловіків та жінок відповідно, а середня тривалість життя при діагностиці становила 23,1 року у чоловіків та 20,7 року у жінок (P. Gatenby et al., 2014). Ці дані свідчать про те, що СБ більш поширений серед літніх людей. У пацієнтів старшого віку захворювання може тривати безсимптомно або мати нетипову симптоматику, через що його виявляють пізно, коли вже є ускладнення. Пацієнтам, у яких діагностовано СБ, може бути запропоновано спостереження з метою виявлення дисплазії та потенційно виліковного раку. Однак слід враховувати супутні захворювання, очікувану тривалість життя на момент діагностики СБ та щорічний ризик розвитку аденокарциноми. Перехресне дослідження, проведене S. Myung et al. (2016), дало змогу з'ясувати, що третина чоловіків старшого віку з діагнозом СБ мали обмежену тривалість життя. Дослідники також стверджували, що пацієнти похилого віку, швидше за все, зазнають більшої шкоди від спостереження, ніж користі від своєчасного виявлення дисплазії або ранньої появи раку, і припустили, що це не повинно бути рутинною стратегією для цієї групи пацієнтів.

Зміни у складі шлункової мікробіоти, зниження активності захисних механізмів слизової оболонки, зменшення шлункового кровотоку і, як наслідок, порушені механізми відновлення є ознаками вікових змін. Вони роблять літніх людей більш чутливими до розвитку певних захворювань, таких як виразка шлунка, атрофічний гастрит та ВХ. Серед супутніх захворювань у людей похилого віку найбільш виражений вплив на моторику шлунка мають хвороба Паркінсона та цукровий діабет. Втрата холінергічних ентеричних нейронів є найбільш ймовірним поясненням зниження моторики шлунка у літніх людей. Доступні дані про втрату цих нейронів є результатом дослідження моделей тварин, а саме – гризунів (щурів, мишей та морських свинок). Існує думка, що активні форми кисню (і, як наслідок, порушення окисно-відновної рівноваги з розвитком надмірного оксидативного стресу) можуть мати велике значення в ентеральній нейродегенерації і, незважаючи на різку втрату ентеральних нейронів та відсутність нейрогенезу, ШКТ має значний функціональний резерв.

Хронічний атрофічний гастрит (ХАГ). Ознакою ХАГ є часткова втрата залоз слизової шлунка, що призводить до гіпохлоргідрії або ахлоргідрії. Хоча раніше вік вважався незалежним чинником ХАГ, сучасні дані підтверджують теорію, що атрофічні зміни слизової шлунка пов'язані з інфекцією *H. pylori*, а не самим віком. Поширеність *H. pylori* у країнах, що розвиваються, є найвищою серед дітей, тоді як у розвинених країнах вона вища у людей літнього віку. Активність гастриту може бути знижена шляхом ерадикації *H. pylori*. У своєму дослідженні Kokkola et al. (2002) продемонстрували, що пацієнти літнього віку, які успішно позбулися інфекції, мали значно нижчі середні показники частоти гістологічних запалень, атрофії та кишкової метаплазії. Зниження секреції кислоти як наслідок хронічного атрофічного гастриту призводить до двох проблем, що особливо помітні у літнього населення: надлишковий кишковий бактеріальний ріст та мальабсорбція. Parsons et al. (2017) показали, що мікробіота шлунка варіює у пацієнтів з аутоімунними та асоційованими з *H. pylori* ХАГ. Для останнього характерна більша різноманітність бактерій та їх кількість. Як відомо, зміни в організмі шлункової мікробіоти пов'язані зі старінням і асоціюються з раком шлунка, що є додатковим фактором ризику розвитку метаплазії у пацієнтів з *H. Pylori*. У пацієнтів, які отримували ІПП, зберігалося нормальне різноманіття мікробіоти шлунка, незважаючи на гіпохлоргідрію (B.N. Parsons et al., 2017).

У кількох дослідженнях вивчався зв'язок між ХАГ та іншими супутніми захворюваннями у літніх людей. Перехресне дослідження Hye Won et al. (2014) виявило сильну кореляцію між наявністю ХАГ та розвитком остеопорозу у літніх жінок у Кореї. Спеціалісти пояснили, що такі результати були наслідком зниження абсорбції кальцію через гіпохлоргідрію або ахлоргідрію, що призводить до зниження мінеральної щільності кісток. Дослідження Lahner et al. (2008) виявило позитивний зв'язок між аутоімунною хворобою щитоподібної залози та ХАГ. Автори припустили, що аутоімунні захворювання щитоподібної залози та атрофічний гастрит тісно пов'язані, особливо у жінок, з позитивними антитілами до парієтальних клітин.

Виразкова хвороба (ВХ) охоплює такі стани, як пептична виразка шлунка і виразка дванадцятипалої кишки. Виникнення більшості виразок у літніх людей спричинене інфекцією *H. pylori* або пов'язане із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)/аспірину та поліфармацією, включаючи препарати, вживання яких підвищує ризик розвитку ВХ (антикоагулянти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та пероральні стероїди). На відміну від загальної популяції, частота захворюваності та смертність від ВХ у літніх людей залишається дуже високою. Виразки шлунка в похилому віці зазвичай бувають більшими і часто виникають у верхніх відділах шлунка, на малій кривизні. Провокувальні фізіологічні зміни внаслідок старіння проявляються у тому числі і зменшенням кровотоку в ШКТ та секреції ключових компонентів захисних механізмів ШКТ, таких як бікарбонати, муцин та простагландини (I. Dumic et al., 2019). На секрецію шлункової кислоти у здорових людей похилого віку ці процеси не впливають, проте інфекція *H. pylori*, пов'язана зі змінами мікробіоти шлунка та атрофічним гастритом, призводить до гіпохлоргідрії та зниження секреції шлункової кислоти у літніх людей (B.N. Parsons et al., 2017).

Клінічний прояв ВХ у літніх людей часто нетиповий. Лише 30% пацієнтів з ендоскопічно підтвердженою ВХ скаржилися на типовий епігастральний біль. Крім того, у пацієнтів з гострою перфорацією виразки шлунка або дванадцятипалої кишки можуть бути відсутні класичні ознаки хімічного перитоніту, що частково пояснюється гіпохлоргідрією, наявною у людей цього віку (I. Dumic et al., 2019).

Незважаючи на те що медикаментозне лікування ВХ у літніх людей суттєво не відрізняється від лікування пацієнтів молодшого віку, слід пам'ятати про небажані ефекти та взаємодії з іншими медикаментозними препаратами. Багато літніх людей вимушені використовувати антитромбоцитарні або антикоагулянтні засоби для лікування супутніх захворювань. Через це необхідно досліджувати як індивідуальні ризики, так і переваги продовження прийому цих препаратів разом з антисекреторними.

З'являються нові докази того, що ІПП асоціюються із негоспітальною пневмонією, колітом, викликаним *Clostridium difficile*, та остеопорозом, які в старшому віці мають більш важкий перебіг. Повідомлялося також про значну кореляцію між переломами стегна та використанням ІПП у літніх людей, тому тривалість лікування повинна залежати від показань у кожному індивідуальному випадку (I. Dumic et al., 2019).

У людей похилого віку з ВХ, ускладненою кровотечею, які перенесли відкрите хірургічне втручання, захворюваність та смертність впродовж 30 днів була значно вищою, ніж серед молодих пацієнтів (V.T. Daniel et al., 2017). Fezzi et al. (2009) провели ретроспективний аналіз даних 98 пацієнтів, які мали ВХ, ускладнену кровотечею, та встановили, що 66% гемостазу досягалося ендоскопічно, а повторне ендоскопічне лікування не було пов'язане зі збільшенням смертності. Повторно робити ендоскопію рекомендували літнім людям з підвищеним хірургічним ризиком. Ще одним варіантом терапії у цій групі була транскатетерна артеріальна емболізація.

