



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 2 (60) 2021 р.

15 000 примірників*

Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**XXIII Національна школа
гастроентерологів,
гепатологів України –
найочікуваніша наукова
подія року**

Читайте на сторінці **4**



Доктор медичних наук,
професор
Марина Щербиніна

**Рак стравоходу:
сучасний погляд
на проблему**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Белоусова

**Інновації в дитячій
гастроентерології
та нутриціології
в практиці педіатра
і сімейного лікаря**

Читайте на сторінці **26**



Кандидат медичних наук
Андрій Безносенко

**Сучасна колопроктологія
через призму
місяця боротьби
з колоректальним раком**

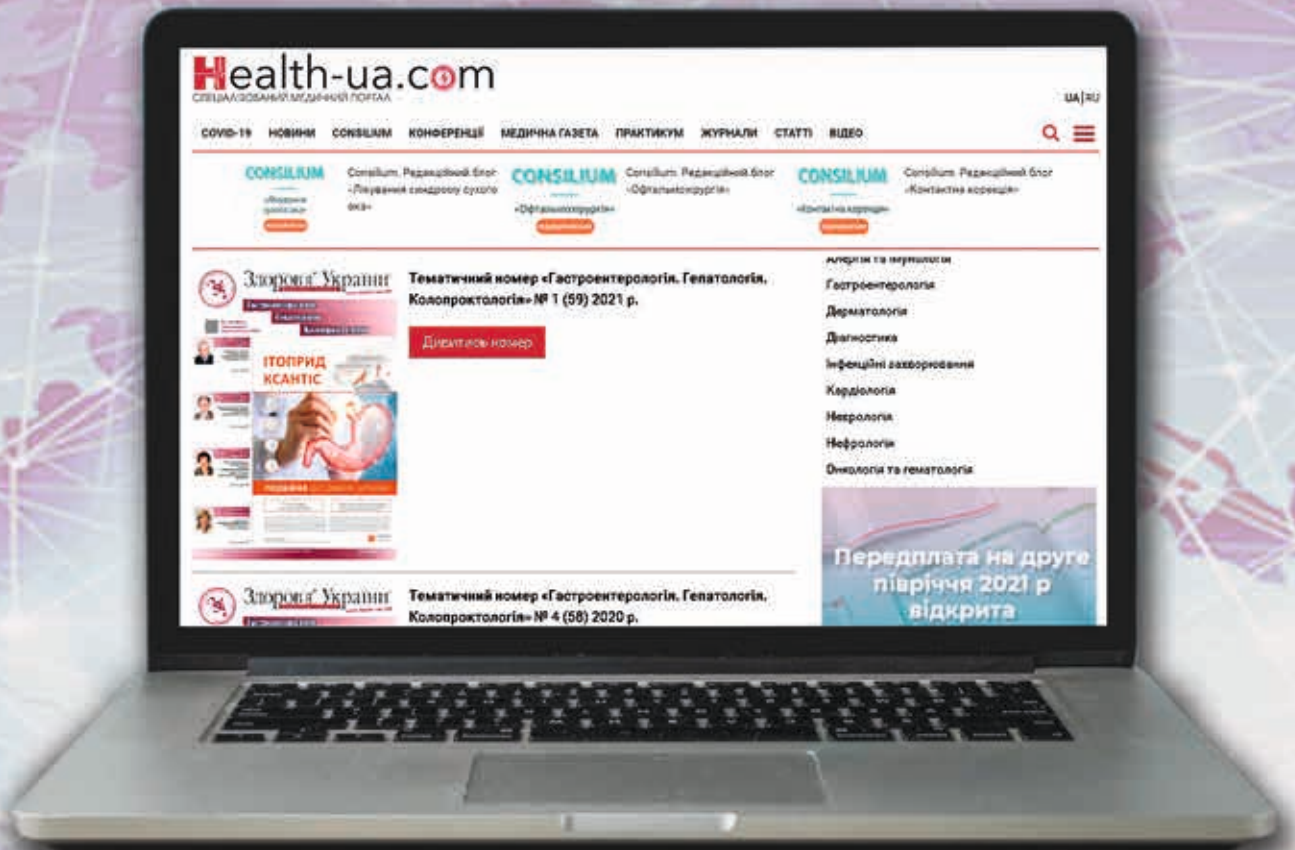
Читайте на сторінці **18**



Новини

**COVID 19
у гастроентерології:
що відомо
на сьогодні?**

Читайте на сторінці **31**



**Всі випуски тематичного номера
«Гастроентерологія.
Гепатологія. Колопроктологія»
на порталі:**

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Креон® №1 у СВІТІ СЕРЕД ПАНКРЕАТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ¹



Тільки Креон® містить у своєму складі унікальні мінімікросфери™ з панкреатичними ферментами, адекватні дози яких дозволяють знизити ризик рецидивів хронічного панкреатиту²*

РОЗУМНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ТРАВЛЕННЯ^{3,4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТИ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.
Склад: 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (мінімікросферах™). Креон® 10 000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25 000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40 000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).
Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

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

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

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

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

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

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

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

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*.

*Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

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

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

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 13.09.2019 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджуються на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики / Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

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

1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2016.

2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. — 2008. — Т. 9, № 7. — С. 513—523.

3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 21. — Р. 1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы).

4. Інструкція для медичного застосування препарату Креон® 10 000, Креон® 25 000.

* Креон® — єдиний препарат панкреатину, зареєстрований в Україні, капсули якого містять мінімікросфери, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів на 01.04.2020.

A. Chaudhary, J.E. Dominguez-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch

Екзокринна недостатність підшлункової залози як ускладнення після оперативних втручань на органах ШКТ та вплив на неї замісної ферментної терапії

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) асоційована з такими захворюваннями цього органу, як хронічний панкреатит, панкреонекроз та рак підшлункової залози (ПЗ), але може виникати і як наслідок оперативних втручань на ПЗ та органах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. Однак у пацієнтів, які перенесли операцію на органах ШКТ, має місце гіподіагностика ЕНПЗ та недостатнє її лікування [2].

ЕНПЗ характеризується порушенням травлення, зазвичай зумовленим структурними або функціональними змінами тканин ШКТ, що призводять до неадекватної продукції, недостатньої секреції, обмеженої активації та/або інактивації панкреатичних ферментів [1, 3]. Крім того, структурні зміни ШКТ після оперативного втручання можуть призводити до асинхронізації між вивільненням ферментів та пасажем нутрієнтів (панкреатикоцибальна асинхронія) [1, 3]. Зміни секреції панкреатичних ферментів спричиняють порушення всмоктування поживних речовин, при цьому мальабсорбція жирів та жиророзчинних вітамінів, зазвичай, викликає початкові симптоми ЕНПЗ [4]. Як правило, ЕНПЗ проявляється стеатореєю, абдомінальним болем, флатуленцією та здуттям живота [2], однак ці симптоми можуть варіювати і зазвичай проявляються лише тоді, коли кількість вживаних жирів, білків та вуглеводів перевищує дигестивну здатність ПЗ [5]. Крім того, пацієнти з ЕНПЗ часто самі змінюють свій раціон, щоб скоротити споживання важко перетравлюваних продуктів та зменшити стеаторею; як наслідок, симптоми мальабсорбції наявні не завжди [5].

Кореляція між ЕНПЗ, вторинною по відношенню до причинного захворювання або стану, та хронічною мальнутрицією, спричиненою дефіцитом поживних речовин та мальабсорбцією жиру, повинна бути у центрі уваги лікарів через ризик розвитку довгострокових ускладнень [6]. Мальнутриція, спричинена ЕНПЗ, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфекцій,

серцево-судинних захворювань, саркопенії та остеопорозу [7–14] і може призвести до підвищення захворюваності, зниження якості життя пацієнтів та зростання смертності [2, 6, 15, 16]. Оскільки асоційована з ЕНПЗ мальнутриція також є значним тягарем для пацієнта та системи охорони здоров'я, своєчасне лікування хворих із цією патологією обов'язкове [2, 6].

Діагноз ЕНПЗ може бути встановлений за допомогою інвазивних прямих досліджень функції ПЗ (такі як секретиновий тест) або неінвазивних досліджень, включаючи визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1), фекального хімотрипсину, екскреції жиру з калом та дихальний тест із використанням ¹³С-змішаних тригліцеридів (¹³С-ЗТГ-ДТ) [5, 17]. Прямі дослідження з метою оцінки функції ПЗ мають найвищу точність у визначенні панкреатичної секреції, але є інвазивними, затратними за часом, дорогими та не повністю стандартизованими [5, 17]. Хоча тест на визначення у калі еластази-1 корисний для виявлення ЕНПЗ у певних популяціях пацієнтів [18], його діагностична точність після оперативних втручань на ПЗ обмежена, оскільки ЕНПЗ може розвиватися у цих пацієнтів через непанкреатичні механізми, а не тільки через зниження екзокринної секреції [19]. Тест на визначення екскреції жиру з калом та ¹³С-ЗТГ-ДТ, навпаки, корисний для виявлення ЕНПЗ після резекції шлунка та дванадцятипалої кишки, оскільки ці дослідження визначають рівні неперетравлених або перетравлених продуктів відповідно, а не рівні панкреатичної секреції [1].

Згідно з оцінками, поширеність ЕНПЗ у пацієнтів після оперативних втручань на ПЗ становить 46–100%, залежно від типу резекції [20–22]. Найвні докази того, що панкреатична секреція та абсорбція жирів порушуються після операції на шлунку [23–25]. Пацієнти, які перенесли оперативне втручання на органах ШКТ, мають високий ризик розвитку ЕНПЗ. Отже, ефективне лікування цього ускладнення та асоційованої з ним мальнутриції має бути основним завданням післяопераційного догляду за пацієнтом [26].

Метою цього огляду є викладення сучасних доказових даних, які описують патофізіологію та поширеність ЕНПЗ, що розвивається внаслідок оперативних втручань на органах ШКТ, а також оцінка ведення пацієнтів із післяопераційною ЕНПЗ, зокрема – застосування замісної ферментної терапії (ЗФТ) та її потенційного впливу на стан здоров'я та якість життя пацієнтів із ЕНПЗ.

Матеріали та методи

Для виявлення публікацій, що описують поширеність та патофізіологію ЕНПЗ у пацієнтів, котрі перенесли оперативні втручання на органах ШКТ, був проведений літературний пошук у базі даних PubMed (дата завершення – 3 липня 2018 р.) із використанням наступних пошукових термінів: «екзокринна недостатність підшлункової залози» або «ЕНПЗ або ЕПН» та «поширеність або патофізіологія» та «операція на підшлунковій залозі» або «операція на шлунку». Статті, не присвячені поширеності або патофізіології ЕНПЗ після оперативних втручань на ПЗ або шлунку, а також неангломовні публікації були виключені. Пошук у PubMed дав 335 результатів; із них 19 публікацій щодо поширеності ЕНПЗ були визнані придатними для включення в цей огляд. Для виявлення клінічних досліджень, в яких оцінювали ефекти ЗФТ у пацієнтів, що перенесли оперативні втручання на органах ШКТ, був проведений літературний пошук у базі даних PubMed (дата завершення – 3 липня 2018 р.) з використанням наступних пошукових термінів: «екзокринна недостатність підшлункової залози або ЕНПЗ АБО ЕПН» та «операція на підшлунковій залозі або операція на шлунку» та «ЗФТ або замісна терапія екзокринної панкреатичної недостатності або панкреатин або панкреліпаза». Статті, не присвячені клінічним результатам та ЗФТ після операцій на ПЗ або шлунку, а також неангломовні публікації було виключено. Пошук у PubMed дав 98 результатів; із них 9 придатних публікацій були включені до огляду. Результати вищезазначеного пошуку складають основу цього огляду.

ЕНПЗ як ускладнення оперативних втручань на органах ШКТ

Операції на ПЗ

Патофізіологія

Анатомічні зміни внаслідок операції на ПЗ часто призводять до розвитку ЕНПЗ (рис. 1) [1].

Зниження екзокринної секреції може виникнути після резекції ПЗ (через видалення її паренхіми) та/або потенційного

пошкодження панкреатичної тканини, що залишилася, у той час як закупорка панкреатичної протоки може розвинути внаслідок формування анастомозу [2]. Постпрандіальна панкреатична секреція початково стимулюється рефлексом із блукаючого нерва, викликаним розслабленням дна шлунка, а потім – гормоном холецистокініном, який вивільняється у дванадцятипалій кишці [1]. У дванадцятипалій кишці також вивільняється секретин, який стимулює продукцію бікарбонату в ПЗ та збільшує об'єм панкреатичного секрету [27]. Таким чином, деякі втручання з резекції ПЗ можуть призвести до втрати антрофундального та дуоденофундального рефлексів, а також дуоденальної тканини, що може зменшити екзокринну секрецію ПЗ та призвести до розвитку ЕНПЗ [1, 2]. Крім того, у результаті анатомічної реконструкції, спричиненої панкреатодуоденоектомією, також може розвинути асинхронія між секрецією панкреатичних ферментів та жовчю [1, 2]. Такі реконструкції також можуть сприяти мальабсорбції, спричиняючи зв'язування солей жовчних кислот із погано перетравленими білками, вуглеводами та волокнами; ці реконструкції можуть також підвищувати схильність пацієнтів із ЕНПЗ до розвитку синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці (додатково сприяючи появі гастроінтестинальних симптомів) [2]. Отже, тип виконаної резекції ПЗ та реконструкції впливає на ризик розвитку ЕНПЗ після операції. Загалом, фактори, які впливають на ступінь ЕНПЗ після операції, включають: захворювання, яке виступало показанням до операції [28]; тип та об'єм резекції ПЗ, шлунка та/або дванадцятипалої кишки [2, 28, 29]; кількість та якість тканини ПЗ, яка залишилася; застосування інгібіторів екзокринної секреції (такі як октреотид) та тип панкреатичного анастомозу [2]. Слід зазначити, що зміни рівня рН у кишечнику можуть виникати внаслідок резекції ПЗ через знижену секрецію бікарбонатів, що призводить до зниження активності та/або незворотньої інактивації панкреатичних ферментів [28] та преципітації солей жовчних кислот [2].

Поширеність ЕНПЗ після оперативних втручань на ПЗ

Поширеність ЕНПЗ після операцій на ПЗ, про яку повідомляється, варіює у широкому діапазоні – частково через тип оперативного втручання [20, 21, 30–44] (табл. 1); при цьому резекція голівки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки зазвичай асоціюється з меншою поширеністю ЕНПЗ, ніж панкреатодуоденоектомія [22, 45].

Повідомляється, що після резекції голівки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки показники поширеності ЕНПЗ складають 75–86% [20, 21, 33, 35]. Дистальна панкреатектомія асоційована з набагато більш варіабельною поширеністю ЕНПЗ – її показники знаходяться в діапазоні 19,1–80% [33, 34, 36, 37]. Систематичний огляд 94 досліджень за участю 963 пацієнтів виявив, що, порівняно з дистальною панкреатектомією, після центральної панкреатектомії відзначався нижчий ризик ЕНПЗ, поширеність якої складала 11,9% [37]. За своєю природою тотальна панкреатектомія завжди призводить до ЕНПЗ [36].