Ендоскопічне інструментальне дослідження у літніх пацієнтів

Ендоскопія є дуже важливою для оцінки стану верхніх відділів ШКТ і допомагає діагностувати більшість патологій цієї локалізації. Зважити переваги та ризики легко, коли пацієнт знаходиться у небезпеці, але в протоколах скринінгу пацієнтів літнього віку з середнім ризиком виникає так звана «сіра зона». Існують незначні відмінності між рекомендаціями, проте в більшості випадків вік 75 років вважається таким, коли необхідно зважувати ризики та переваги проведення ендоскопічного інструментального дослідження відповідно до стану здоров'я та супутніх захворювань пацієнта. Що стосується колоректального скринінгу, то в більшості випадків не рекомендовано проводити його після 85 років. Такий консенсус повинен враховувати темпи старіння населення. Пацієнти зі збереженим здоров'ям, які проживають у місцях з високою тривалістю життя, можуть бути відповідними кандидатами на проведення скринінгових процедур, навіть якщо їх вік перевищує вік припинення скринінгу (R. Abdelmessih et al., 2016).

Продовження у наступному номері.

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України;
Н.О. Шевченко, к. мед. н., Одеський національний медичний університет

Вікові особливості формування мінеральної трофологічної недостатності при хронічному панкреатиті

Л.С. Бабінець

Н.О. Шевченко

У зв'язку із сучасними тенденціями соціального життя в Україні (впровадження низки реформ на державному рівні щодо підвищення пенсійного віку, «помолодшання» деяких захворювань і переважання осіб працездатного віку серед хворих з більшістю соціально значущих нозологій тощо) на особливу увагу заслуговують питання поглибленого вивчення вікових аспектів хвороб органів травлення, зокрема хронічного панкреатиту (ХП), а також розроблення алгоритмів ведення таких пацієнтів із урахуванням вікових особливостей. Серед значної кількості видів патології шлунково-кишкового тракту увагу привертає ХП як захворювання з тяжким перебігом, схильне до рецидивів і прогресування, що призводить до порушення усіх видів обміну та все частіше уражає людей молодого віку і нерідко спричиняє розвиток раку підшлункової залози.

Поширеність ХП серед населення різних країн варіює від 0,2 до 0,7%, причому серед хворих гастроентерологічного профілю, за різними даними, сягає 10,0% [1-5, 12, 18]. В Україні з 2006 по 2013 р. поширеність хвороб підшлункової залози (ПЗ) на 10 тис. дорослого населення зросла на 56,8%. Частота госпіталізації збільшилася на 11,6% при гострому панкреатиті та на 30,2% при хронічному перебігу хвороби. Важливо, що частота пізньої госпіталізації становить майже 40%. Це пов'язано з післяопераційною летальністю, рівень якої при гострому панкреатиті за останні 10 років становив 14,0-10,8%, тоді як при ХП цей показник поступово збільшувався та у 2013 р. дорівнював 7,8%, що значно більше за показники у світі. Не слід відкидати той факт, що при наявності в анамнезі ХП ризик розвитку раку ПЗ протягом 20 років підвищується у 5 разів. У структурі злоякісних новоутворень органів травного тракту в США і Західній Європі рак ПЗ посідає 4-те місце, поступаючись за частотою лише колоректальному раку та раку шлунка [3, 6, 10-12]. За цими цифрами криються конкретні проблеми системи охорони здоров'я.

За даними світової статистики, ХП найчастіше уражає осіб працездатного віку [1-6, 13, 15]. Відповідно до персональних фізіологічних характеристик інволюція органів травлення, а особливо ПЗ, зазвичай відбувається тривало й індивідуально, з особливостями на різних вікових етапах, а також прямо залежить від способу життя (куріння та безконтрольне вживання алкогольних напоїв) і харчових звичок (вживання великої кількості смаженої та жирної їжі). Вікова деструкція ПЗ починається вже після 40 років, а загальна кількість ацинарної тканини в осіб похилого віку може знижуватися на 1/3 від початкового об'єму. Як наслідок – інволюційні зміни можуть спричиняти розвиток так званого гіпоферментного панкреатиту. Структурні зміни ПЗ при тривалому впливі етіологічного фактора в присутності ішемії та гіпоксії призводять до прогресування зниження функціональної активності, що проявляється від незначної деструктуризації залози до істотної дегенерації органа і зумовлює атрофію структурних одиниць ПЗ, поглиблення фіброзу її тканини і формування власне ХП [1-4, 17].

Важливо, що ПЗ має значні компенсаторні можливості, тому тривале прогресування зовнішньосекреторної недостатності залози на ранніх стадіях клінічно проявляється синдромом мальабсорбції, а виражена трофологічна недостатність стає очевидною тільки при тяжкому ураженні ПЗ. Отже, хронічним вважається панкреатит, при якому морфологічні зміни ПЗ зберігаються після припинення дії етіологічного агента.

Основними проявами ХП є біль у животі, метеоризм, диспепсичні явища та постійне зниження функції ПЗ, що надалі призводять до порушення всіх видів обміну, зокрема дисбалансу обміну мінералів і вітамінів. Останній спричиняє розвиток тяжких захворювань – остеопорозу, остеомаляції, фосфат-діабету, рахіту, підвищення нервово-м'язової збудливості, зміни ліпідного спектра крові, патології шкіри, нігтів, волосся, порушення імунного статусу людини [2, 6, 12-17]. Функції кожного мікроелемента або групи мінеральних речовин в організмі специфічні, що зумовлює різноманіття механізмів регуляції мінерального обміну, «поломка» в системі якого, у свою чергу, призводить до маніфестації запальних процесів у спровокованих органах і системах. Концентрація багатьох мінеральних речовин у крові та сечі є важливою діагностичною ознакою низки захворювань, у тому числі й ХП.

За віковою класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ; перегляд 2015 р.) виділяють такі вікові періоди: від 25 до 45 років – молодий вік, 46-65 років – середній вік, 66-75 років – похилий вік, 75-90 років – старечий вік та після 90 років – довгожителі. Відповідно до сучасної класифікації ВООЗ, похилий вік починається з 65 років. Це, мабуть, пов'язано з тим, що в більшості розвинутих країн пенсійний вік встановлюють з цього періоду, а не з 60 років, як досі в Україні. Це також потребує урахування при вивченні вікових характеристик ХП.

Таким чином, висока захворюваність на ХП осіб молодого та працездатного віку, висока летальність при деструктивних формах гострого панкреатиту спонукають до розроблення нових методів діагностики та пошуку ефективних способів лікування захворювання залежно від особливостей його перебігу. У зв'язку з цим актуальним і перспективним напрямом є подальше вивчення механізмів патогенезу і формування трофологічної недостатності при ХП з розробленням комплексних програм їх корекції за допомогою лікувального харчування, медикаментозних та немедикаментозних методів.

Мета роботи – провести лабораторне дослідження низки параметрів мінерального обміну в крові пацієнтів із ХП залежно від їх віку.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням з 2014 по 2017 р. знаходилися 218 хворих на ХП віком від 18 до 72 років, які перебували на диспансерному обліку в Центрі первинної медичної допомоги м. Тернопіль, поліклінічному відділенні Тернопільської міської комунальної лікарні № 2 і поліклінічному відділенні Одеського обласного клінічного медичного центру. Аналіз проводили за даними медичних карт амбулаторного хворого (ф. 025/у) і медичних карт стаціонарного хворого (ф. 003/о). Групу контролю склали 20 практично здорових пацієнтів.