Продовження на стор. 14.

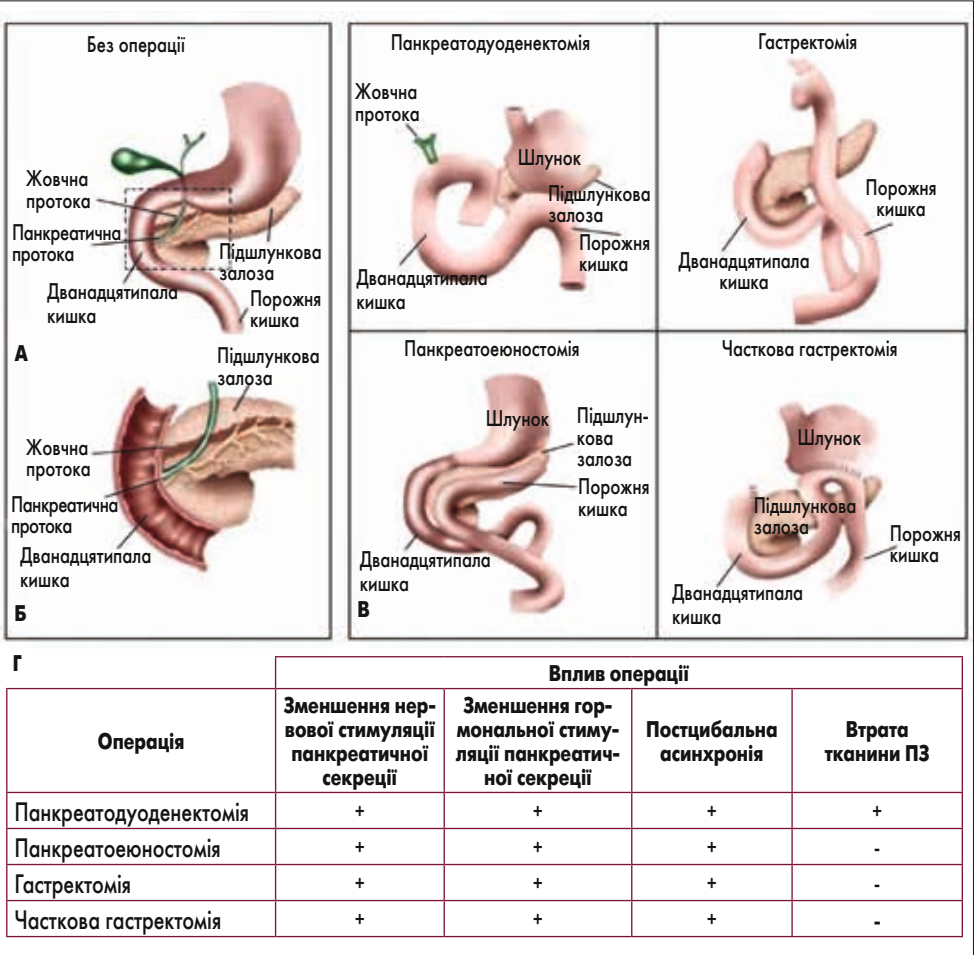


Рис. 1. Патофізіологія типових втручань на органах ШКТ [1, 3, 72]: (А) без операції; (Б) вигляд у поперечному розрізі ділянки, в якій панкреатична та жовчна протоки відкриваються у дванадцятипалу кишку; (В) анатомічні зміни після оперативних втручань на органах ШКТ; (Г) можливий вплив анатомічних змін на функцію ПЗ. Знак + вказує на наявність впливу оперативного втручання, - на мінімальний вплив операції або його відсутність

XXIII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України — найочікуваніша наукова подія року



Кількість захворювань, пов'язаних із нераціональним харчуванням та порушенням роботи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), невпинно зростає. Тому перед лікарями постає багато питань: які методи профілактики гастроентерологічної патології найдоцільніше використовувати, як уберегти пацієнта від переходу захворювання у хронічну форму, як підібрати оптимальну схему діагностики, лікування

та харчування для конкретної людини? А в теперішній час особливо актуальними стають знання про особливості перебігу та терапії хворих на COVID-19, які мають гастроентерологічну симптоматику. На ці та багато інших запитань лікарі різних спеціальностей мали змогу отримати відповіді на одному з найбільших симпозиумів із міжнародною участю в нашій країні — XXIII Національній школі гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід. Академія здорового харчування». Школа відбулася 8-23 квітня 2021 р. за ініціативи Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗУ) ім. П.Л. Шупика та Української гастроентерологічної асоціації (УГА).



характеристик поживних та хімічних елементів. Але людський організм — це щось значно більше та складніше, ніж сукупність різноманітних речовин, тому така тактика не може бути правильною. Праця лікаря-дієтолога повинна бути комплексною і базуватися на знаннях у галузі гастроентерології, біохімії, мікробіології, фізіології, ендокринології, патофізіології та навіть психології. У нашій країні, згідно з класифікатором професій, немає спеціальностей нутриціолог та дієтолог, а є лікар-дієтолог, який і повинен займатися дієтотерапією, питаннями профілактичного та лікувального харчування, його корекцією. І таких фахівців у нашій країні насправді не так багато, адже їх навчає єдина в Україні кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, яку вже 24 роки незмінно очолює Наталія В'ячеславівна Харченко.

Надзвичайно актуальною в теперішній час пандемії COVID-19 стала лекція Н.В. Харченко на тему «Особливості впливу вірусу SARS-CoV-2 на біоценоз кишечника та шляхи корекції»:

— Сьогодні доведено, що вірус SARS-CoV-2 негативно впливає на всі органи та системи людського організму, зокрема і кишечника. Пацієнтів із COVID-19 найчастіше можуть турбувати біль у животі, діарея, анорексія, нудота, здуття. Важливо, що симптоми можуть проявлятися і через 2 тижні після виписки пацієнта зі стаціонару. Також у людей, що перенесли COVID-19, спостерігаються зміни мікробіоти кишечника, які корелюють із тяжкістю перебігу захворювання і не залежать від застосування медикаментів. Це призводить до зменшення продукції коротколанцюгових жирних кислот та зниження імунних і протизапальних реакцій, що проявляється і швидкими наслідками, які виникають безпосередньо під час захворювання, і довготривалими: виникнення чи загострення алергічних, аутоімунних захворювань, ожиріння, порушення метаболізму, запальні захворювання кишечника, зміна імунної відповіді на вакцинацію. Ще одним чинником, який впливає на мікробіоту при COVID-19, є призначення антибіотиків, що відбувається досить часто без вагомих на те показань. З іншого боку, вплив на мікробіоту кишечника може бути дієвим механізмом впливу на організм під час та після перенесення коронавірусної інфекції. Саме з цією метою як додаткова терапія можуть застосовуватися пробіотики. Ще одним із терапевтичних підходів у лікуванні COVID-19 є включення до раціону продуктів, що містять пептиди, які здатні інгібувати ангіотензинперетворюючий фермент, зокрема какао та зелений чай.

Карантинні обмеження, пов'язані з пандемією COVID-19, тривають, і проведення масових заходів цього року також під заборобою. Проте завдяки наполегливості організаторів вдалося успішно повторити минулорічний досвід та провести цю довгоочікувану подію в онлайн-форматі — абсолютно безпечно для всіх учасників. Симпозіум був представлений різними секціями. Під час прямої трансляції учасники мали змогу поставити запитання провідним українським та європейським фахівцям в галузі гастроентерології, а ті, хто не міг бути присутнім онлайн, отримали доступ до усіх доповідей у записі. На сесіях Національної школи гастроентерологів, гепатологів України виступили провідні українські фахівці, а також авторитетні спікери з Іспанії, Японії. Крім гастроентерологів, виступили й спеціалісти суміжних спеціальностей: кардіологи, генетики, лікарі лабораторної діагностики, променевої діагностики, ендоскопісти, психіатри та інші. Це дозволило максимально всебічно висвітлити проблему коморбідної патології. Виступи спікерів конференції мали неабияку цінність для лікарів-гастроентерологів, сімейних лікарів, терапевтів, ендоскопістів, педіатрів, дієтологів, інфекціоністів та представників інших медичних спеціальностей.

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро), віцепрезидент УГА, доктор медичних наук, професор **Юрій Миронович Степанов** привітав учасників симпозиуму з початком роботи та зазначив, що цей захід вже давно набув широкої популярності серед лікарів та науковців нашої країни. Високий фаховий та представницький рівень учасників сприяє оптимізації спільної діяльності лікарів різних профілів. Юрій Миронович побажав слухачам творчих здобутків та успіхів.



Президент УГА, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава), доктор медичних наук, професор **Ігор Миколайович Скрипник** наголосив, що проведення Національної школи гастроентерологів, гепатологів

України вже стало доброю традицією, та зауважив, що популярність заходу в медичній спільноті свідчить про її високий фаховий рівень. Професор висловив подяку Наталії В'ячеславівні за чудову організацію симпозиуму.

Після цього було оголошено результати конкурсу наукових робіт на отримання наукового гранту Фонду досліджень мікробіоти Boicodex, який проводився у 2020 р.

На симпозиумі були представлені доповіді, що стосувалися захворювань органів гастроудоденальної зони, особливостей порушень функцій печінки у хворих із коморбідним станом, ведення пацієнтів із цирозом печінки, деяких питань панкреатології, функціональних та запальних захворювань кишечника, можливостей інструментальних методів діагностики ШКТ, а також зв'язку COVID-19 із гастроентерологічною патологією. Особливу зацікавленість у слухачів викликали доповіді Н.В. Харченко: «Особливості ведення пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями в сучасних умовах», «Порушення функцій печінки та їх корекція після COVID-19», «Особливості впливу вірусу SARS-CoV-2 на біоценоз кишечника та шляхи корекції», майстер-клас «Особливості порушень мікробіоти та їх корекція у пацієнтів старшої вікової групи». У рамках Академії здорового харчування були представлені доповіді «Дієтичне харчування при захворюваннях печінки» (практичне керівництво ESPEN, 2020) та «Деякі помилки та спірні питання в рекомендаціях лікаря-дієтолога». Наталія В'ячеславівна зауважила, що однією з важливих і частих помилок у рекомендаціях щодо харчування є нутриціонізм — підхід до споживання їжі, що базується лише на основі



З вітаннями виступила **науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко**, яка зазначила, що протягом кількох днів на сесіях конференції будуть розглядатися питання діагностики, лікування, профілактики органів травлення та коморбідної патології за матеріалами консенсусів всесвітніх, європейських асоціацій та спільнот, інноваційних підходів до ведення гастроентерологічних хворих, будуть представлені нові дані з всесвітніх та європейських конгресів та онлайн-заходів, обговорюватимуться питання щодо лікування органів травлення у пацієнтів із COVID-19, будуть представлені доповіді фахівців Державної лабораторії контролю лікарських засобів на тему якості медикаментів та харчових добавок. Наталія В'ячеславівна наголосила, що на традиційній сесії Академії здорового харчування можна буде почути найвідоміших та найдосвідченіших дієтологів нашої країни. Професор побажала усім цікавої та плідної праці.



Директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор **Галина Дмитрівна Фадєєнко** та співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук **Олексій Євгенович Гріднєв** представили доповідь на тему «Нові можливості оцінки кишкової мікробіоти при захворюваннях органів травлення»:

— Кишкова мікробіота (КМ) включає безліч різних видів мікроорганізмів, що населяють кишечник людини. За даними деяких молекулярно-філогенетичних досліджень, їх кількість в середньому коливається від 15 до 36 тис. видів бактерій із максимальним заселенням у товстій кишці. Якісний склад КМ у здорових людей практично однаковий, проте кількісний склад має континентальні та популяційні відмінності. За даними досліджень, для американської популяції характерна переважна більшість *Bacteroides* (75,7%)

та *Firmicutes* (20,5%), а для європейської популяції ці показники становлять 45,8 та 46,8% відповідно.

КМ здорової людини змінюється з віком, залежно від типу харчування, під впливом шкідливих зовнішніх чинників та захворювань (особливо органів травлення), системної патології, метаболізму. Зокрема, у людей похилого віку зменшується як загальна кількість бактерій, так і їх різноманіття. Якщо в раціоні переважають рослинні продукти, спостерігається збільшення кількості *Bacteroides* та зменшення *Clostridium cluster*. Якщо ж переважають продукти тваринного походження, знижується мікробне різноманіття та кількість *Bifidobacteria*, збільшується чисельність *Bacteroides* та *Firmicutes*.

Сьогодні існують такі методи визначення складу КМ: культуральні (селективне дослідження бактерій на середовищах з калу, аспірату, біоптату), молекулярно-генетичні з визначення послідовності ДНК та РНК бактерій (ПЛР, ПЛР-RT — real time, секвенування генів РНК/повногеномне секвенування), визначення метаболізму бактерій (мас-спектрометрія — визначення спектру мас-специфічних білків). Культуральний метод здатен ідентифікувати тільки 30% складу КМ, адже за допомогою цього методу можна визначити лише аеробні та аерофільні бактерії. Оптимальним методом дослідження КМ є ПЛР-RT, який дозволяє вивчити кількісний та якісний склад основних мікроорганізмів, що населяють кишечник.

Фізіологічний склад КМ забезпечує нормальний гомеостаз та метаболізм організму. Проте екзогенні патогени можуть викликати інфекційні та запальні захворювання кишечника. Ендогенні, чи умовні, патогени здатні викликати метаболічні захворювання (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) тощо). Усі ці чинники призводять до дисбалансу КМ.

Доведено, що *Klebsiella pneumoniae* продукує велику кількість ендогенного алкоголю та може стати причиною прогресування НАЖХП внаслідок сприяння утворенню вільних жирних кислот та формуванню окислювального стресу. Водночас кількість *Akkermansia muciniphila* обернено корелює з масою тіла людини, тому збільшення їх кількості призводить до зниження маси тіла та сироваткових рівнів ендотоксинів, поліпшення функції кишкового бар'єру, зменшення резистентності до інсуліну завдяки збільшенню кількості кишкових канабіоїдів та пептидів. Саме тому ця бактерія може використовуватися для лікування пацієнтів із НАЖХП.



Другу частину цієї цікавої доповіді представив **О.Є. Гріднев**:

— Численними дослідженнями доведено, що при НАЖХП збільшується загальна бактеріальна маса на тлі зменшення кількості лакто- та біфідобактерій, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, а також збільшення грамнегативної флори (ентеробактерій, *Bacteroides*, *Escherichia coli* тощо). Разом із цим збільшення кількості *Bacteroides* прямо корелює з тяжкістю перебігу НАЖХП, а також із інсулінорезистентністю, рівнями загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності. Це потенційно свідчить про вплив порушення КМ на патофізіологічні механізми розвитку та прогресування НАЖХП. Водночас зміни КМ прямо залежать від ступеня стеатозу печінки. Таким чином, визначення показників КМ можна використовувати як неінвазивний маркер ступеня морфологічних порушень печінки, активності й тяжкості метаболічних процесів в організмі, предиктор активності процесів системного запалення, а також як показник ефективності лікування.



Тему «Колоректальні поліпи: оптичний діагноз, ендоскопічні методи лікування» представив **завідувач ендоскопічного відділення, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Сергій Петрович Поліщук**:

— Найчастіше колоректальний рак розвивається з поліпів. Одним із найважливіших факторів злоякісної трансформації

поліпа в колоректальну аденому є його розмір. Частота раку при поліпі розміром понад 25 мм становить 40%, понад 35 мм — 75%. Збільшення розміру поліпа корелює з іншими несприятливими ознаками, такими як ворсинчастий компонент та дисплазія високого ступеня. Також при колоноскопії потрібно враховувати такі гістологічні зміни поліпів, що можуть вказувати на їхню злоякісну трансформацію: вільозний компонент, дисплазія високого ступеня та інвазивний рак. При розмірах поліпів 1-5 мм вони зустрічалися в 1,7% випадків, 6-9 мм — у 6,6%, понад 10 мм — у 30,6%.

Знання гістологічної будови поліпів є надзвичайно важливими та необхідними для ендоскопістів, які виконують колоноскопію під час проведення скринінгу колоректального раку. Зокрема, ендоскопісти повинні керуватися Паризькою класифікацією поверхневих уражень кишки, класифікацією рельєфу товстої кишки за Кудо (pit pattern) та Japan NBI (Narrow-band imaging) Expert Team (JNET) classification. У висновку ендоскопічного обстеження новоутворення обов'язково повинне характеризуватися за всіма трьома класифікаціями. Ще одним важливим критерієм є оцінка капілярного малюнку слизової за класифікацією Сано.

Особливу увагу варто приділити зубчастим поліпам, оскільки часто вони є причиною розвитку 15-30% усіх випадків спорадичного колоректального раку. З 2010 р. зубчасті новоутворення включені до передпухлинних захворювань товстої кишки та розподілені на 3 основні групи: гіперпластичні поліпи, зубчасті ураження на широкій основі, традиційні зубчасті аденоми. Третина дорослого населення має зубчасті неоплазії товстої та прямої кишки, а 70-90% усіх випадків зубчастої неоплазії — гіперпластичні поліпи. Для їх ендоскопічного опису варто користуватися класифікацією Work group serrated polyps and polyposis (WASP).



Професор Юрій Миронович Степанов представив доповідь «Особливості ведення хворих на вірусний гепатит С до і після етапу противірусної терапії»:

— Сьогодні існує ефективна противірусна терапія, що дає змогу вилікувати вірусний гепатит С (ВГС). При цьому в разі застосування нових пангенотипічних схем противірусних препаратів прямої дії (ПППД) у пацієнтів, які не отримували попереднє лікування та не мають цирозу, попереднє генотипування вірусу не є необхідним. Але воно рекомендоване при попередньому невдалому лікуванні хронічного ВГС. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) та Товариства інфекційних захворювань Америки (Infectious Diseases Society of America, IDSA), попереднє визначення генотипу також необхідне при застосуванні схем софосбувір/велпатасвір, адже це дозволить краще підібрати режим та тривалість терапії. Однак європейські рекомендації за спрощеним підходом до терапії хронічного ВГС необхідними тестами до початку терапії називають тільки тест на підтвердження реплікації ВГС і оцінку наявності/тяжкості цирозу без необхідності генотипування при виборі того чи іншого режиму терапії.

До початку проведення противірусної терапії варто оцінити ступінь тяжкості ураження печінки. При цьому виявлення пацієнтів із цирозом має особливе значення, адже ймовірність позитивної відповіді на лікування пропорційна стадії фіброзу і це також впливає на вибір схеми та тривалості лікування. Пацієнтам із явними клінічними ознаками цирозу робити біопсію для визначення ступеня ураження печінки потреби немає. Для цього можна використовувати неінвазивні методи: вимірювання жорсткості печінки за допомогою еластометрії чи панелі біомаркерів фіброзу (співвідношення аспартатамінотрансферази (АСТ) та тромбоцитів). Також перед призначенням лікування є необхідність визначити ймовірність наявності гепатоцелюлярної карциноми. Варто пам'ятати, що нормалізація рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) не завжди свідчить про відсутність фіброзу.

Одним із чинників, що ускладнює застосування противірусної терапії та може погіршувати її результати, є коінфікування іншими видами гепатиту. Найчастіше це штами В та D.

Вже після закінчення курсу ПППД, навіть із позитивними результатами лікування, пацієнти з прогресивним фіброзом і цирозом повинні кожні 6 місяців проходити обстеження на наявність гепатоцелюлярної карциноми за допомогою ультразвукового дослідження та вимірювання альфа-фетопротеїну (АФП). Також для цієї категорії хворих слід проводити ендоскопічне спостереження варикозного розширення вен стравоходу, якщо воно було ще перед початком лікування. Надалі моніторинг потрібно проводити і тим пацієнтам, які мають коморбідну патологію, а також при наявності стабільно підвищених показників АЛТ, АСТ, гама-глутамілтрансферази (ГГТ), АФП, гіпоальбумінемії, при збільшенні маси тіла. Підвищений індекс маси тіла є важливим прогностичним параметром підвищення рівнів АЛТ і прогресуючих змін показників ферментів печінки після противірусної терапії, незалежно від інших кофакторів захворювання печінки.



Доповідь на тему «Хвороба Гоше — складний діагноз» представила **заслужений діяч науки і техніки України, професор відділу медичної реабілітації ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», професор кафедри загальної практики Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук Наталія Володимирівна Драгомирецька**:

— В Україні зареєстровано 65 пацієнтів із діагнозом хвороба Гоше. Ця патологія пов'язана з накопиченням ліпідів та зумовлена дефектом гена, відповідального за синтез лізосомального гідролітичного ферменту б-глюкоцереброзидази; як наслідок, в організмі накопичується глікозилцерамід. Хвороба належить до моногенних захворювань і успадковується за аутосомно-рецесивним типом. У загальній популяції хвороба Гоше зустрічається в середньому в 1 на 50-100 тис. людей. Клінічні прояви: спленомегалія, гепатомегалія, цитопенія, ураження кісток. Такі прояви зумовлені тим, що глікозилцерамід накопичується в лізосомах макрофагів, які знаходяться в ретикулоендотеліальній системі цих органів.

І з 6 пацієнтів із хворобою Гоше повідомляли про затримку встановлення діагнозу на понад 7 років з моменту появи перших симптомів. Встановленню діагнозу можуть передувати консультації у 8 та більше лікарів різних спеціальностей. Такі складнощі в діагностиці спричинені тим, що хвороба має дуже мінливий та неспецифічний характер, при цьому уражені різні органи та тканини. Прояви можуть маніфестувати в будь-який період від раннього до старечого віку або взагалі хвороба може мати безсимптомний перебіг. Ще однією причиною таких труднощів у діагностиці є брак знань про хворобу Гоше та невірний початковий діагноз. Тому у випадках гепатоспленомегалії, цитопенії, ураження кісток неясної етіології слід у першу чергу запідозрити хворобу Гоше та визначити рівень активності б-глюкоцереброзидази, провести генетичний аналіз на наявність мутації гена *GBA*, визначення рівня lyso-GBI та скерувати пацієнта в медико-генетичний центр до лікаря-генетика.

Вперше з симптомами хвороби Гоше пацієнт може звернутися до гастроентеролога. Тому коли симптоми захворювання заводять лікаря в глухий кут, слід припустити наявність орфанного захворювання, зокрема хвороби Гоше. Адже типова пізня діагностика і довгий шлях до встановлення діагнозу можуть призвести до тяжких незворотних наслідків. Натомість раннє встановлення діагнозу, правильне лікування та спостереження фахівців можуть допомогти уповільнити прогресування захворювання.

Проведення XXIII національної школи гастроентерологів, гепатологів України стало доброю традицією в науково-медичній спільноті нашої країни. Під час її проведення всі охочі мають змогу послухати доповіді найкращих фахівців України та світу. Організаторам щорічно вдається охопити всі найсучасніші знання та найгостріші актуальні питання, що стосуються захворювань ШКТ. Цей захід, без перебільшень, став найочікуванішою науковою подією 2021 р. серед лікарів.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

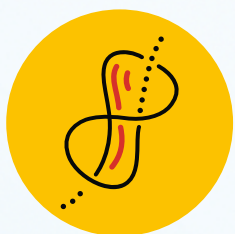
НО-ШПА® форте – посилена дія проти болю, викликаного спазмом!*



Цілеспрямована
дія на спазм**



Період напіввиведення
8-10 годин^{1,2}



НО-ШПА® форте
ефективна при спазмах
гладкої мускулатури
як нервового, так
і м'язового походження¹



Згідно з дослідженням М-ASAP,
дротаверин ефективний
у 88,9% випадків
при лікуванні спастичного
болю в животі³



Згідно з дослідженням
М-ASAP, дротаверин починає
знижувати інтенсивність
спастичного болю вже
через 30 хвилин³



Звичайна середня доза становить
120–240 мг на добу за 2–3 прийоми¹

*мається на увазі подвійне дозування діючої речовини (дротаверину гідрохлориду 80 мг) у порівнянні з іншими формами НО-ШПА® (дротаверину гідрохлориду 40 мг)(1,2). ** мається на увазі, що дротаверин проявляє спазмолітичну дію безпосередньо на гладку мускулатуру шляхом пригнічення дії ферменту фосфодіестераза IV (1,2).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НО-ШПА® форте, таблетки по 80 мг. РП № UA/8879/01/01. Наказ МОЗ України № 817 від 23.04.2021. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НО-ШПА®, таблетки по 40 мг. РП № UA/0391/01/02. Наказ МОЗ України № 577 від 27.02.2020. 3. Аракелов С. Э. et al. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования // Акушерство и Гинекология. – 2015. - № 1. – С. 116-123. Дослідження М-ASAP, в якому брали участь 210 фахівців. 5507 пацієнтів були включені до фази PR, 1116 пацієнтів були допущені до LREG. Метою дослідження є оцінка ефективності оригінального дротаверину у щоденній практиці лікування спастичного болю у животі, викликаного захворюванням шлунково-кишкового тракту, жовчних протоків, урологічного тракту, а також дисменореї.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жилианська 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua
MAT-UA-2100906. Липень 2021

SANOFI

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Новини 28-го Європейського конгресу з ожиріння 2021 року	11
Рак стравоходу:	
сучасний погляд на проблему	
М.Б. Щербиніна, Н.Є. Соловійова, Г.С. Короленко.	12-13
Сучасна колопроктологія через призму	
місяця боротьби з колоректальним раком	
А.П. Безносенко, С.П. Поліщук, О.В. Ганіч та ін.	18-19
Мікробіота і психоемоційний стан людини	
Г.А. Анохіна	20-21
Предиктивні та прогностичні	
біомаркери персоналізованого лікування	
пухлин шлунково-кишкового тракту	22-23
Інновації в дитячій гастроентерології	
та нутриціології в практиці педіатра	
і сімейного лікаря	
О.Ю. Белоусова, Н.В. Павленко, М.Є. Маменко та ін.	26-27

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ	
XXIII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України – найочікуваніша наукова подія року	
Н.В. Харченко, Ю.М. Степанов, Г.Д. Фадєєнко та ін.	4-5
Порівняльна оцінка ефективності та безпеки	
дротаверину і мебеверину	
при синдромі подразненого кишечника	
Ramesh R. Rai, Sandeep Nijhawan	8-10
COVID-19 у гастроентерології:	
що відомо на сьогодні?	31

ПАНКРЕАТОЛОГІЯ	
Екзокринна недостатність підшлункової залози	
як ускладнення після оперативних втручань	
на органах ШКТ та вплив на неї	
замісної ферментної терапії	
A. Chaudhary, J.E. Dominguez-Munoz, P. Layer та ін.	3, 14-17

ГЕПАТОЛОГІЯ	
Бактеріальні інфекції	
при декомпенсованому цирозі печінки	
Г.А. Соловійова	25
Доброякісні гіпербілірубінемії	
(спадкові пігментні гепатози)	
та їхнє місце в практиці сімейного лікаря	
О.М. Радченко	28-30

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- 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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент 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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент 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
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України 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, віцепрезидент 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»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. 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**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **(044) 364-40-12**
Відділ маркетингу **(044) 364-40-16**
Відділ передплати і розповсюдження .. **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
Офіс 16/50, Вознесенський узвіз, 14, м. Київ, 04053.
Підписано до друку червень 2021 р.
Замовлення 0498.
Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14867-3838P 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.

Порівняльна оцінка ефективності та безпеки дротаверину і мебеверину при синдромі подразненого кишечника

Дротаверин і мебеверин використовуються для полегшення болю при синдромі подразненого кишечника (СПК), але доказів їхньої ефективності недостатньо. В цьому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні ми оцінили та порівняли ефективність цих препаратів у зменшенні інтенсивності й частоти болю та пов'язаних із ним симптомів. Участь у дослідженні протягом 4 тижнів лікування брали пацієнти, стан яких відповідає Римським критеріям III.

СПК — це функціональний розлад шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що характеризується болем у животі та змінним ритмом дефекації за відсутності специфічної органічної патології [1]. Під час досліджень в Азії поширеність СПК, класифікована за Римськими діагностичними критеріями, становила 3,7–22% [2–4]. У розвинених країнах, зокрема у США, поширеність СПК становить 10–20%, а приріст захворюваності — 1–2 % на рік. Рівень захворюваності помітно відрізняється у різних країнах в залежності від таких факторів, як раса, харчові звички, та залежно від діагностичних критеріїв, які застосовуються для встановлення діагнозу. По медичну допомогу з приводу болю або дискомфорту в животі звертаються приблизно 75% [5].

Одним із критеріїв визначення СПК є тип дефекації: переважання діареї (СПК-Д), переважання запору (СПК-З), змішаний тип — діарея та запор (СПК-ЗМ) і некласифікований тип (СПК-Н) [1]. Звіт робочої групи Індійського товариства гастроентерологів показав, що до 70 % пацієнтів із СПК відчувають біль або дискомфорт у животі, що значною мірою впливає на якість життя пацієнта [6]. Лікування СПК передбачає насамперед зміну харчових звичок, усунення стресових факторів та прийом спазмолітиків [7].

Спазмолітики — це гетерогенна група лікарських препаратів, до якої належать релаксанти гладких м'язів прямої дії (папаверин, дротаверин, мебеверин, масло м'яти перцевої), антихолінергічні засоби (бутилскополамін, гіосцин, циметропію бромід). Їх застосовують у терапії СПК. Метою призначення цих препаратів є зменшення симптомів, пов'язаних із порушенням дефекації, за рахунок збільшення часу проходження хімусу через товсту кишку, поліпшення консистенції випорожнень та зменшення частоти дефекації [8]. Спазмолітики (гіосциамін, дицикломін, клідінію бромід, пропантелін) теж призначають доволі часто, але вони можуть викликати багато антихолінергічних побічних ефектів, що значно обмежує їхнє застосування.

Більшість клінічних досліджень з оцінки ефективності цих препаратів проводили досить давно. Це були невеликі дослідження, що мали методологічні недоліки, включно з використовуваними діагностичними критеріями та критеріями включення, графіками дозування, тривалістю терапії та кінцевими точками дослідження, використаними для оцінки відповіді [8].