Розподіл усіх хворих за віком згідно з критеріями ВООЗ представлено на рисунку.

Мінеральний обмін досліджували за допомогою визначення вмісту макро- і мікроелементів у сироватці крові хворих на ХП із застосуванням різних методик. Кальцій (Ca) у сироватці крові визначали в реакції утворення іонами Ca^{2+} при нейтральному значенні pH з арсеназою (III) кольорового комплексу (N 2,20-2,55 ммоль/л).

Вміст неорганічного фосфору (P) в сироватці крові вимірювали за допомогою біотестів Lachema в реакції фосфорної кислоти з ванадатом і молібдатом амонію з утворенням сполуки жовтого кольору та подальшою фотометрією при довжині хвилі 410 нм (N 0,81-1,48 ммоль/л). Магній (Mg) у сироватці крові (N 0,65-1,03 ммоль/л) визначали за допомогою реакції з калмагітом, при якій утворюється кольоровий комплекс, котрий далі оцінювали фотометрично. Рівень сироваткового заліза (Fe) вимірювали батофенантроліновим методом (набір фірми Lachema). За норму вважали рівень 14,3-26,0 та 10,7-21,5 мкмоль/л для чоловіків і жінок відповідно. Калій (K) у сироватці крові визначали реакцією з тетрафенілборатом з утворенням каламутної суспензії, нормою вважали рівень 3,6-4,8 ммоль/л. Рівень натрію (Na) вимірювали після осадження його уранілацетатом магнію. Концентрація Na була пропорційна різниці між контрольною і досліджуваною пробами. За норму вважали рівень 135-150 ммоль/л [7-9, 17]. Рівень деяких мікроелементів – міді (Cu), цинку (Zn), свинцю (Pb) та кадмію (Cd) – встановлювали методом атомно-абсорбційної спектрометрії на апараті фірми Perkin-Elmer (модель 603). Головні характеристики визначення для цього апарата: межа визначення (сопр.), лінійна робоча область (ср. обл.), оптимальна довжина хвилі (д. в.) для досліджуваних мікроелементів; Cd: д. в. – 228,8 нм; сопр. – 0,001 мкг/мл; ср. обл. – 2 мкг/мл; Cu: д. в.– 324,8 нм; сопр. – 0,002 мкг/мл; ср. обл. – 5 мкг/мл; Pb: д. в. – 283,3 нм; сопр. – 0,01 мкг/мл; ср. обл. – 20 мкг/мл; Zn: д. в. – 213,9 нм; сопр. – 0,001 мкг/мл; ср. обл. – 1 мкг/мл [8, 10].

Таблиця 1. **Розподіл чоловіків з ХП за віком**

Група за віком	Кількість в абсолютних числах	% від загальної кількості хворих на ХП	% від загальної кількості хворих на ХП чоловіків
До 45 років	40	18,4	51,3
46-65 років	32	14,7	41,0
Старші 65 років	6	2,7	7,7

Таблиця 2. **Розподіл жінок із ХП залежно від стану репродуктивної функції**

Група за станом репродуктивної функції	Кількість в абсолютних числах	% від загальної кількості хворих на ХП	% від загальної кількості хворих на ХП жінок
До менопаузи	43	19,7	30,7
Менопауза тривалістю до 10 років	72	33,0	51,4
Менопауза тривалістю більше 10 років	25	11,5	17,9

Результати та обговорення

Серед усіх хворих, що увійшли в дослідження, жінок було 140 (64,2%), а чоловіків – 78 (35,8%). Різниця за гендерними ознаками була статистично достовірною ($p<0,001$). Отриману тенденцію можна пояснити тим, що дослідження проходило в умовах поліклініки, частіше за амбулаторною допомогою звертаються жінки середнього та похилого віку, оскільки вони приділяють своєму здоров'ю більше уваги.

Для аналізу показників зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗСН ПЗ) чоловіків із ХП ми розподілили їх на вікові групи відповідно до критеріїв ВООЗ (табл. 1). Аналіз показав, що в групі дослідження було найбільше молодих чоловіків (до 45 років), а також чоловіків працездатного віку (до 65 років) – понад 92%, що доводить актуальність дослідження.

Щодо жінок, на нашу думку, точнішим буде аналіз параметрів ЗСН ПЗ (особливо стану кісткового метаболізму) в групах за станом репродуктивної функції. Розподіл представлено в таблиці 2.

Таким чином, більшість жінок, які увійшли у дослідження, перебували в періоді постменопаузи тривалістю до 10 років (понад 50%), а також були працездатного віку (понад 80%). Таким чином, соціально-медична актуальність проблеми не викликає сумніву.

Під час визначення предикторів формування мінеральної недостатності при ХП було проаналізовано показники, досліджувані в різних вікових групах (табл. 3). Згідно з даними, наведеними у табл. 3, можна констатувати, що зі збільшенням віку хворих на ХП відзначалося вірогідне зниження рівня мінералів у сироватці крові, особливо у пацієнтів старших 65 років. Воно сягало рівня гіпоелементозу за вмістом

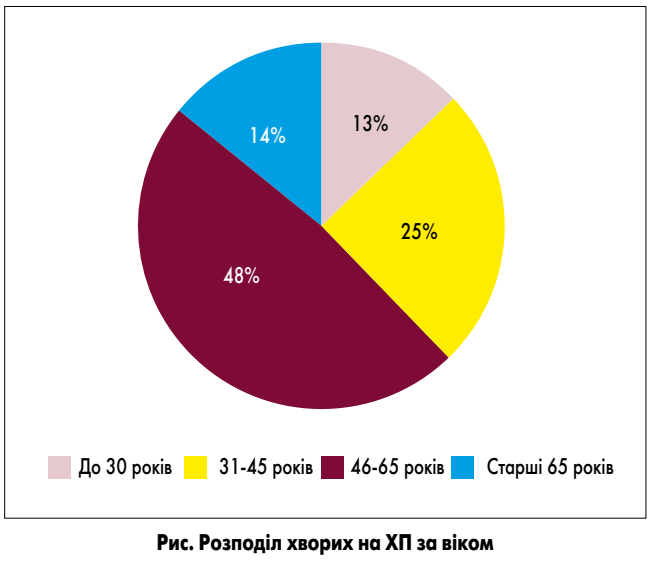


Рис. Розподіл хворих на ХП за віком

Таблиця 3. **Показники мінерального обміну в групі хворих на ХП за віком**

Рівень, мкмоль/л	Група контролю (n=20)	Групи хворих на ХП за віком			
		До 30 років (n=29)	31-45 років (n=54)	46-65 років (n=104)	Старші 65 років (n=31)
Залізо	21,59±0,57	18,78±0,59*	17,69±0,69*	16,43±0,44**	14,44±0,67** p_2<0,05 p_1<0,05
Калій	4,15±0,11	3,78±0,12*	4,18±0,29**	3,95±0,08*	3,63±0,07** p_2<0,05
Кальцій	2,41±0,02	2,20±0,04*	2,21±0,04*	2,19±0,03*	2,06±0,02** p_2<0,05 p_1<0,05
Фосфор	1,45±0,03	1,27±0,05*	1,13±0,04**	1,12±0,03**	0,98±0,05** p_2<0,001 p_1<0,001
Магній	1,08±0,04	0,84±0,03*	0,85±0,02*	0,79±0,04*	0,68±0,05** p_2<0,001 p_1<0,05
Мідь	13,76±0,48	17,12±0,16*	17,28±0,48*	12,32±1,44**	6,72±1,03** p_2<0,001 p_1<0,001
Цинк	10,42±0,10	9,02±0,54*	8,54±0,52*	7,36±0,54**	2,61±0,19** p_2<0,001 p_1<0,001
Свинець	0,55±0,04	0,86±0,15*	1,12±0,15*	1,32±0,12**	1,58±0,06** p_2<0,05 p_1<0,05
Кадмій	0,012±0,002	0,020±0,008	0,023±0,008*	0,032±0,010*	0,075±0,010** p_2<0,05 p_1<0,001