Мебеверин — це широко застосовуваний препарат для лікування СПК, є похідним бета-фенілетиламіну, діє як релаксант на гладку мускулатуру через блокування кальцієвих каналів [9, 10]. Міотропний засіб, що має спазмолітичну активність і регулювальний вплив на функцію кишечника.

Дротаверину гідрохлорид є похідним ізохіноліну, це потужний спазмолітик, який діє безпосередньо на гладкі м'язи та позбавлений антихолінергічних побічних ефектів. Його фармакологічна дія зумовлена поверхневою активністю, завдяки якій

він зв'язується з поверхнею гладкої мускулатури та змінює її мембранний потенціал і проникність. Чинить подвійний спазмолітичний вплив на гладку мускулатуру кишечника через пряме інгібування скорочення гладких м'язів шляхом пригнічення комплексу кальцій-кальмодулін та через інгібувальний вплив на ферментну систему фосфодіестерази (ФДЕ).

Ферменти ФДЕ, особливо ізофермент IV, беруть участь у регуляції зняття спазму гладких м'язів ШКТ через вплив на вміст внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату.

Дротаверин вибірково пригнічує ізофермент IV у кишечнику, що призводить до сильної спазмолітичної дії [11]. Препарат використовується для зняття спазматичного болю, що виникає при захворюваннях гладких м'язів, зокрема СПК, кишкових, жовчних або ниркових кольках.

Нещодавно було проведено 2 дослідження (представлені у вигляді анотації), які підтвердили сприятливий вплив дротаверину на стан пацієнтів із СПК. У дослідженнях брали участь пацієнти з усіма підтипами СПК (з переважанням діареї, запору та зі змішаним типом). Дротаверин значно зменшив інтенсивність і частоту болю, а також поліпшив загальну оцінку симптомів СПК у порівнянні з плацебо [12, 13].

Нещодавно проведене рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали дію дротаверину із плацебо на пацієнтів із СПК [14], свідчить, що дротаверин значно зменшує біль та знижує частоту його виникнення.

Також, за оцінкою пацієнта, препарат значно знизив інтенсивність болю в животі. У групі лікування дротаверином, у порівнянні з плацебо, спостерігалася значне поліпшення показника частоти дефекації. Препарат добре переносився пацієнтами та не викликав серйозних побічних ефектів.

У цьому дослідженні ми прагнули порівняти ефективність дротаверину та мебеверину в пацієнтів із СПК у полегшенні болю (його частоти та інтенсивності), консистенції та частоти випорожнень, сукупної оцінки загального поліпшення симптомів у пацієнтів та якості їхнього життя.

Метою

Первинною кінцевою точкою була кількість пацієнтів, у яких інтенсивність та частота виникнення болю в животі зменшилися на 30% або більше.

Вторинні кінцеві точки

1. Зміна форми випорожнень за Бристольською шкалою, натужування під час дефекації та її частота.

2. Оцінка повного спонтанного випорожнення кишечника (ПСВК, англ.

Complete Smooth Bowel Movement — CSBM; визначається як спонтанне випорожнення кишечника, яке асоціюється з відчуттям повної евакуації — ред.).

3. Загальна оцінка пацієнтом захворювання в цілому.

4. Оцінка якості життя до та після лікування.

У дослідженні брали участь 200 пацієнтів із симптомами СПК віком від 18 до 60 років, які потрапили до лікарні та відповідали Римським критеріям III.

Протокол дослідження

Дослідження було зареєстроване в Реєстрі клінічних досліджень (Індія, CTRI), реєстраційний номер CTRI/2017/11/010529. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

У перші 2 тижні пацієнтам відмінили прийом усіх препаратів. На другому тижні кожному пацієнту видали щоденник, в якому він зазначав ступінь інтенсивності та частоту болю, тип дефекації (за Бристольською шкалою форми випорожнень), частоту дефекації та кількість ПСВК щодня протягом 7 днів.

Перед включенням пацієнтів у дослідження були проведені наступні аналізи та обстеження, які були в межах норми, ознак патології не виявлено.

1. Зібрано повний анамнез, визначені усі наявні симптоми захворювання.

2. Фізикальне обстеження.

3. Гематологічне обстеження (включно із загальним аналізом крові та мазком периферичної крові).

4. Звичайний аналіз калу на яйця гельмінтів і цисти найпростіших у пацієнтів із діареєю.

5. Рівні глюкози, аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази в крові.

6. ТТГ, Т3, Т4.

7. Серологічне дослідження на наявність антитіл до тканинної трансглутамінази (S-tTG).

8. Ректороманоскопія у пацієнтів із тривожними симптомами.

Через 2 тижні вихідні оцінки усіх параметрів були внесені до переліку даних. Пацієнтів попросили заповнити шкалу загальної оцінки симптомів СПК, а дослідники заповнили опитувальник з оцінки пацієнтом якості життя при запорі (PAC-QOL).

Після вступного періоду пацієнти, що відповідали Римським критеріям III, були включені до подвійного сліпого контрольованого дослідження, яке тривало 4 тижні.

Критерії виключення:

- наявність супутніх захворювань, ішемічної хвороби серця, хронічного обструктивного захворювання легень, застійної серцевої недостатності;

- прийом пацієнтами препаратів, які змінюють або посилюють симптоми СПК (антидепресанти, блокатори кальцієвих каналів тощо);

- наявність у пацієнтів гіпотиреозу та гіперчутливості до глютену, тривожні симптоми, а саме — лихоманка в анамнезі, кров у випорожненнях, зменшення маси тіла, нещодавній анамнез органічних захворювань ШКТ, нещодавня зміна ритму дефекації;

- прийом препаратів від болю в животі, розлади кишечника або зміна моторики ШКТ, злоякісні новоутворення будь-якого іншого органу.

Препарати для цього дослідження — дротаверину гідрохлорид (80 мг) і мебеверин (135 мг) — були надані компанією Walter-Bushnell Private Limited (Нью-Делі). Кожен препарат був упакований у капсули, що мали однаковий вигляд.

Процедура

Пацієнти були рандомізовані за згенерованим комп'ютером списком із використанням блокової рандомізації зі змінним розміром блоку. Достатню кількість послідовно пронумерованих флаконів із капсулами закодовано унікальним кодом відповідно до коду рандомізації.

Учасники, дослідники та фахівці з оцінки результатів не знали про призначене лікування. Ключ рандомізації зберігався у відповідному етичному комітеті двох дослідницьких центрів до проведення аналізу результатів.

200 пацієнтів розподілили 2 групи: група А (n=100) приймала дротаверин 80 мг 3 р/добу за 1 год до основного прийому їжі протягом 4 тижнів, група В (n=100) приймала мебеверин 135 мг 3 р/добу за 1 год до основного прийому їжі протягом 4 тижнів.

Параметри оцінки

Стан та показники кожного пацієнта оцінювалися в нульовий день і наприкінці кожного тижня протягом наступних 4 тижнів лікування. Небажані явища контролювали протягом усього дослідження.

Кожному пацієнту передали щоденник для оцінки його стану разом із набором препаратів на кожен тиждень.

Оцінка інтенсивності болю

1. Шкала інтенсивності болю (PSS):

0 — відсутній;

1 — легкий ступінь:

- епізоди болю, що самостійно зникає;
- не потребує прийому лікарських засобів для полегшення;

- не заважає нормальному розпорядку дня або повсякденній діяльності;

2 — середній ступінь:

- не зникає самостійно;
- потребує застосування лікарських засобів;

- не заважає нормальному розпорядку дня або повсякденній діяльності;

3 — тяжкий ступінь:

- не зникає самостійно;
- потребує застосування лікарських засобів, які можуть забезпечити лише часткове полегшення;

- спричинює тяжкий розлад;

- заважає нормальному розпорядку дня та повсякденній активності.

2. Візуальна аналогова шкала (ВАШ).

Ступінь тяжкості болю оцінювався кожним пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10.

Частоту виникнення болю реєстрували як кількість епізодів болю на тиждень.

Оцінка випорожнень

1. Характер випорожнень.

Кожного пацієнта просили оцінити тип випорожнень за Бристольською шкалою форми випорожнень [15], яка визначає тип СПК. Пацієнти реєстрували зміну характеру випорожнень щотижня.

2. Частота дефекації.

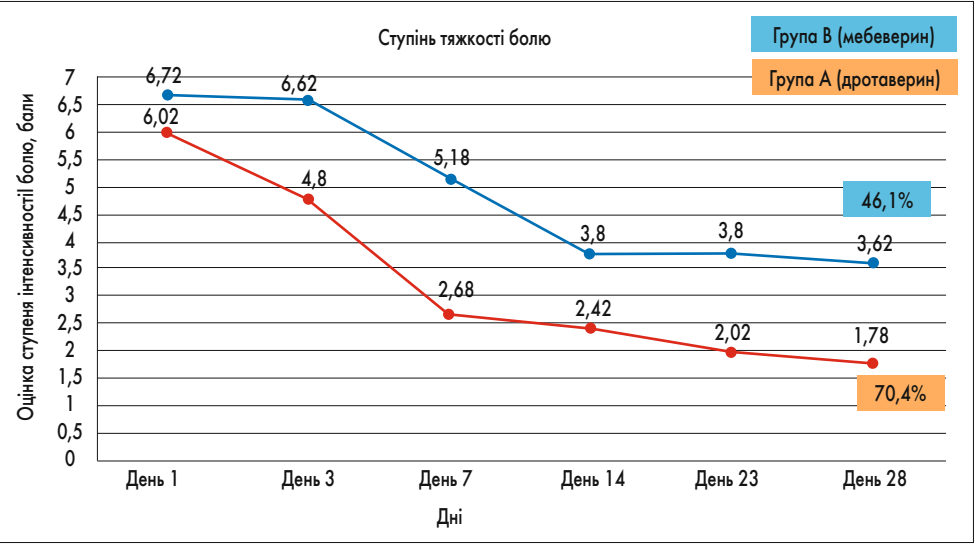


Рис. 1. Оцінка інтенсивності болю у групах А та В за візуальною аналоговою шкалою

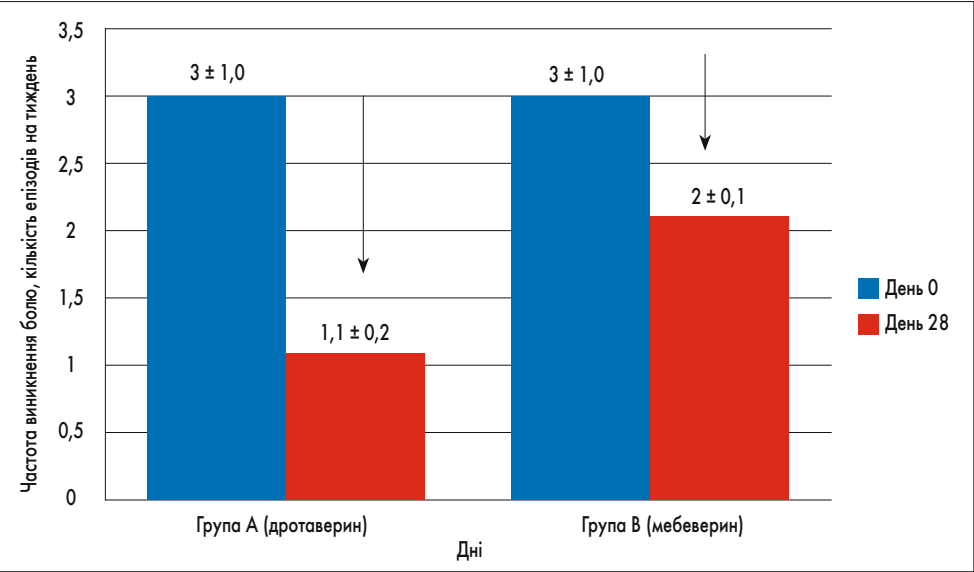


Рис. 2. Частота виникнення болю у групах А та В

Кожного пацієнта просили записувати кількість актів дефекації на добу.

3. Натужування.

Кожного пацієнта просили записувати ступінь натужування при акті дефекації щодня за шкалою від 1 до 5:

- зовсім ні;
- трохи;
- помірно;
- значно;
- надзвичайно.

4. Було зафіксовано кількість ПСВК на тиждень.

Загальна оцінка симптомів

Пацієнтів просили щотижня відповідати на такі питання, користуючись для оцінювання шкалою Лайкерта:

1. Як би ви в цілому оцінили біль у животі за останні 7 днів?
2. Як би ви оцінили запор (при СПК-3) або діарею (при СПК-Д) в цілому за останні 7 днів?
3. Як би ви оцінили свої симптоми СПК в цілому за останні 7 днів?

+2	–	Значне полегшення
+1	–	Помірне полегшення
0	–	Без змін
–1	–	Помірне погіршення
–2	–	Значне погіршення

Оцінка пацієнтом якості життя при запорі (PAC-QOL)

PAC-QOL [16] – це перевірена шкала для оцінки впливу запору на якість життя пацієнта. Опитувальник включає 28 питань, які оцінюються за шкалою від 0 до 4 (від «зовсім ні» до «надзвичайно»): вираженість симптомів – 2 питання, вплив запору на повсякденне життя – 4 питання, вплив на харчову поведінку та розпорядок дня – 6 питань, психологічні відчуття пацієнта – 6 питань, відчуття пацієнтом характеру випорожнень – 3 питання, вплив на життя симптомів СПК – 3 питання, рівень задоволеності – 4 питання.

Оцінка безпеки препаратів

Оцінка безпеки проводилася в усіх учасників, які отримували досліджувані препарати. Небажані явища контролювали протягом усього дослідження.

Кожні 7 днів у пацієнтів, що брали участь у дослідженні, вивчали щоденники симптомів, опитували про наявність небажаних явищ: нудоти, печії, головного болю, загальної слабкості, хронічної втоми, поганого сну, запаморочення, прискореного серцебиття, метеоризму, сухості у роті, нечіткості зору.

Статистичний аналіз

Відповідний статистичний аналіз був проведений без порушень протоколу. Наприкінці дослідження було зроблено аналіз вибірки «пацієнти з призначенням лікуванням». Значення $p < 0,05$ вважалося значущим. Параметри ефективності двох груп лікування розраховувалися за допомогою двовибіркового t-критерію та критерію χ^2 -квадрат. Дані були занесені в електронну таблицю Microsoft Excel і проаналізовані за допомогою SPSS версії 23.0 (IBM Corp., Армонк, США).

Результати

У дослідженні брали участь 200 пацієнтів, які відповідали критеріям включення. Обидві групи були добре збалансовані з точки зору характеристик пацієнтів і симптомів (табл. 1). Кількість пацієнтів із підтипом СПК-3 була відносно вищою в цьому дослідженні (80%), на відміну від «нормального» розподілу цього підтипу (приблизно 39%) серед населення Індії [6]. Ймовірно, це пов'язано із тим, що пацієнтів набирали при їхньому зверненні по медичну допомогу. Пацієнтам із тривожними симптомами була зроблена ректороманоскопія для виключення будь-яких органічних причин; усі результати були у нормі. У пацієнтів із діареєю результати дослідження функції щитоподібної залози, аналізу калу на яйця гельмінтів і цисти найпростіших, а також тесту на StTG були нормальними.