** Вірогідність різниці щодо групи контролю (p<0,001); ** вірогідність різниці щодо групи хворих на ХП до 30 років (p<0,05); p_1 – вірогідність різниці щодо групи хворих на ХП 31-45 років; p_2 – вірогідність різниці щодо групи хворих на ХП 46-65 років.*

заліза, кальцію, магнію, міді та цинку. За рівнем цинку вірогідний гіпомікроелементоз констатовано також і в групі хворих на ХП середнього віку. Накопичення токсичних речовин (металів) – свинцю і кадмію – вірогідно збільшувалося, не перевищуючи однак допустимих меж зі збільшенням віку. Таким чином, за даними вищенаведеного дослідження в усіх вікових групах хворих на ХП було встановлено мінеральний дисбаланс, який проявлявся гіпомікроелементозом за рівнем кальцію, фосфору, магнію, калію, міді, цинку, заліза до нижньої межі норми і вірогідним збільшенням вмісту токсичних металів (свинцю і кадмію) порівняно з таким у групі здорових пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів з ХП усіх вікових груп у ході дослідження виявлено вірогідне (p<0,001) зниження вмісту кальцію, фосфору, магнію, калію, міді, цинку, заліза в сироватці крові до рівня нижньої межі норми.

2. У групі хворих старших 65 років констатовано стан гіпомінералемії за рівнем кальцію, фосфору, магнію, калію, міді, цинку та заліза (p<0,001), що потребує корекції.

3. Встановлено тенденцію щодо підвищення вмісту токсичних металів (свинцю і кадмію) зі збільшенням віку пацієнтів (p<0,05) порівняно з таким у групі здорових.

4. Вік пацієнтів із ХП є предиктором мінеральної недостатності та накопичення токсичних металів (свинцю й марганцю) порівняно з такими в групі здорових. Це необхідно враховувати при підборі комплексного лікування.

Література

1. Бабінець Л.С. Оцінка клінічної симптоматики та загального стану хворих на хронічний панкреатит в амбулаторній практиці / Л.С. Бабінець, О.І. Криськів, Ю.В. Коваль, Ю.Я. Коцаба, Т.С. Литвинюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – С. 8.
2. Бабінець Л.С. Клініко-патогенетичне обгрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець, З.Я. Пінкевич // Здоров'я України. – 2013. – № 4. – С. 46-48.
3. Бараков А.Г. Лечение больных хроническим панкреатитом в амбулаторно-поликлинических условиях / А.Г. Бараков // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 5. – С. 71-72.
4. Гриневич В.Б. Проблема хронического панкреатита с позиции терапевта и хирурга / В.Б. Гриневич, Н.А. Майстренко и др. // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 35-53.
5. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение / Н.Б. Губергриц // Современная гастроэнтерология. – 2013. – № 3 (13). – С. 24-32.
6. Дронов А.И., Крючина Е.А., Добуш Р.Д. Комплексное лечение рака поджелудочной железы // Український журнал хірургії. – 2011. – 4 (13). – С. 20-24.
7. Китура О.Э. Влияние лечения на качество жизни больных хроническим панкреатитом / О.Э. Китура // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. Вып. 3 (1). – С. 100-103.
8. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
9. Лифшиц В.М. Лабораторные тесты при заболеваниях человека / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2003. – 352 с.
10. Степанов Ю.М. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравировская, И.Ю. Скирда, О.П. Петишко // Гастроентерологія . – 2014. – № 3. – С. 7-14.
11. Alrawashdeh W., Kocher H. Pancreatic Cancer. Clin. Evid. 2010; 54: 409; Ramesh H. Management of pancreatic cancer: current status and future directions. Indian J. Surg. 2010; 72: 285-289.
12. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 Suppl 2: 12-16. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
13. Ettle O., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trial. JAMA. 2007; 297: 267-277.
14. Ishikawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of pancreas. Hepatogastroenterol. 1996; 43: 320-325.
15. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 2009: 705.
16. Machado M.A., Surjan R.C., Nishinari K. et al. Iliac-hepatic arterial bypass for compromised collateral flow during modified Appleby operation for advanced pancreatic cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 2009: 956.
17. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis. Am Fam Physician. 2007; 76 (11): 1679-1688.
18. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. BMC Med. 2017; 15: 29. DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y.

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 (її 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
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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? .....
.....

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, **А.Е. Дорофєєв,** д. мед. н., професор, **І.М. Скрипник**, д. мед. н., професор, **Н.В. Харченко**, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, **Ю.М. Степанов**, д. мед. н., професор, **Г.Д. Фадєєнко** д. мед. н., професор

Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації із ведення пацієнтів з диспепсією

С.М. Ткач

А.Е. Дорофєєв

І.М. Скрипник

Н.В. Харченко

Ю.М. Степанов

Г.Д. Фадєєнко

Диспепсія – це один з найбільш поширених симптомокомплексів, що зустрічаються у практиці внутрішньої медицини. Диспепсія є глобальною проблемою, проте її розповсюдженість суттєво відрізняється у різних регіонах. Систематичні огляди свідчать, що симптоми диспепсії в усьому світі мають близько 20% населення, у різних країнах вони є причиною 4-10% усіх звернень за медичною допомогою. Загалом захворюваність на диспепсію є вищою у західних популяціях порівняно зі східними. Диспепсія частіше зустрічається у жінок, курців, у осіб з *H. pylori* (*Hp*) та пацієнтів, що приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Люди з диспепсією мають нормальну тривалість життя, проте симптоми цього захворювання негативно впливають на якість життя, що пов'язано з емоційним пригніченням, необхідністю придбання ліків та зниженням працездатності. Хоча більша частина пацієнтів з диспепсією за медичною допомогою не звертаються, їх ведення пов'язане з істотними економічними витратами, оскільки пацієнти з диспепсією використовують значно більше різних медичних ресурсів, ніж люди з іншою гастроентерологічною патологією. Таким чином, діагностика, лікування і тривале ведення пацієнтів з диспепсією є актуальною медичною проблемою в усьому світі, включаючи Україну.

Диспепсія не є специфічним синдромом і може зустрічатися при різній патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – як органічній, так і функціональній. Приблизно у 60-70% пацієнтів з диспепсією будь-яких структурних змін з боку гастродуоденальної ділянки при езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) не виявляється і ці хворі вважаються такими, що страждають на функціональну диспепсію (ФД). ФД зустрічається приблизно у 7-12% усього населення розвинутих країн, причому значно частіше хворіють люди у молодому та середньому віці. Приблизно у 30-40% пацієнтів диспепсичні скарги зумовлені органічною патологією. В таких випадках мова йде про вторинну (органічну) диспепсію (ВД), основні причини якої наведені у таблиці 1.

Ці рекомендації по веденню пацієнтів з диспепсією запропоновані Українською гастроентерологічною асоціацією та засновані на даних, що є в електронних базах PubMed, NCBI, CochraneLibrary, Research-Gate, GoogleScholar, а також на рекомендаціях провідних міжнародних гастроентерологічних та інших асоціацій та товариств – AGA, CAG, ACG, NICE, UEG. При підготовці рекомендацій враховували тільки оригінальні (проспективні, рандомізовані, контрольовані та подвійні сліпі) дослідження, систематичні огляди та метааналізи. Для оцінки якості фактичних даних щодо фармакологічних методів лікування диспепсії застосована система GRADE, у якій виділяють високий, середній, низький та дуже низький рівні доказів. Високий рівень доказів свідчить про те, що подальші дослідження для зміни думки відносно ефективності втручання не потрібні. Середній (помірний) рівень доказів передбачає необхідність додаткових досліджень, а низький означає, що очікуються нові дослідження, які можуть змінити думку відносно ефективності втручання. Дуже низький рівень означає, що докази сумнівні або конфліктні, а співвідношення ризик/користь точно не встановлене. Усі рекомендації представлені з урахуванням їх сили: сильні передбачають суттєву перевагу метода/втручання над ризиком його застосування, у зв'язку з чим суворо рекомендовані; слабкі рекомендації балансують на грані співвідношення ризик/користь.

Таблиця 1. **Потенційні причини диспепсії**

ФД (60-70% усіх випадків)	
ВД (органічна) внаслідок структурних змін ШКТ (30-40% випадків)	• пептичні виразки; • гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ); • біліарна патологія; • панкреатит; • пухлини стравоходу, шлунка, печінки або підшлункової залози; • гастротоксичні медикаменти (аспірин, НПЗП, стероїди, препарати заліза, калію, дігіталіс, теофілін та ін.); • змішані причини (цукровий діабет, гіпер- або гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, електролітний дисбаланс (гіперкаліємія, гіперкальціємія), гастропарез або інтестинальна псевдообструкція, синдром мальабсорбції).

Визначення та види диспепсії

Твердження 1
Диспепсія – це будь-який серединний епігастральний біль, печіння, дискомфорт, відчуття переповнення після їди або раннього насичення, відрижка, печія, нудота, блювання, здуття в епігастрії, що вказують на залучення верхніх відділів ШКТ та наявні не менше 4 тижнів. Диспепсію слід трактувати подвійно – і як синдром (ВД), і як самостійну нозологічну форму (ФД).

Твердження 2
В якості попереднього діагнозу в необстеженого первинного пацієнта слід використовувати термін «необстежена диспепсія». Після відповідного клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального дообстеження всі пацієнти з симптомами диспепсії можуть бути поділені на дві основні групи – з ВД та ФД.

Твердження 3
ВД діагностується у пацієнтів з органічними, системними або метаболічними причинами диспепсичних симптомів, що можуть бути ідентифіковані при проведенні таких діагностичних процедур, як ЕГДС та ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), а також шляхом лабораторної діагностики (таблиця 1). При відповідному лікуванні симптоми диспепсії зазвичай значно зменшуються або повністю зникають.

Твердження 4
Hp-асоційована диспепсія, згідно з Кіотським глобальним консенсусом, розглядається як підгрупа ВД, симптоми якої протягом 6-12 місяців зникають або значно зменшуються після ерадикації.

Твердження 5
ФД, яка є самостійною нозологічною формою, діагностується у пацієнтів з наявністю одного або більше симптомів: почуття переповнення після їди, швидке насичення, епігастральний біль або печіння, які неможливо пояснити стандартними клінічними обстеженнями – ЕГДС, УЗД ОЧП та лабораторними аналізами.

Етіологія та патофізіологія диспепсії

Твердження 6
Етіологія та патофізіологія ВД зумовлена супутнім захворюванням чи станом (таблиця 1).
Етіологія ФД точно не відома. В якості ймовірних факторів ризику розвитку ФД розглядають зв'язок з перенесеними гострими гастроінтестинальними інфекціями (так звана постінфекційна ФД), інфекція *Hp*, алергія, генетична схильність (поліморфізм гена *GNB3*). В якості патофізіологічних факторів ФД розглядають дисморні розлади (сповільнення спорожнення та порушення акомодації шлунка), вісцеральну гіперчутливість до розтягнення шлунка або дванадцятипалої кишки (ДПК), гіперчутливість ДПК до кислоти та ліпідів, низькоінтенсивне запалення та імунну активацію слизової оболонки, дуоденальну еозинофілію, психосоціальні розлади.

Діагностика

Рекомендація 1
Пацієнтам старше 50 років з диспепсією або наявністю симптомів тривоги, так званих симптомів червоних прапорців (таблиця 2), для виключення неоплазії верхніх відділів ШКТ та іншої органічної патології рекомендоване обов'язкове проведення ЕГДС (умовна рекомендація, докази помірної якості).

Таблиця 2. **Симптоми тривоги (симптоми червоних прапорців)**

- Дисфагія, одинофагія
- Персистуюче блювання
- Зниження/відсутність апетиту
- Немотивоване зниження маси тіла
- Блідість шкірних покривів, ознаки залізодефіцитної анемії
- Утворення в епігастрії, що пальпується, лімфоаденопатія
- Підвищення температури тіла
- Зміни лабораторних показників (анемія, лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та ін.)
- Несприятливий сімейний анамнез щодо раку верхніх відділів ШКТ

Рекомендація 2
Пацієнтам молодше 50 років з диспепсією та відсутністю симптомів тривоги рекомендоване проведення неінвазивного тесту на *Hp* (^{13}C-сечовинний дихальний тест або визначення фекального антигена *Hp*) та ерадикаційної терапії *Hp*-інфекції у разі позитивності, так звана стратегія test-and-treat (сильна рекомендація, докази високої якості).

Рекомендація 3
Діагностика ФД базується на основі Римських критеріїв IV, що рекомендують розглядати її як широке поняття (таблиця 3), яке описує пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом (ПДС), пацієнтів з епігастральним больовим синдромом (ЕБС), а також пацієнтів із перехресними симптомами ПДС та ЕБС – оверлеп-синдромом або поєднанням ЕБС та ПДС (сильна рекомендація, докази високої якості).

Рекомендація 4
Пацієнтам з ФД не рекомендується проводити рутинне дослідження шлункової моторики або шлункової секреції (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

Таблиця 3. **Діагностичні критерії ФД та її субтипів (Римські критерії IV)**

B1. ФД
Діагностичні критерії*
1. Один або більше:
• відчуття повноти шлунка після їди;
• швидке насичення;
• епігастральний біль;
• епігастральне печіння.
2. Відсутність даних про органічну патологію на підставі рутинного обстеження (враховуючи верхню ендоскопію), що могло б пояснити ці симптоми.
**Відповідність критеріям має бути протягом 3 або більше місяців з початком проявів не менше 6 місяців перед діагностикою.*

B1a. ПДС
Діагностичні критерії*
Мають включати один або обидва симптоми, наведені нижче, щонайменше 3 дні на тиждень:
• відчуття повноти шлунка після їди (тобто вираженість симптому така, що впливає на звичайну діяльність);
• відчуття швидкого насичення (неможливо з'їсти звичайну порцію до кінця).
Немає доказів на підставі рутинного обстеження (враховуючи верхню ендоскопію) наявності органічних, системних або метаболічних захворювань, які могли б задовільно пояснити наявні диспепсичні симптоми.
**Відповідність критеріям має бути протягом 3 або більше місяців з початком проявів не менше 6 місяців перед діагностикою.*
Зауваження
• Також можуть бути наявними епігастральний біль або печіння після їди, здуття в епігастрії, надмірна відрижка та нудота.
• Блювання може бути симптомом іншої патології.
• Печія не є диспепсичним симптомом, але часто може бути симптомом супутньої патології.
• Симптоми, прояви яких зменшуються після дефекації або відходження газів, не мають розглядатися як прояви диспепсії.