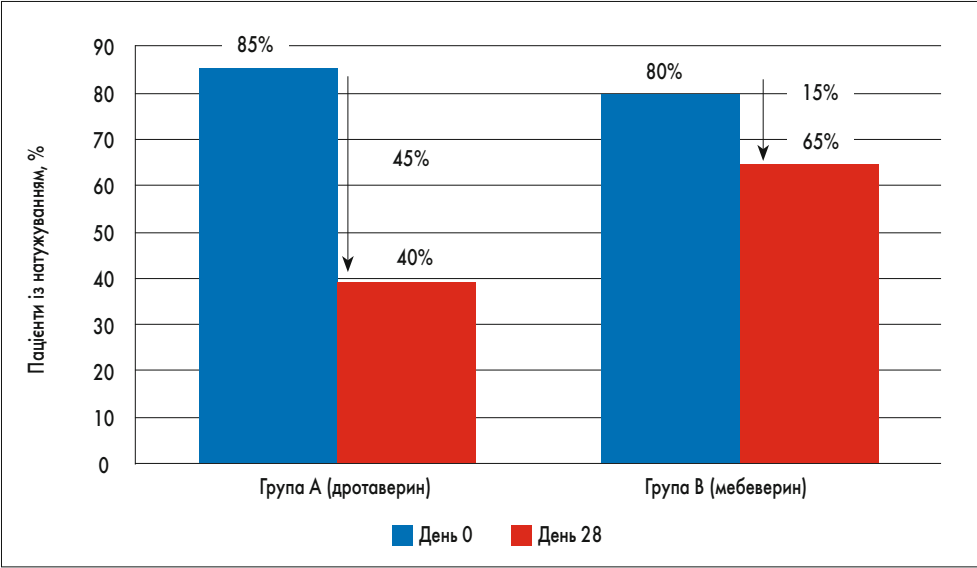


Рис. 3. Кількість пацієнтів із натужуванням

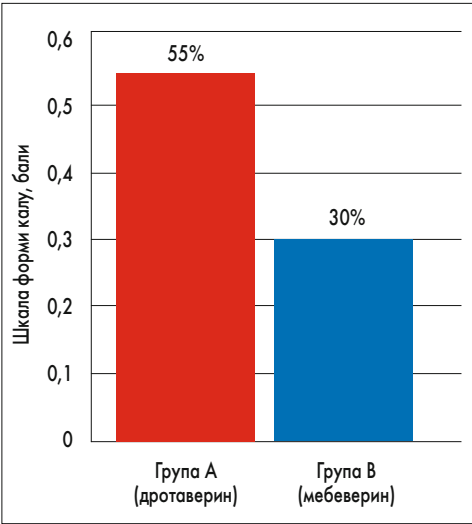


Рис. 4. Зміна на 1 бал за Бристольською шкалою форми випорожнень

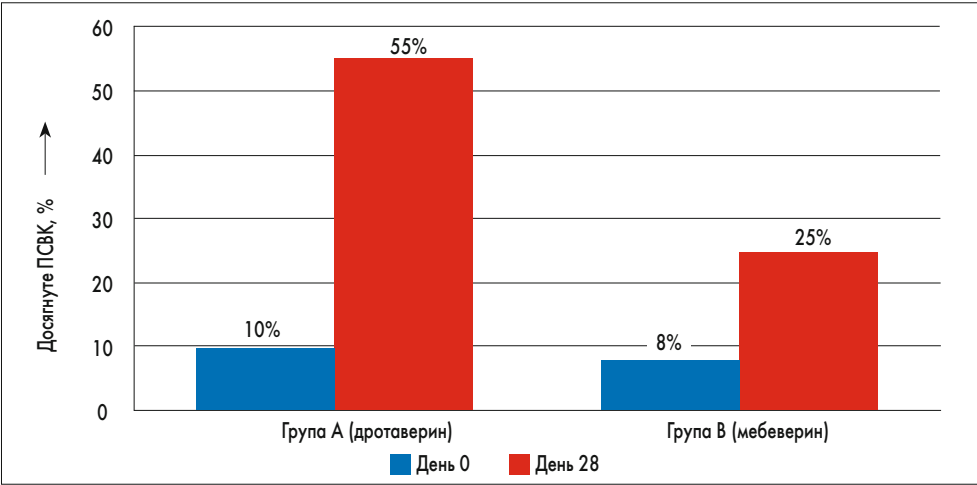


Рис. 5. Досягнуте ПСВК у групах А та В

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів у групах прийому дротаверину та мебеверину				
Характеристики		Дротаверин (n=100)	Мебеверин (n=100)	
Вік	роки	42 ± 3	40 ± 2	Н/3
Стать	ч/ж	80 : 20	75 : 35	Н/3
ІМТ		22,6 ± 0,9	21,8 ± 1,4	Н/3
СПК	(тип) %			
Запор		80 %	76 %	Н/3
Діарея		15 %	14 %	Н/3
ЗМ		3 %	6 %	Н/3
Н		2 %	4 %	Н/3

*ІМТ – індекс маси тіла, ЗМ – змішаний тип, Н – некласифікований тип.

Більшість пацієнтів вживали псиліум по 2 чайні ложки на добу після вечірнього прийому їжі. Інші препарати пацієнти протягом 4 тижнів не застосовували. Пацієнтам із СПК-3 дозволялося приймати 2 мг пікосульфату натрію як засіб екстреної терапії при запорі. 20 пацієнтів із групи А та 35 із групи В використовували пікосульфат натрію 2-3 рази протягом 4 тижнів періоду дослідження. Пацієнтам із СПК-Д і СПК-ЗМ був дозволений прийом лоперамиду в дозі 2 мг як засобу екстреної терапії. 2 пацієнти з кожної групи 8 разів приймали лоперамід.

Результати оцінки ефективності

У пацієнтів, які отримували дротаверин, спостерігалася значна зниження інтенсивності болю (>30%) на 3-й день у порівнянні з мебеверином. Оцінка інтенсивності болю знизилася з 6,02 до 4,8 на 3-й день у групі прийому дротаверину порівняно з групою прийому мебеверину, де оцінка інтенсивності болю знизилася із 6,72 до 6,62 ($p < 0,01$). Таке зменшення болю тривало до кінця дослідження. Наприкінці дослідження інтенсивність болю знизилася у групі прийому дротаверину з 6,02 до 1,78, тобто на 70,4%. Однак у групі прийому мебеверину інтенсивність болю знизилася з 6,72 до 3,62, тобто на 46,1%.

Різниця між групами А і В була статистично значущою ($p < 0,05$; рис. 1).

У більшості пацієнтів інтенсивність болю була середнього або важкого ступеня за шкалою PSS, який зменшився до легкого у 80% пацієнтів у групі прийому дротаверину, однак у групі прийому мебеверину інтенсивність болю знизилася тільки у 40% пацієнтів.

Кількість епізодів болю на тиждень знизилася з $3 \pm 1,0$ до $1,1 \pm 0,2$ при прийомі дротаверину (у групі А) порівняно зі зменшенням із $3 \pm 1,0$ до $2 \pm 0,1$ при прийомі мебеверину (у групі В). Зниження частоти виникнення болю було значущим ($p < 0,01$) на 28-й день порівняно з нульовим днем (рис. 2).

У групі прийому дротаверину спостерігалася значна зниження кількості пацієнтів із натужуванням з 85 до 40%, тобто на 45%. У групі прийому мебеверину відзначили зниження кількості пацієнтів із натужуванням від 80 до 65%, тобто на 15% (рис. 3).

На 28-й день у групі прийому дротаверину більша кількість пацієнтів (55%) досягла зміни консистенції випорожнень на 1 бал за Бристольською шкалою форми випорожнень у порівнянні з 30% у групі мебеверину ($p < 0,01$; рис. 4).

Продовження на стор. 10.

Порівняльна оцінка ефективності та безпеки дротаверину і мебеверину при синдромі подразненого кишечника

Продовження. Початок на стор. 8.

У нульовий день тільки у 10% пацієнтів було ПСВК, їх кількість збільшилася до 55% на 28-й день у групі прийому дротаверину, у порівнянні з 8% ПСВК на нульовий день у групі прийому мебеверину, кількість яких збільшилася до 25% на 28-й день. Різниця в досягненні ПСВК була значною в групі прийому дротаверину порівняно з групою прийому мебеверину ($p < 0,01$; рис. 5).

Загальна оцінка симптомів

У групі прийому дротаверину виявлено поліпшення загальної оцінки пацієнтами симптомів на 28-й день у порівнянні з нульовим днем: зниження симптомів склало з 2,6 до 1, що було достовірно більше у порівнянні з групою прийому мебеверину, у якій спостерігалось зниження з 2,68 у нульовий день до 1,8 на 28-й день ($p < 0,05$; рис. 6).

У групі прийому дротаверину також відзначалося більш значне поліпшення оцінки ступеня інтенсивності болю, зменшення частоти його виникнення, зменшення натужування та досягнення ПСВК і загальном покращення якості життя пацієнтів порівняно з групою прийому мебеверину.

Погіршену якість життя, пов'язану із запором (PAC-QOL), у групі А у нульовий день відмітили 91,54% пацієнтів, на 28-й день — 33%. У групі В у нульовий день цей показник становив 92,08%, на 28-й — 53,52%. Різниця між двома групами була статистично значущою — $p < 0,01$.

Небажані явища

Тільки у 13% пацієнтів, які отримували дротаверин, і 12% пацієнтів, які отримували мебеверин, мали місце незначні побічні ефекти. Жоден з них не потребував припинення лікування. Антихолінергічних побічних ефектів не спостерігалось (табл. 2).

Побічні ефекти	Дротаверин (%) n=100	Мебеверин (%) n=100
Нудота	1	2
Печія	3	4
Головний біль	5	3
Загальна слабкість	0	2
Хронічна втома	0	0
Поганий сон	0	0
Запаморочення	1	0
Прискорене серцебиття	0	0
Метеоризм	3	1
Сухість у роті	0	0
Нечіткість зору	0	0

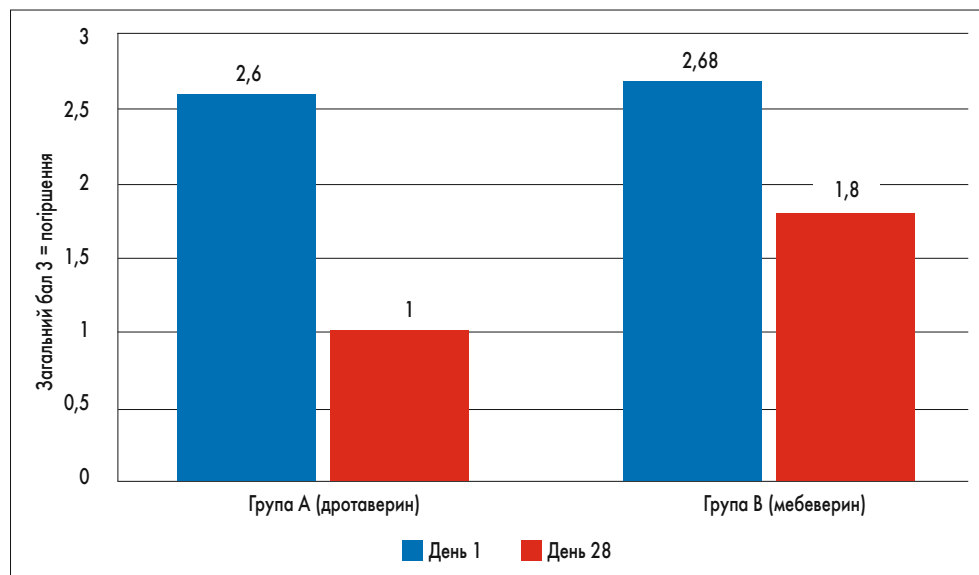


Рис. 6. Зниження загальної оцінки симптомів пацієнтами

Обговорення

У цьому рандомізованому контрольованому дослідженні з порівняння дротаверину й мебеверину у значно більшій частині пацієнтів, які отримували дротаверин, спостерігалось зменшення інтенсивності болю в животі та поліпшення пов'язаних з ним симптомів з боку кишечника в порівнянні з пацієнтами, які отримували мебеверин.

Біль у животі є ключовою клінічною ознакою та, можливо, найтяжчим для лікування симптомом у пацієнтів, які страждають на СПК.

У цьому дослідженні прийом дротаверину поліпшив оцінку ступеня інтенсивності болю в животі (зниження $> 30\%$) у достовірно більшій кількості пацієнтів порівняно з групою прийому мебеверину ($p < 0,05$). У групі прийому дротаверину зменшення інтенсивності болю в животі спостерігалось з 3-го дня лікування та тривало до кінця дослідження; тоді як у групі, що одержувала мебеверин, поліпшення на 3-й день і наприкінці дослідження спостерігалось в меншій кількості пацієнтів. Аналогічні показники зменшення болю фіксувалися в рандомізованому контрольованому дослідженні з порівняння дротаверину та плацебо при СПК, у якому в 70% пацієнтів спостерігалось поліпшення порівняно з групою, що приймала плацебо (30%) протягом 4 тижнів дослідження [14].

Щодо попереднього метааналізу, прийом мебеверину зменшив показники болю у 46% наших пацієнтів, що є порівняним із результатами метааналізу, в якому при прийомі мебеверину та плацебо спостерігалось аналогічне (30%) зменшення болю [10].

Крім усього зазначеного вище, прийом дротаверину призвів до значного поліпшення інших абдомінальних симптомів, включно зі зменшенням частоти виникнення болю, натужування, покращення оцінки за Бристольською шкалою форми випорожнень та ПСВК, у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували мебеверин. У більшості попередніх досліджень дії мебеверину не повідомлялося про його вплив на ці «додаткові» симптоми СПК [10]. Аналогічний ефект спостерігався в рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому лікування

дротаверином призвело до значного поліпшення частоти дефекації порівняно із плацебо [14].

Підвищені фазичні скорочення товстої кишки вважаються важливою причиною болю при СПК. Зменшення симптомів СПК у пацієнтів, які отримували дротаверин, може бути пов'язане з розслабленням гладкої мускулатури кишечника, викликаним пригніченням ФДЕ та комплексу Ca_2 -кальмодуліну, що може зменшувати функціональну обструкцію [11].

Щоб повністю з'ясувати механізм, який лежить в основі сприятливого впливу дротаверину на «додаткові» симптоми, тобто натужування, зміну форми випорожнень за Бристольською шкалою та ПСВК, необхідні подальші дослідження.

При визначенні загальної оцінки пацієнтами симптомів у групі прийому дротаверину спостерігалось значне покращення оцінки на 28-й день у порівнянні з нульовим днем. Більш значне поліпшення спостерігалось в групі прийому дротаверину порівняно з групою прийому мебеверину ($p < 0,05$).