B1b. Епігастральний больовий синдром
Діагностичні критерії*
Мають включати один із наведених симптомів щонайменше 1 день на тиждень:
• епігастральний біль, інтенсивність якого знижує звичайну активність
та/або
• епігастральне печіння, інтенсивність якого знижує звичайну активність,
а також
• немає доказів на підставі рутинного обстеження (враховуючи верхню ендоскопію) наявності органічних, системних або метаболічних захворювань, які могли б пояснити ці симптоми.
**Відповідність критеріям має бути протягом 3 або більше місяців з початком проявів не менше 6 місяців перед діагностикою.*
Зауваження
• Біль може бути викликаний прийомом їжі, зменшуватися після прийому їжі або натщесерце.
• Також можуть бути наявними здуття в епігастрії, відрижка та нудота.
• Повторюване блювання дає підставу припустити наявність іншої патології.
• Печія не є диспепсичним симптомом, але часто може бути симптомом супутнього захворювання.
• Наявний біль не відповідає критеріям біліарного болю.
• Симптоми, прояви яких зменшуються після дефекації або відходження газів із кишечнику, не мають розглядатися як прояви диспепсії.
Інші симптоми захворювань органів травлення (таких як ГЕРХ та синдром подразненого кишечнику) можуть супроводжувати ЕБС.

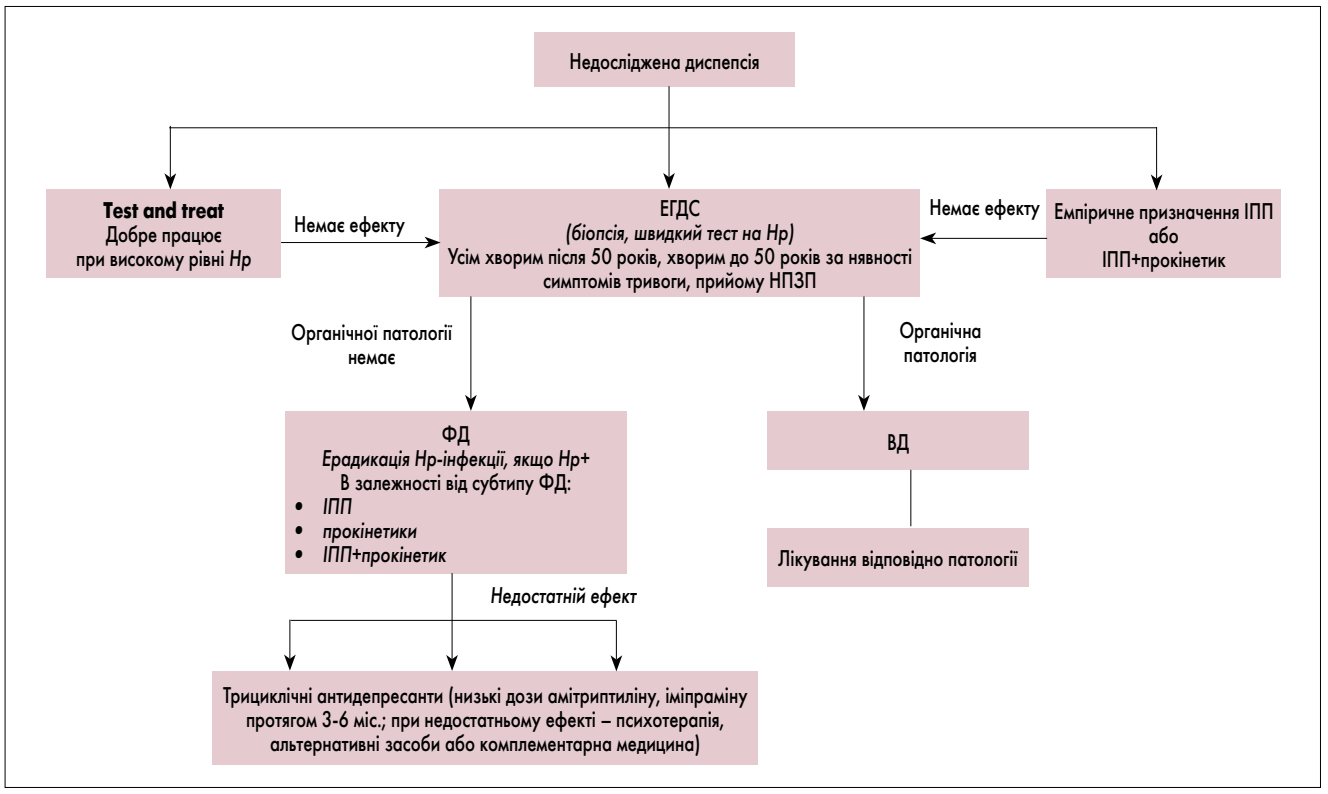


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнта з необстеженою диспепсією

Рекомендація 5
Спеціальне дослідження шлункової моторики рекомендується проводити тільки пацієнтам з ФД з високою підозрою на наявність гастропарезу (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

Ведення пацієнтів з диспепсією

Рекомендація 6
Hp-негативним хворим на диспепсію молодше 50 років за відсутності симптомів тривоги або хворим, у яких залишаються симптоми після ерадикації, рекомендується емпірична терапія (таблиця 4) інгібіторами протонної помпи (ІПП) або призначення (рис. 1) комбінації ІПП+прокінетик (сильна рекомендація, докази високої якості).

*В Україні комбінація ІПП+прокінетик (омепразол+домперидон) зареєстрована як препарати **Омез Д** (звичайна форма) та **Омез ДСР** (пролонгована форма).*

Рекомендація 7
У разі виникнення НПВП-індукованої диспепсії альтернативним препаратом є ребаміпід (умовна рекомендація, докази низької якості).

*В Україні препарат ребаміпід зареєстрований під торговою назвою **Мукоген**.*

Таблиця 4. **ІПП у лікуванні диспепсії**

Препарат	Доза для дорослих (перорально)
Омепразол	20-40 мг
Лансопразол	15-30 мг
Пантопразол	20-40 мг
Рабепразол	20 мг
Езомепразол	20-40 мг
Декслансопразол	30-60 мг

• Омепразол (**Омез** та ін.) розглядається як «золотий стандарт» серед ІПП.
• Зазвичай усі ІПП приймають 1 раз на добу за 30 хв до сніданку.
• При рефлюкс-езофагітах стадій B-D та ерадикації *Hp*-інфекції доза підвищується удвічі, при цьому першу дозу приймають за 30 хв до сніданку, другу – за 30 хв до вечері.

Рекомендація 8
Пацієнтам з диспепсією молодше 50 років за відсутності симптомів тривоги та відповіді на ерадикацію *Hp*, прийом ІПП, прокінетиків або їх комбінації рекомендується терапія низькими дозами трициклічних антидепресантів (ТЦА) (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

Продовження на стор. 34.