Раніше опубліковані дані метааналізу ефективності та безпеки мебеверину в порівнянні з плацебо не підтвердили суттєвої переваги при загальній оцінці симптомів у групі прийому мебеверину порівняно з групою прийому плацебо. Однак такий ефект загального поліпшення симптомів СПК не є статистично значущим [10]. У цьому дослідженні у пацієнтів, які отримували дротаверин, спостерігалися значно кращі показники якості життя порівняно із пацієнтами, які отримували мебеверин. Покращення якості життя в групі прийому дротаверину могло бути пов'язане зі зменшенням інтенсивності болю та частоти його виникнення, натужування та досягнення ПСВК. Можливо, це пов'язане із сильнішою спазмолітичною дією дротаверину.

Як дротаверин, так і мебеверин є безпечними та добре переносяться пацієнтами із СПК. Антихолінергічні побічні ефекти в жодній групі не спостерігалися. Побічні ефекти були порівнянними, жоден із них не призвів до припинення лікування або участі в дослідженні.

Схожі результати спостерігалися в недавньому дослідженні [14], а також у метааналізі безпеки та ефективності мебеверину [10].

У нещодавно опублікованій монографії Американського коледжу гастроентерології щодо лікування СПК також було запропоновано використовувати спазмолітики (отилоній, пінаверій, гіосцин, цинетропій, дротаверин і дициклмін) для загального поліпшення симптомів у пацієнтів із СПК. Мебеверин не мав статистично значущого впливу на симптоми СПК, хоча кількість досліджених пацієнтів була невеликою [17].

Обмеженням нашого дослідження було те, що воно не проводилося в декількох центрах по всій країні, а безпека й ефективність оцінювалися в усіх підтипах груп СПК сукупно, аналіз підгруп не проводився.

Висновки

Дротаверин значно перевершував мебеверин за ефективністю у полегшенні інтенсивності (починаючи з 3-го дня) та частоти виникнення болю, а також симптомів СПК, пов'язаних із дефекацією, з переважанням СПК-3 у пацієнтів із болем середнього та тяжкого ступеня. У пацієнтів, які отримували дротаверин, було досягнуто значне поліпшення загальної оцінки симптомів і якості життя (PAC-QOL) у порівнянні з мебеверином.

Література

- Chey W.D., Lembo A.J., Lavins B.J., Shiff S.J., Kurtz C.B., Currie M.G. et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107: 1702-12.
- Rey E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome: Novel views on the epidemiology and potential risk factors. *Dig Liver Dis*, 2009; 41: 772-80.
- Gwee K.A., Wee S., Wong M.L., Png D.J. The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an Asian urban community. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 1816-22.
- Drossman D., Corazziari E., Talley N.J., Thompson W.G., Whitehead W.E. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus. McLean, VA: Degnon Associates; 2000.
- Williams R.E., Black C.L., Kim H.Y., Andrews E.B., Mangel A.W., Buda J.J. et al. Determinants of health-care-seeking behaviour among subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23: 1667-75.
- Ghoshal U.C., Abraham P., Bhatt C., Choudhuri G., Bhatia S.J., Shenoy K.T. et al. Epidemiological and clinical profile of irritable bowel syndrome in India: Report of the Indian society of gastroenterology task force. *Indian J Gastroenterol*, 2008; 27: 22-8.
- Mangel A.W., Northcutt A.R. The safety and efficacy of alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999; 13: 77-82.
- Annahazi A., Roka R., Rosztoczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014; 20: 6031-43.
- Connell A.M. Physiological and clinical assessment of the effect of the musclicotropic agent mebeverine on the human colon. *Br Med J*, 1965; 2: 848-51.
- Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 547-53.
- Blasko G. Pharmacology: A mechanism of action and clinical significance of a convenient antispasmodic agent: Drotaverine. *J Am Med Assoc India*, 1998; 1: 63-9.
- Pap A., Hamvas J., Filiczky I., Burai M., Szikszay E. Beneficial effect of drotaverine in irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*, 1998; 114: A818.
- Misra S.C., Pande R.M. Efficacy of drotaverine in irritable bowel syndrome: A double blind randomized, placebo controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 2544.
- Rai R.R., Dwivedi M., Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol*, 2014; 20: 378-82.
- Martinez A.P., de Azevedo G.R. The Bristol Stool Form Scale: Its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 2012; 20: 583-9.
- Marquis P., De La Loge C., Dubois D., McDermott A., Chassany O. Development and validation of the patient assessment of constipation quality of life questionnaire. *Scand J Gastroenterol*, 2005; 40: 540-51.
- Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E., Saito Y.A. et al. American College of gastroenterology monograph on management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2018; 113: 1-18.

Ramesh R. Rai, Sandeep Nijhawan. Comparative evaluation of efficacy and safety of drotaverine versus mebeverine in irritable bowel syndrome: A randomized double-blind controlled study. *Saudi J Gastroenterol*, 2021 Feb 24. doi: 10.4103/sjg.SJG_266_20.

Підготовлено за сприяння компанії «Санофі».



Новини 28-го Європейського конгресу з ожиріння 2021 року

Ожиріння – надзвичайно серйозна медична та соціальна проблема, успіхи в боротьбі з якою наразі не вражають. Якими ж є новини щодо цього актуального питання? Пропонуємо до уваги наших читачів огляд найцікавіших повідомлень із 28-го Європейського конгресу з ожиріння (28th European Congress on Obesity), що відбувся онлайн 10-13 травня.

❖ Вищий індекс маси тіла підвищує ризик інфекції SARS-CoV-2

Майже від самого початку пандемії стало відомо, що ожиріння – незалежний предиктор тяжкого перебігу COVID-19. Однак виявляється, що й ризик інфікування SARS-CoV-2 в осіб із надмірною масою тіла є підвищеним. Про це свідчать результати дослідження ізраїльських учених (Н. Millohi-Raz et al.), які вивчали взаємозв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) і позитивним результатом лабораторного тесту на SARS-CoV-2.

Команда дослідників проаналізувала медичні картки пацієнтів, які проходили тестування на SARS-CoV-2 протягом 9 місяців (із 16 березня по 31 грудня 2020 р.). У клініці, на базі якої проводили дослідження, на SARS-CoV-2 тестували всіх без винятку госпіталізованих хворих незалежно від наявності симптомів або причини надходження до лікарні. Всього протягом періоду випробування було протестовано 26030 пацієнтів і зафіксовано 1178 позитивних тестів на SARS-CoV-2.

При проведенні аналізу автори враховували ІМТ, вік, стать і наявність супутніх захворювань, включаючи хронічну серцеву недостатність, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, інсульт і хронічну хворобу нирок. Під час дослідження не розглядали смертність або інші наслідки COVID-19, а лише позитивний результат лабораторного тестування.

Встановлено, що ймовірність позитивного тесту на SARS-CoV-2 була значно вищою в пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням порівняно з хворими з нормальним ІМТ: при ІМТ 25,0-29,9 кг/м² – на 22%; при ІМТ 30,0-34,9 кг/м² – на 27%; при ІМТ 35,0-39,9 кг/м² – на 38%; при ІМТ ≥40,0 кг/м² – на 86%. Взаємозв'язок між ІМТ та ймовірністю позитивного тесту пацієнта на SARS-CoV-2 залишався достовірним після поправки на вік, стать і супутні захворювання. Автори розрахували, що кожне підвищення ІМТ на 1 кг/м² асоціювалося зі збільшенням ризику позитивного тесту на SARS-CoV-2 приблизно на 2%.

Чи є пояснення для такої знахідки? Так. Учені наголошують, що ожиріння негативно впливає на вроджений та адаптивний імунітет, підвищуючи ризик розвитку інфекційних захворювань.

❖ Окружність талії є важливішою за ІМТ при прогнозуванні тяжкості COVID-19

А.Е. Malavazos та співавт. встановили, що абдомінальне ожиріння є значно гіршим прогностичним фактором при COVID-19, ніж загальне ожиріння, визначене за допомогою ІМТ.

У цьому ретроспективному когортному дослідженні було проаналізовано зв'язок окружності талії та ІМТ із показником тяжкості ураження легень за даними рентгенографії у 215 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Хворі з абдомінальним ожирінням мали значно гірші показники ураження легень (медіана – 9 балів) порівняно з пацієнтами без абдомінального ожиріння (медіана – 6 балів). Високий показник ураження легень (>8 балів) мали 59% осіб з абдомінальним ожирінням і 35% хворих без нього. Різниця між групами була достовірною, тоді як при розподілі хворих на підгрупи (залежно від ІМТ) статистично значимої різниці виявлено не було.

Як підкреслюють дослідники, для оцінки прогнозу в пацієнтів із COVID-19 важливішим є вимірювання окружності талії, а не зважування й розрахунок ІМТ.

❖ У фокусі – дитяче ожиріння

Значну увагу на конгресі було присвячено проблемі дитячого ожиріння. Зокрема, свій звіт за 2015-2017 рр. представила Європейська ініціатива Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із нагляду за дитячим

ожирінням (WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative).

Дослідження охопило 36 країн Європейського регіону ВООЗ і 250 тис. дітей віком 6-9 років. Загалом поширеність надмірної маси тіла (включаючи ожиріння) становила 29% серед хлопчиків і 27% серед дівчат (безпосередньо ожиріння – 13 і 9% відповідно). Найвищі показники розповсюдженості надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей спостерігалися в середземноморських країнах, як-от Кіпр, Греція, Італія й Іспанія, де >40% дітей мають надмірну масу тіла. На щастя, останнім часом ці країни запроваджують активну політику щодо контролю дитячого ожиріння (введення додаткових податків на підсолоджені напої, обмеження збуту певних продуктів харчування, заохочування до занять фізичною культурою), тому порівняно з минулими роками ситуація стабілізувалася або навіть покращилася. Найнижча частота надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей спостерігалася в країнах Центральної Азії, як-от Киргизстан, Таджикистан і Туркменістан.

Що стосується дієтичних звичок, то в середньому майже 80% дітей щодня снідають, близько 45% щодня вживають фрукти та 25% – овочі. Часте вживання солодких закусок (27% дітей) було поширенішим, ніж споживання солоних (14%). Зазначені показники дуже відрізнялися в різних країнах.

Що стосується фізичної активності, то в середньому кожна друга дитина ходила пішки чи користувалася активним транспортом (велосипед), прямуючи до школи та додому. Більшість дітей проводили щонайменше 1 год/день за грою на вулиці (від 62 до 98% у різних країнах). Діти освіченіших батьків частіше займаються спортом або танцями, а в менш освічених сім'ях частіше йдуть пішки до школи та додому.

Зауважимо, що надані дані охоплюють період 2015-2017 рр. На жаль, пандемія COVID-19 може суттєво погіршити ситуацію, тому, як наголошує регіональний директор ВООЗ у Європі Н.Н.Р. Kluge, стратегії запобігання ожирінню серед дітей мають залишатися пріоритетом під час пандемії.

❖ Ожиріння збільшує ризик розвитку 10 найпоширеніших видів раку незалежно від критеріїв його визначення

С. Celis-Morales та співавт. проаналізували зв'язок між ожирінням, що визначали за допомогою різних критеріїв, і ризиком розвитку 10 найпоширеніших видів раку.

Дослідники використовували дані проспективного когортного дослідження Великої Британії Biobank. До аналізу було залучено 437 393 дорослих (54% жінок, середній вік – 56 років), які на момент внесення до бази даних не хворіли на рак. Наявність ожиріння визначали за 6 маркерами: ІМТ, відсоток жиру в тілі, окружність талії та стегон, співвідношення окружності талії та стегон, а також окружності талії та зросту. Після спостереження в середньому протягом 9 років було зареєстровано 47 882 випадки раку й 11 265 смертей від раку. Результати були скориговані за віком, статтю, етнічною приналежністю, фізичною активністю, освітою, курінням, уживанням алкоголю, споживанням фруктів та овочів, червоного й переробленого м'яса, жирної риби.

Автори визначили, що всі 6 маркерів ожиріння приблизно однаково асоціюються з вищим ризиком розвитку 10 найпоширеніших видів раку. Наприклад, кожне збільшення ІМТ на 4,2 кг/м² у чоловіків і 5,1 кг/м² у жінок було пов'язане з підвищенням ризику раку шлунка на 35%, жовчного міхура – на 33%, печінки – на 27%, нирок – на 26%, підшлункової залози – на 12%, сечового міхура – на 9%, товстої кишки – на 10%, ендометрію – на 73%, шийки матки – на 68%, молочної залози в постменопаузі – на 8%. Майже для всіх видів раку (за винятком раку

молочної залози в постменопаузі) спостерігалася лінійна асоціація: що серйозніше ожиріння, то вищий ризик розвитку цих видів раку та смерті від них.

Якщо припустити, що встановлений зв'язок має причинно-наслідковий характер, то надмірна маса тіла чи ожиріння відповідальні приблизно за 40% випадків раку ендометрію й шийки матки та 29% раку жовчного міхура. Проте це було спостережене дослідження, котре не може встановити причинно-наслідкового зв'язку, адже не можна виключити можливість того, що інші невраховані фактори не вплинули на результати.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що ожиріння однозначно асоціюється зі збільшенням ризику раку, при цьому немає значення, в який спосіб оцінювати його наявність.

❖ Вищий ІМТ у дитинстві може допомогти захистити жінок від раку молочної залози в подальшому житті як до, так і після менопаузи

Такі неочікувані дані отримано в датському дослідженні, до якого було залучено >173 тис. жінок, народжених між 1930 і 1996 роками.

Виявилось, що жінки з вищим ІМТ у дитинстві менш схильні до розвитку раку молочної залози в подальшому житті порівняно з однолітками з нижчим ІМТ. Однак це стосується лише ІМТ у дитинстві. Жінки, які набирають масу тіла після менопаузи, мають підвищений ризик раку молочної залози в постменопаузі.

Автори наголошують, що для розкриття механізмів, які лежать в основі виявленої асоціації, необхідні подальші дослідження. Сьогодні не можна робити висновків про причинно-наслідковий зв'язок. Зокрема, в цьому випробуванні використовували ІМТ як маркер ожиріння, але діти з однаковим ІМТ можуть мати різні вміст і розподіл жиру. У жодному разі не слід розглядати збільшення маси тіла як спосіб профілактики раку молочної залози, адже існує багато ризиків для здоров'я, пов'язаних із надмірною масою тіла чи ожирінням. Як вважає провідний автор дослідження D. Pedersen, оптимальним рішенням для жінок є підтримка здорової маси тіла протягом усього життя.

❖ Семаглутид пригнічує апетит і споживання калорій

Наразі переважна кількість досліджень присвячена вивченню впливу ожиріння на ті чи інші показники здоров'я. Значно менше проводять випробувань щодо медикаментозної корекції маси тіла, але вони існують (їхні результати обнадійливі). Переважно йдеться про агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), які сьогодні є визнаним флагманом у лікуванні ожиріння.

Програма досліджень STEP раніше продемонструвала ефективність і безпеку одного з арГПП-1 (семаглутиду) в лікуванні ожиріння. Зазвичай у випробуваннях щодо вивчення ефективності медикаментозних методів корекції маси тіла пацієнтам рекомендується дієта й надається відповідна організаційна та психологічна підтримка. Нове дослідження, представлене на цьогорічному конгресі, мало на меті оцінити ефективність семаглутиду без дієтичних обмежень.

Дорослі віком 18-65 років з ІМТ 30-45 кг/м² без цукрового діабету 2 типу (n=72) були рандомізовані в групи лікування семаглутидом 2,4 мг або плацебо 1 р/тиж. Дозу препарату збільшували поступово для поліпшення шлунково-кишкової переносимості семаглутиду.

Виявилось, що на 20-му тижні спостереження в осіб з ожирінням семаглутид 2,4 мг істотно пригнічував апетит, знижував потяг до їжі та зменшував кількість спожитих калорій (на 35%) порівняно з плацебо; цікаво, що він не сповільнював спорожнення шлунка.

Як наголошують автори дослідження, контроль апетиту та зниження потягу до їжі є надзвичайно важливими для керування масою тіла в людей, які страждають на ожиріння. Такі ефекти особливо корисні пацієнтам, що мають труднощі з дотриманням дієти.

Підготувала **Наталія Александрук**



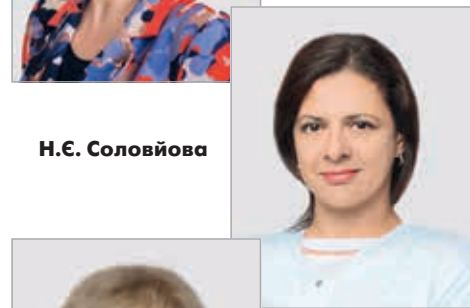
М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Н.Є. Соловйова, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара;
Г.С. Короленко, Дніпровський державний медичний університет

Рак стравоходу: сучасний погляд на проблему

4 лютого позначений як Всесвітній день боротьби проти раку. У зв'язку з цим представник Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Андре Ільбаві в цифрах охарактеризував стан цієї актуальної проблеми людства. Так, за прогнозом, на рак рано чи пізно захворіває кожен 5-й житель світу. Від онкопатології помирає кожен 8-й чоловік і кожна 11-та жінка. 70% випадків смерті від злоякісних новоутворень припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Рак став другою провідною причиною смерті в світі. (Перше місце, за даними ВООЗ, посідають серцево-судинні захворювання.) Відзначено, що, по суті, рак – це вже проблема кожної сім'ї. На сьогодні спостерігається погіршення онкологічної ситуації на тлі пандемії COVID-19, що зумовлено спрямуванням усіх ресурсів системи охорони здоров'я на боротьбу з вірусною інфекцією. При цьому у хворих на рак підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 та смерті від нього [1].



М.Б. Щербиніна



Н.Є. Соловйова



Г.С. Короленко

Серед різних онкологічних захворювань дещо відокремлено перебуває рак стравоходу. З одного боку, ця патологія не посідає перші місця у структурі захворюваності та смертності (це відповідно сьоме та шосте місця серед усіх неопластичних процесів). З іншого – це один з агресивних видів раку, що призводить до смерті, зазвичай, протягом одного року після виявлення. За статистикою, виживаність пацієнтів зі злоякісним ураженням стравоходу протягом п'яти років становить менше 25% [2]. Це зумовлено майже завжди запізнілою діагностикою, оскільки на ранніх стадіях рак стравоходу, як правило, має безсимптомний перебіг чи неспецифічні симптоми диспепсії.

Виділяють два основних гістологічних підтипи раку цієї локалізації: плоскоклітинний рак стравоходу (ПКРС) та аденокарцинома стравоходу (АКС). Слід зазначити, що у пацієнтів з будь-яким із цих гістологічних підтипів має місце поганий прогноз. Так, за даними одного з останніх досліджень, проведених у США, у 23 804 (42%) пацієнтів АКС була діагностована як слабо диференційована 3 ступеня, а у 13 919 пацієнтів ПКРС був ідентифікований як помірно диференційований 2 ступеня (39,5%). Найпоширенішою стадією була IV для АКС (36,9%) і ПКРС (26,8%) [3].

Клінічні особливості перебігу раку стравоходу пов'язані з анатомічною здатністю органа до розтягування. Тому пацієнт починає відчувати дисфагію лише коли діаметр просвіту стравоходу скорочується менше 14 мм. Спочатку утруднюється ковтання густої їжі, потім – напіврідкої, а врешті-решт – рідини та слини.

Іноді може виникати біль у грудній клітці з іррадіацією в спину. Таке неухильне прогресування дисфагії вказує на прогресування злоякісного новоутворення. Через те пацієнти звертаються до лікаря лише за значного поширення пухлини. Вважають, що в середньому тривалість анамнезу хвороби (від перших проявів до звернення за медичною допомогою) становить від 2 до 4 міс.

Надалі в клінічній картині майже завжди спостерігають схуднення пацієнта, навіть при збереженні хорошого апетиту. Стискання поворотного гортанного нерва може призводити до парезу голосових зв'язок і захриплості голосу, а також гикавки чи паралічу діафрагми. Плевральний випіт злоякісної природи і метастази в легенях викликають задишку.

Зміни тканини пухлинного вузла, що виступає у просвіт стравоходу, можуть супроводжуватися ковтанням з болем (одинофагією), блюванням з домішкою крові, а також меленою, розвитком залізодефіцитної анемії, аспірацією, кашлем. Формування фістул між стравоходом і трахеобронхіальним деревом спричиняє розвиток пневмонії, абсцесу легені. Можуть проявлятися ознаки стиснення верхньої порожнистої вени, асцит пухлинного генезу, біль у кістках. Для раку стравоходу характерне лімфогенне поширення через внутрішні югулярні, шийні, надключичні, медіастинальні, черевні лімфатичні вузли. Метастазування, як правило, відбувається в легені, печінку, іноді – в більш віддалені ділянки, зокрема, в кістки, серце, головний мозок, надиркові залози, нирки, очеревину [4].

Фахівці підкреслюють, що рання діагностика відіграє ключову роль у лікуванні раку стравоходу. Через відсутність якісної діагностики та лікування захворювання на ранніх стадіях у країнах із низьким і середнім рівнем доходу смертність від раку значно вища, ніж в економічно розвинутих країнах.

Підвищити ефективність виявлення захворювання дозволяє впровадження в практику сучасних ендоскопічних технологій, таких як NBI-ендоскопія (narrow band imaging – зображення у вузькому спектрі світла) [5] або конфокальна лазерна ендомікроскопія [6]. З метою неінвазивної діагностики ранньої стадії раку стравоходу вивчають біомаркери крові [7]. Водночас основним методом діагностики пухлини залишається морфологічний.

2000 р. була опублікована стаття про класифікацію шлунково-кишкових епітеліальних новоутворень за висновками семінару, проведеного в 1998 р. у Відні (Австрія) [8]. Існують певні відмінності у поглядах західноєвропейських і японських патоморфологів на гістологічні

критерії ранньої стадії раку. Різні підходи призводять до відмінностей у виявленні новоутворень і веденні пацієнтів. Однією з тем в цьому обговоренні був ПКРС. На наступних семінарах польські, німецькі та японські патоморфологи оцінювали точність діагнозу ПКРС і з'ясували значимість відмінностей з наслідками для клінічної практики [9]. Висловлено думку, що «західний» підхід може призводити до дефектів ранньої діагностики з невинуватим відстроченням початку лікування пацієнтів з ПКРС. Водночас використання японських критеріїв у країнах Європи, де поширеність раку стравоходу нижча, ніж у Японії, європейські фахівці розцінюють як шлях до гіпердіагностики і необгрунтованого початку лікування.

З моменту обговорення гістологічних критеріїв ранньої стадії ПКРС минуло понад 20 років, але хвороба не здається. Тому важливо зрозуміти, чи пов'язано це з інертністю західноєвропейських фахівців щодо прийняття більш жорстких установок морфологічної діагностики раку стравоходу. Розуміння реальних



Рис. 1. Динаміка захворюваності та смертності від раку стравоходу в Україні

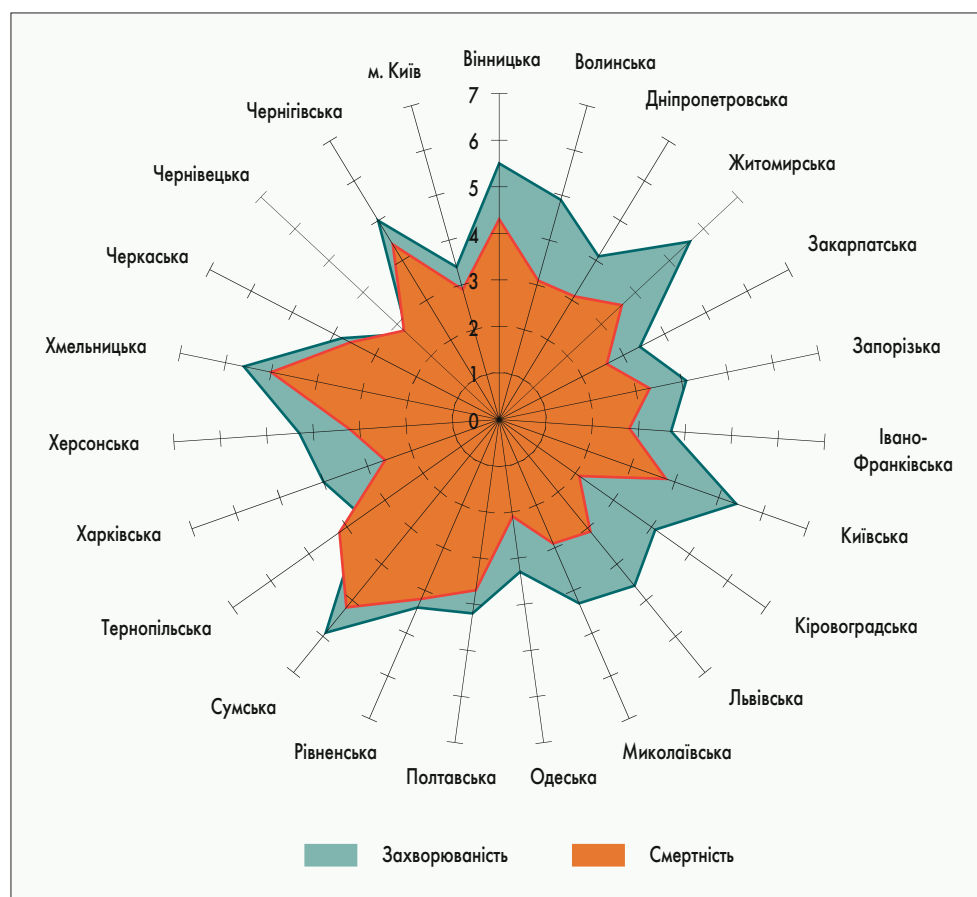


Рис. 2. Захворюваність на рак стравоходу та смертність від нього у різних регіонах України у 2019 р.

поглядів в аспекті морфологічних норм має принципове значення для діагностики цього захворювання.

Відома низка досліджень, результати яких свідчать про те, що можна досягти 80% виживаності пацієнтів, якщо виявляти рак стравоходу на ранній стадії [10]. Водночас звичний посил до значення часу встановлення діагнозу має неоднозначне трактування. Стійкий зв'язок між коротшим часом до верифікації діагнозу й успішним результатом лікування при таких злоякісних новоутвореннях ще не доведений. Так, у ретроспективному когортному дослідженні за участю 3613 пацієнтів із симптомами раку стравоходу з'ясовано, що при довшому часі до встановлення діагнозу не був пов'язаний із можливістю радикального видалення пухлини (відношення шансів 0,997; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,994–1,001) та п'ятирічною загальною виживаністю (відношення ризиків – ВР – 0,999; 95% ДІ 0,997–1,001) або п'ятирічною виживаністю без ознак захворювання (ВР 0,999; 95% ДІ 0,998–1,001) [11]. Можливо, це пов'язано із дисфагією, на тлі якої протягом кількох місяців розвивається кахексія, і хворі зазвичай помирають від аліментарного виснаження. Іншою причиною смерті від раку стравоходу є широке та раннє метастазування: у середостіння, навколостравохідний простір, у верхній відділ малого чепця [4].

Чоловіки хворіють на рак стравоходу частіше, ніж жінки, у співвідношенні 5–10:1 (8,6:1 в Україні); пік захворюваності припадає на 50–60 років, хворі віком понад 70 років становлять 40%. Епідеміологія раку стравоходу означена географічною поширеністю за гістологічними формами. З двох його основних гістологічних типів АКС більш поширена у «західних» країнах, ПКРС частіше спостерігається у «східних» популяціях. Вважають, що за цим можуть стояти різні етіологічні чинники та генетичні детермінанти [12, 13]. Утім загальноновизнано, що незалежно від гістологічного типу раку стравоходу його скринінг неефективний, патологія діагностується, зазвичай, на пізній стадії та належить до найбільш агресивних за перебігом злоякісних новоутворень людини з несприятливим результатом лікування.

За результатами проведеного нами аналізу матеріалів Національного канцер-реєстру України встановлено, що за 2014–2019 рр. загальноукраїнський показник захворюваності на рак стравоходу коливався від мінімального 4,2 до максимального 4,9, у середньому становлячи 4,5 на 100 тис. населення (рис. 1). Захворюваність на рак стравоходу та смертність від нього в різних регіонах України у 2019 р. представлено на рисунку 2. Загалом отримані нами дані збігаються з основними тенденціями, які характеризують особливості перебігу раку стравоходу. Зокрема, захворюваність, смертність, гендерний і віковий розподіл повністю відповідають таким оцінки тягаря раку стравоходу в Європі [14]. Істотний внесок в онкологічну захворюваність зумовлений збільшенням кількості населення України старших вікових груп, ризик захворювання яких у 5–7 разів перевищує такий в осіб молодшого віку.

В основі структурно-морфологічних змін слизової оболонки стравоходу лежить гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), тому в профілактичному напрямі вирішення проблеми раку стравоходу насамперед слід приділяти

увагу медикаментозному лікуванню ГЕРХ і стравоходу Барретта, зокрема, за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП). Оцінка ризиків, що пов'язані з тривалим застосуванням ІПП при цих станах, висвітлена у рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації на підставі думки експертів і відповідних публікацій з PubMed, Embase і Кокранівської бібліотеки (до липня 2016 р.) [15].

Необхідно звернути увагу на такі практичні поради з цих рекомендацій. Пацієнти зі стравоходом Барретта та симптоматичною ГЕРХ тривалий час мають приймати ІПП. Пацієнтам з безсимптомним перебігом стравоходу Барретта слід розглянути можливість тривалого застосування ІПП. Дозу ІПП при довгих курсах треба періодично переглядати, щоб можна було призначити найнижчу ефективну дозу. Пацієнти, що приймають ІПП протягом тривалого часу, не повинні регулярно використовувати пробіотики для запобігання інфекції; підвищувати споживання кальцію, вітаміну В₁₂ або магнію понад рекомендовану добову норму; перевіряти або контролювати мінеральну щільність кісток, рівень креатиніну сироватки, магнію або вітаміну В₁₂, якщо в них немає додаткових показань для цього. Крім того, збільшується кількість досліджень, що підтверджують можливості ІПП як хіміосенсибілізаторів для лікування та профілактики раку різної локалізації [16]. Такі висновки базуються на тому, що всі види раку мають кисле мікросередовище, яке є основною причиною хіміорезистентності, оскільки кисле мікросередовище призводить до протонування лікарських засобів, блокуючи їх за межами ракових клітин. ІПП забезпечують буферизацію мікросередовища. Це підвищує ефективність лікарських препаратів та дозволяє вбивати ракові клітини шляхом підвищення внутрішньоклітинного закислення. Отже, ІПП чекає нове майбутнє.