Таблиця 5. **Схеми ерадикації *Hp*-інфекції в Україні**

	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
I лінія ерадикаціїї	• Стандартна потрійна терапія: *ІПП (стандартна доза) + кларитроміцин (500 мг) + амоксицилін (1000 мг) – усі препарати 2 рази на добу протягом 14 днів*	• Невісмутова супутня квадротерапія: *амоксицилін (1000 мг) + кларитроміцин (500 мг) + тінідазол (500 мг) + абометронідазол (500 мг) + ІПП (стандартна доза) – усі препарати 2 рази на добу протягом 10-14 днів** • Квадротерапія на основі вісмуту: *вісмуту субцитрат (субсаліцилат) 120 мг + тетрацикліну гідрохлорид (500 мг) 4 рази на добу + метронідазол (500 мг) або тінідазол (500 мг) 3 рази на добу + ІПП (стандартна доза) 2 рази на добу протягом 10-14 днів***
II лінія ерадикації	• Квадротерапія на основі вісмуту: *вісмуту субцитрат (субсаліцилат) 120 мг + тетрацикліну гідрохлорид (500 мг) 4 рази на добу + метронідазол (500 мг) або тінідазол (500 мг) 3 рази на добу + ІПП (стандартна доза) 2 рази на добу протягом 10-14 днів****	• *ІПП (стандартна доза) + левофлоксацин (500 мг) + амоксицилін (1000) мг – усі препарати 2 рази на добу протягом 10-14 днів*
III лінія ерадикації	• Проводиться тільки з урахуванням встановленої чутливості *Hp* до антибіотиків	

• Усі компоненти стандартної потрійної антихелікобактерної терапії (омепразол 20 мг, кларитроміцин 500 мг, амоксицилін 1000 мг) входять до складу комбінованого препарату ***Пілобакт Нео*** (призначають 3 таблетки 2 рази на добу протягом 14 днів)
• Високі дози ІПП (подвійні дози 2 рази на добу) та додавання пробіотиків (лактобактерій або *Saccharomyces boulardii*) підвищує ефективність ерадикації
• В Україні ІПП (омепразол) у подвійній дозі зареєстрований як препарат **Омез 40 мг**
• Контроль ерадикації *Hp* проводиться за допомогою неінвазивного тесту (^{13}С-дихальний або фекальний антигенний тест) не раніше, ніж через 2 тижні після закінчення лікування

**Зазвичай призначається при попередньому застосуванні метронідазолу або кларитроміцину за іншими показаннями.*
***Зазвичай призначається при відомій алергії на пеніциліни.*
****Призначається, якщо не застосовувалася як I лінія лікування.*

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, **А.Е. Дорофєєв,** д. мед. н., професор, **І.М. Скрипник**, д. мед. н., професор, **Н.В. Харченко**, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, **Ю.М. Степанов**, д. мед. н., професор, **Г.Д. Фадєєнко** д. мед. н., професор

Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації із ведення пацієнтів з диспепсією

Продовження. Початок на стор. 32.

Рекомендація 9
Hp-позитивним пацієнтам з ФД рекомендується ерадикаційна терапія із застосуванням високих доз ІПП (таблиця 5) згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V (сильна рекомендація, докази високої якості).

Рекомендація 10
Hp-негативним хворим на ФД ЕБС або хворим, у яких залишаються симптоми після ерадикаціїї *Hp*-інфекції, рекомендується терапія ІПП (таблиця 4) у стандартних дозах (сильна рекомендація, докази помірної якості).

Рекомендація 11
Hp-негативним пацієнтам з ФД ПДС рекомендується терапія прокінетиками (таблиця 6) з доведеною ефективністю (умовна рекомендація, докази низької якості).

Рекомендація 12
Hp-негативним пацієнтам з поєднанням ФД ПДС та ФД ЕБС (оверлеп-синдром) рекомендується комбінований прийом ІПП та прокінетика (умовна рекомендація, докази низької якості).

В Україні комбінація ІПП+прокінетик (омепразол+домперидон) зареєстрована як препарати ***Омез Д*** *(звичайна форма) та* ***Омез ДСР*** *(пролонгована форма).*

Рекомендація 13
Пацієнтам з ФД, що не відповідають на лікування ІПП, прокінетиками, комбінацією ІПП+прокінетик або ерадикацію *Hp*-інфекції, рекомендується призначати низькі дози ТЦА (амітриптилін, іміпрамін) (умовна рекомендація, докази помірної якості).

Рекомендація 14
Пацієнтам з ФД не рекомендується рутинне застосування альтернативних препаратів або комплементарної медицини (умовна рекомендація, докази низької якості).

Рекомендація 15
Пацієнтам з ФД, що не відповіли на лікування ІПП, прокінетиками, комбінацією ІПП+прокінетик, ТЦА, ерадикацію *Hp*-інфекції, можна розглядати терапію (таблиця 7) альтернативними препаратами резерву (слабка рекомендація, докази дуже низької якості).

Рекомендація 16
Пацієнтам з ФД, що не відповіли на будь-яке медикаментозне лікування, рекомендована консультація психотерапевта та проведення психотерапевтичного лікування (умовна рекомендація, докази дуже низької якості, рис. 2).

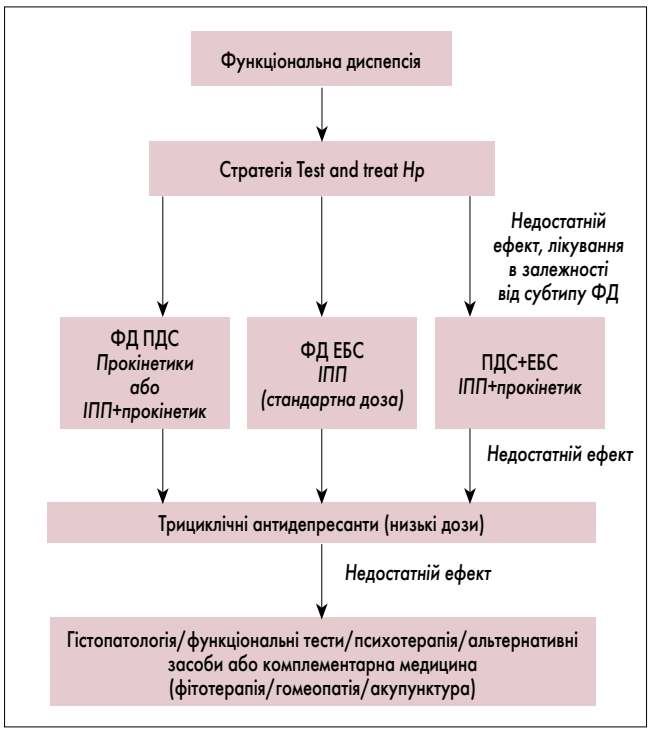


Рис. 2. Покроковий алгоритм ведення пацієнтів з ФД

Таблиця 6. **Прокінетики з доведеною ефективністю при лікуванні ФД**

Препарат	Кількість доказових досліджень	Ефект/сумарна кількість пацієнтів	SUCRA*	Ймовірність ефекту, %
Метоклопрамід	1	50/68	0,925	92,5
Тримебутін**	1	18/27	0,745	74,5
Мозаприд	5	244/335	0,633	63,3
Домперідон	13	571/773	0,629	62,9
Ітоприд***	9	576/955	0,324	32,4
Акотіамід	5	379/713	0,243	24,3
Плацебо	18	603/1602	0,002	0,2

**SUCRA – поверхня під кривою сукупного ранжування. Більш високе значення SUCRA вказує на кращі терапевтичні результати на основі непрямого порівняння.*
Тримебутін в Україні зареєстрований під торговою назвою* ***Тримспа.
****Ітоприд (в Україні зареєстрований під торговою назвою* ***Мотоприд****) розглядається як препарат вибору при поєднанні ФД ПДС та синдрому подразненого кишечнику з запором.*

Таблиця 7. **Лікування різних субтипів ФД в залежності від інфікування *Hp***

	ФД ЕБС	ФД ПДС	Оверлеп-синдром (ЕБС + ПДС)
Hp+	• Ерадикація *Hp* • ІПП • ТЦА (низькі дози) • ІПП+прокінетики • Психотерапія • Альтернативні засоби*	• Ерадикація *Hp* • Прокінетики або ІПП+прокінетики • ТЦА (низькі дози) • Психотерапія • Альтернативні засоби*	• Ерадикація *Hp* • ІПП+прокинетики • ТЦА (низькі дози) • Психотерапія • Альтернативні засоби*
Hp-	• ІПП • ТЦА (низькі дози) • ІПП+прокінетики • Психотерапія • Альтернативні засоби* • Фітотерапія	• Прокінетики або ІПП+прокінетики • ТЦА (низькі дози) • Психотерапія • Альтернативні засоби* • Фітотерапія	• ІПП+прокинетики • ТЦА (низькі дози) • Психотерапія • Альтернативні засоби* • Фітотерапія

Альтернативні засоби – ребамипід (Мукоген**), буспірон, прегабалін, монтелукаст, H_1-гістаміноблокатори, гомеопатичні засоби.*

Література

1. Camillieru M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013; 10: 187-194.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology, 2016. – Vol. 150. – № 6. – P. 1262-1279.
3. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of and risk factors for uninvestigateddyspepsia: a meta-analysis. Gut 2015; 64: 1049.
4. Gisbert J.P., Calvet X. Helicobacter pylori test-and-treat strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. Clin Transl Gastroenterol, 2013; 4: e32.
5. Jaafar M., Safi S., Tan Met al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4871-9.
6. Koretz R.L., Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, thebad and the ugly. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004; 2: 957.
7. Lacy B.E., Talley N.J., Locke G.R. 3 rd et al. Review article: current treatment options and management offunctional dyspepsia. AlimentPharmacol Ther, 2012; 36: 3.
8. Lan L., Zeng F., Liu G.J. et al. Acupuncture for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev, 2014; CD008487.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Gut. 2017 Jan; 66(1): 6-30.
10. Mazzoleni L.E., Sander G.B., Francesconi C.F. et al. Helicobacter pylori eradication in functionaldyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011; 171: 1929.
11. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol 2017; 112: 988.
12. Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for functional dyspepsia: what are we treating? commenton «Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia». Arch Intern Med 2011; 171: 1936.
13. Palsson O.S., Van Tiburg M.A., Spiegek B.M. et al. Uninvestigated dyspepsia in the US general population results from the Rome Normative Gsatrointestinal Symptoms Survey. Gastroenterologe 2014; 146: S179.
14. Pike B.L., Porter C.K., Sorrell T.J., Riddle M.S. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: asystematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol, 2013; 108: 1558.
15. Quigley E.M., Lacy B.E. Overlap of functional dyspepsia and GERD-diagnostic and treatmentimplications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013; 10: 175.
16. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1380.
17. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on management of Helicobacter pylori gastritis. Gut, 2015; 64: 1353-1367.
18. Tack J., Janssen P., Masaoka T. et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients withfunctional dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012; 10: 1239.
19. Tack J., Ly H.G., Carbone F. et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016; 14: 385.
20. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. N Engl J Med, 2015; 373: 1853.
21. Talley N.J. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Associationmedical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology, 2005; 129: 1753.
22. Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A. et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. Gastroenterology 2015; 149: 340.
23. Vanheel H., Carbone F., Valvekens L. et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. Am J Gastroenterol, 2017; 112: 132.
24. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5: 178.
25. Wu J.C., Cheong P.K., Chan Y.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low doseimipramine for treatment of refractory functional dyspepsia (FD) (abstract #216). Gastroenterology, 2011; 140: S50.
26. Yang J., Chang S., Gwang H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. BMC Gastroenterology, 2017; 17: 83 DOI 10.1186/s12876-017-0639-0.
27. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of Helicobacter pylorieradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis ofrandomized controlled studies with 12-month follow-up. J Clin Gastroenterol, 2014; 48: 241-247.

Мукоген

MUCOGEN

Ребаміпід
100 мг

МУКОГЕН — УНІКАЛЬНИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР, ЕФЕКТИВНО ПРАЦЮЮЧИЙ НА ВСЬОМУ ПРОТЯЗІ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Склад: *Діюча речовина:* rebamipide; 1 таблетка містить ребаміпіду 100 мг; **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Код АТС А02Х. **Клінічні характеристики. Показання.** У складі комплексного лікування хронічного гастриту з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунку у стадії загострення, ерозивного гастриту, функціональної диспепсії. Попередження виникнення ушкоджень слизової оболонки на тлі прийому нестероїдних протизапальних засобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ребамипиду або будь-якого іншого компоненту препарату. Злоякісні захворювання шлунку. **Спосіб застосування і дози.** Таблетки вживати внутрішньо, запивати невеликою кількістю рідини, по 1 таблетці (100 мг) 3 рази на добу. Курс лікування: 2–4 тижні, у разі необхідності може бути продовжений до 8 тижнів. **Побічні реакції.** *З боку крові і лімфатичної системи:* лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. *З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, гаммаглутамілтрансфераза). *З боку шкіри та підшкірної клітковини:* шкірні висипання, кропив'янка, екземоподібне висипання на шкірі,свербіж, набряки. Протипоказаний у період вагітності та годування груддю, а також дітям, оскільки не проводилися дослідження. **Фармакологічні властивості.** Ребаміпід підвищує ендогенний вміст простагландинів Е2 та І2 (PGE2 і PGI2), які містяться в шлунковому соку, а також підвищує рівень простагландину Е2 (PGE2) в слизовій оболонці шлунка, що сприяє її захисту від ушкоджуючих факторів. Ребаміпід надає цитопротекторний ефект, доведений у дослідженнях *in vitro*, покращує кровопостачання слизової шлунка і стимулює проліферацію клітин. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація представлена в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можливо ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату.**

Р. С. МОЗ України №UA/5547/01/01 Наказ № 1635 від 07.09.2018 р.

Виробник: Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед.

MACLEODS

Тримспа 200

Trimebutine maleate

УНІВЕРСАЛЬНИЙ РЕГУЛЯТОР МОТОРИКИ

- Потужний спазмолітик
- Вісцеральний анальгетик
- Прокінетик

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тримспа 200 (Trimspa 200)

Склад: *Діюча речовина:* trimebutine maleate; 1 таблетка містить тримебутину 200 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовуються при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. Код АТС А03А А05. **Показання.** Синдром подразненого кишечника; функціональні розлади травного тракту, що супроводжуються болями в животі, спазмами, відчуттям переповнення, метеоризмом, запором або діареєю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тримебутину або до інших компонентів препарату. Періоди вагітності та годування дитини грудним молоком. **Побічні реакції.** *З боку травного тракту:* сухість у роті, порушення смаку, діарея, диспепсія, біль у шлунку, нудота, запор. *З боку нервової системи:* сонливість, втомлюваність, запаморочення, неспокій, головний біль, відчуття холоду/тепла, погіршення слуху. *З боку імунної системи:* алергічні реакції, включаючи шкірні висипання. Репродуктивні розлади: порушення менструального циклу, болісне збільшення грудей. З боку нирок та сечовивідних шляхів: затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки приймати внутрішньо, запивати склянкою кип'яченої води. Для дорослих разова доза становить 200 мг (1 таблетку); добова доза – 600 мг (3 таблетки). Зазвичай курс лікування становить 2-6 тижнів залежно від ступеня тяжкості захворювання. Діти. Досвід застосування препарату дітям обмежений, тому не слід призначати його цій категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед.

Інформація призначена для спеціалістів у сфері охорони здоров'я для поширення на семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Інструкції до препаратів наведено скорочено. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії.

MACLEODS

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 гастроезофагіальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТХ А02В С05. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** *Дорослі.* Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлексу. *Діти та підлітки віком від 1 до 18 років.* Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроезофагеальна 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 Фармасьютикал 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).

SUN PHARMA

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