Необхідно звернути увагу на зміну можливостей лікування пацієнтів із раком стравоходу. Кілька років тому як хірургічну операцію розглядали переважно часткову езофагектомію, яку важко переносять пацієнти. Сучасні ендоскопічні операції дозволяють зберігати стравохід, забезпечуючи оздоровлення його слизової оболонки шляхом локальної резекції. Фіксація клітинних і структурних порушень слизової оболонки стравоходу незалежно від наявності стромальної інвазії вимагає активного втручання з боку лікарів, що значно підвищує шанси пацієнтів на збереження і збільшення тривалості їх життя.

Свого часу було висловлено пропозицію про необхідність проведення консенсусної зустрічі між японськими і західноєвропейськими патоморфологами, а також ендоскопістами для розроблення загального підходу з номенклатури і тактики ведення таких пацієнтів [17]. Накопичено достатній досвід для визначення чітких позицій з низки питань, що стосуються ранньої діагностики раку стравоходу. Такий консенсус необхідний для забезпечення своєчасного лікування та збільшення виживаності хворих на рак стравоходу. Сьогодні зможемо зберегти життя багатьом нашим пацієнтам, якщо налагодимо тісну співпрацю між клініцистами, ендоскопістами та патоморфологами.

Список літератури знаходиться в редакції.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **++380 (44) 364-40-28**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

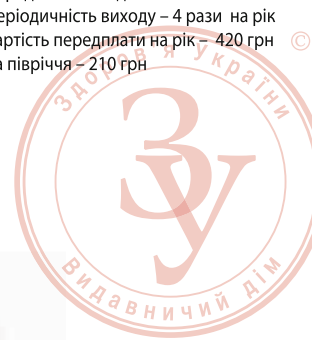
«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

e-mail: **podpiska@health-ua.com**,

www.health-ua.com



A. Chaudhary, J.E. Dominguez-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch

Екзокринна недостатність підшлункової залози як ускладнення після оперативних втручань на органах ШКТ та вплив на неї замісної ферментної терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

У дослідженнях, що описують розвиток ЕНПЗ після панкреатодуоденектомії, повідомляється про її поширеність, що складає 34,7-100% [21, 33-36, 38-44]. Існують суперечливі дані щодо того, чи призводять панкреатогастростомія та панкреатоеюностомія після панкреатодуоденектомії до більш високого ризику ЕНПЗ: повідомляється про широкий діапазон показників поширеності – 62,0-100% при проведенні панкреатогастростомії [38-42] та 44-100% при

виконанні панкреатоеюностомії [39, 40, 43]. Проспективне нерандомізоване дослідження (n=34), в якому порівнювали пацієнтів, котрі перенесли панкреатогастростомію (n=14) або панкреатоеюностомію (n=20), виявило, що в усіх хворих у групі панкреатогастростомії розвинулася тяжка ЕНПЗ, у той час як у групі панкреатоеюностомії тяжка та легка ЕНПЗ виникла у 75 та 20% осіб відповідно (p=0,05) [39]. Навіть незважаючи на те, що це дослідження було

проведено за участю незначної кількості пацієнтів, його результати свідчать, що обидва втручання призводять до розвитку ЕНПЗ і що більш виражене порушення екзокринної функції ПЗ спостерігалось після панкреатогастростомії [39]. Подальші докази, отримані щодо 42 пацієнтів, яким проводили лікування периампулярних уражень за допомогою панкреатодуоденектомії зі збереженням пілоруса, виявили, що ЕНПЗ розвинулася у 63% осіб у групі

панкреатогастростомії порівняно з 44% осіб у групі панкреатоеюностомії [40]. У цих пацієнтів як причина ЕНПЗ має розглядатися інактивація панкреатичних ферментів, опосередкована впливом кислотного фактору.

На підставі вищезазначеного очевидно, що оперативні втручання на ПЗ асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ЕНПЗ, при цьому він є найбільшим при виконанні панкреатодуоденектомії та тотальної панкреатектомії [36].

Операції на шлунку

Патофізіологія

Хоча операція на шлунку не передбачає видалення екзокринної тканини ПЗ, вона призводить до фізіологічних змін, які сприяють розвитку ЕНПЗ (рис. 1). Як і резекція дванадцятипалої кишки, резекція шлунка може призвести до втрати антрофундальних рефлексів, що беруть участь у розслабленні дна шлунка, порушуючи тим самим нервову стимуляцію панкреатичної секреції [1].

Таблиця 1. Оцінена поширеність ЕНПЗ після операції на ПЗ

Тип операції на ПЗ	Дослідження	Тип дослідження	Досліджувана популяція	Тест для діагностики ЕНПЗ	Підтип операції (n)	Поширеність ЕНПЗ у післяопераційному періоді, %
Будь-який тип оперативного втручання на ПЗ	[30]	Проспективне когортне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 6 місяців	29 пацієнтів ¹ , яким проводили лікування з приводу раку ПЗ, фатерова соска або жовчної протоки (52% – чоловіки, 48% – жінки; медіана віку – 62 роки)	Тест на визначення ФЕ-1 (≤200 мкг)	Дистальна панкреатектомія (3 пацієнти) або панкреатодуоденектомія (26 пацієнтів)	89 ²
	[31]	Проспективне дослідження з періодом подальшого спостереження тривалістю 12 місяців	40 пацієнтів, яким проводили лікування з приводу раку ПЗ (55% – чоловіки, 45% – жінки; медіана віку – 65 років)	КАЖ ≤93%; визначення ФЕ-1 (<200 мкг)	Ліва панкреатектомія (3 пацієнти), операція Уінпла (16 пацієнтів) або панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (21 пацієнт)	77% через 6 тижнів; 83% через 12 місяців
	[32]	Систематичний огляд 19 досліджень	301 пацієнт із доброякісними пухлинами та 163 пацієнти зі злоякісними пухлинами, яким була виконана панкреатодуоденектомія	Методи оцінки не використовувалися як критерії включення/виключення	Панкреатодуоденектомія (464 пацієнти)	25,2% – група пацієнтів із доброякісними пухлинами; 49,1% – група пацієнтів зі злоякісними пухлинами
Порівняння процедур панкреатектомії	[21]	Проспективне рандомізоване дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала >5 років	85 пацієнтів, які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту (85% – чоловіки, 15% – жінки; медіана віку – 42 роки)	ЕНПЗ визначалася як наявність стеатореї та/або потреба в пероральному прийомі препаратів панкреатичних ферментів ³	Операція Бегера або операція Фрея (42 пацієнта); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (43 пацієнта)	76 61
	[33]	Проспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 56 місяців	222 пацієнта, які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту (80% – чоловіки, 20% – жінки; медіана віку – 44 роки)	Візуалізація ПЗ (тобто КТ, МРТ, ЕРХП та ендоскопічне УЗД)	Операція Бегера або операція Фрея (92 пацієнти); панкреатодуоденектомія (21 пацієнт); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (109 пацієнтів); загалом 222 пацієнта	75 ⁴ 66 ⁵ 62 ⁶ 65 ⁷
	[34]	Проспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 17 місяців	110 пацієнтів, які отримували лікування з приводу патології ПЗ та жовчних шляхів (55% – чоловіки, 45% – жінки; медіана віку – 68 років)	¹³ C-ЗТГ-ДТ	Дистальна панкреатектомія (30 пацієнтів); панкреатодуоденектомія (80 пацієнтів)	30 64
	[35]	Довгострокові результати рандомізованого дослідження, в якому медіана тривалості подальшого спостереження складала 7 років	47 пацієнтів, які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту	Тест на визначення хімотрипсину в калі	Операція Фрея (24 пацієнта); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (23 пацієнта)	86 96
	[36]	Ретроспективний аналіз проспективно зібраних даних	133 пацієнта, які отримували лікування з приводу захворювання ПЗ (52% – чоловіки, 48% – жінки; середній вік – 61 рік)	Тест на визначення ФЕ-1 та тест на визначення бета-каротину в сироватці крові	Дистальна панкреатектомія (20 пацієнтів); тотальна панкреатектомія (19 пацієнтів); панкреатодуоденектомія (49 пацієнтів); нерезекційні втручання (45 пацієнтів)	80 100 98 82
Панкреатектомія (операція Бегера, операція Фрея, некретомія)	[20]	Довгострокові результати закритого рандомізованого контрольованого дослідження з подальшим спостереженням	45 пацієнтів (через 16 років подальшого спостереження), які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту	Не описано	Операція Бегера (22 пацієнта); операція Фрея (23 пацієнта)	77 83
	[37]	Систематичний огляд 94 досліджень	963 пацієнта, яким була виконана центральна або дистальна панкреатектомія	Методи оцінки не використовувалися як критерії включення/виключення	Дистальна панкреатектомія (480 пацієнтів); центральна панкреатектомія (359 пацієнтів)	19,1 11,9
	[38]	Проспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 16 місяців	52 пацієнта, яким було виконано панкреатогастростомію (60% – чоловіки, 40% – жінки; середній вік – 68 років)	¹³ C-ЗТГ-ДТ	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія	65
	[39]	Проспективне дослідження за участю пацієнтів, у яких пройшло ≥1 року після операції	34 пацієнта, яким було виконано панкреатодуоденектомію зі збереженням пілоруса і які залишалися живими протягом >1 року без доказів рецидиву (56% – чоловіки, 44% – жінки; середній вік – 58 років)	Тест на визначення ФЕ-1	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія (14 пацієнтів); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатоеюностомія (20 пацієнтів)	100% з тяжкою ЕНПЗ; 75% з тяжкою ЕНПЗ; 20% з легкою ЕНПЗ
	[40]	Проспективне дослідження, в якому середня тривалість періоду подальшого спостереження складала 37 та 103 місяці після панкреатогастростомії та панкреатоеюностомії відповідно	42 пацієнти, які отримували лікування з приводу периампулярних уражень (50% – чоловіки, 50% – жінки; медіана віку – 56 та 67 років для панкреатогастростомії та панкреатоеюностомії відповідно)	ЕНПЗ визначалася як наявність стеатореї та/або потреба у призначенні пероральних препаратів панкреатичних ферментів ³	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія (19 пацієнтів); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатоеюностомія (23 пацієнта)	63 44
	[41]	Дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 32 місяці	19 пацієнтів ⁸ , які отримували лікування з приводу доброякісних або злоякісних пухлин ПЗ (37% – чоловіки, 63% – жінки; середній вік – 55 років)	Аналіз на наявність жиру в калі та тест на визначення ФЕ	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія	100
	[42]	Ретроспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 17 місяців	61 пацієнт, яких лікували переважно з приводу карциноми або новоутворення (61% – чоловіки, 39% – жінки; середній вік – 68 років)	¹³ C-ЗТГ-ДТ	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія	62
	[43]	Пережресне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 52 місяці	26 пацієнтів, яким було виконано панкреатоеюностомію (38% – чоловіки, 62% – жінки; середній вік – 61 рік)	Тест на визначення ФЕ-1	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатоеюностомія	100
	[44]	Ретроспективний аналіз, у якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 19,6 місяця	678 пацієнтів, яким було виконано часткову панкреатектомію	Не вказано	Панкреатодуоденектомія та дистальна панкреатектомія	34,7

¹ 27 пацієнтів завершили подальше спостереження.

² 45% перед операцією.

³ Екзокринну функцію не оцінювали за допомогою кількісних тестів.

⁴ У 34% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁵ У 29% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁶ У 34% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁷ У 33% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁸ Тести з оцінки екзокринної функції були виконані у 17 пацієнтів із 19.

Скорочення: ФЕ-1 – фекальна еластаза-1; ЕРХП – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Таблиця 2. Оцінка поширеності ЕНПЗ після операції на шлунку						
Тип операції на шлунку	Дослідження	Тип дослідження	Досліджувана популяція	Тест для діагностування ЕНПЗ	Підтип оперативного втручання (п)	Поширеність ЕНПЗ у післяопераційному періоді, %
Гастректомія	[23]	Проспективне дослідження з 3-місячним періодом подальшого спостереження	15 пацієнтів ¹ , які отримували лікування з приводу раку шлунка (80% – чоловіки, 20% – жінки; медіана віку – 62 роки)	Секретин-церулеїновий тест	Тотальна гастректомія	100
	[24]	Порівняльне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 18 місяців	31 пацієнт, що отримували лікування з приводу раку шлунка, порівняно із 15 здоровими особами контрольної групи (71% – чоловіки, 29% – жінки; середній вік у групах лікування – 64 роки)	¹³ С-ЗТГ-ДТ	Реконструктивна операція зі створенням обхідного анастомозу шлунка за Ру після субтотальної гастректомії (14 пацієнтів). Реконструкція за Більрот І після субтотальної гастректомії (17 пацієнтів)	62,3
¹ Тести з оцінки екзокринної функції були виконані 9 пацієнтам з 15.						

Крім того, зменшення вивільнення холецистокініну та секретину може виникати після операції на шлунку внаслідок виключення дванадцятипалої кишки з абсорбального транзиту поживних речовин, що призводить до зниження постпрандіальної стимуляції панкреатичної секреції [1, 46]. Анатомічні зміни та прискорений або сповільнений транзит поживних речовин через езофагоєюнальний анастомоз (у випадках езофагоєюностомії та тотальної гастректомії) або частину шлунка, що залишилася (у випадках парціальної гастректомії), та/або зниження ендогенної стимуляції продуктами, що перетравлюються, призводять до асинхронії між спорожненням шлунка та білопанкреатичною секрецією (постцидальна асинхронія) [3, 28]. Ця асинхронія призводить до неадекватного перемішування нутрієнтів із панкреатичними ферментами, спричиняючи їх неповне перетравлення та транзит великих і важко перетравлюваних поживних речовин у просвіт порожньої кишки [1]. Розвиток ЕНПЗ внаслідок гастректомії може в подальшому прогресувати шляхом втрати інервації ПЗ через розсічення лімфатичних вузлів у шлунку та стовбурову ваготомію [28]. Подібно до спостережень, зроблених у випадках оперативних втручань на ПЗ, ступінь та ймовірність розвитку ЕНПЗ може визначатися типом і об’ємом резекції та/або реконструкції [2].

Поширеність ЕНПЗ після операцій на шлунку

Хоча наявні лише обмежені клінічні дослідження щодо поширеності ЕНПЗ після операцій на шлунку, було виявлено 2 невеликі дослідження, котрі продемонстрували зв’язок між оперативним втручанням на шлунку та розвитком ЕНПЗ (табл. 2) [23, 24].

Проспективне дослідження за участю 15 пацієнтів, що перенесли тотальну гастректомію з приводу раку шлунка і яким було проведено дослідження екзокринної функції ПЗ, виявило, що протягом 3-х місяців після операції в усіх учасників розвинулася тяжка ЕНПЗ [23]. Порівняльне дослідження за участю 31 пацієнта, яким після субтотальної гастректомії були виконані реконструктивні операції шляхом формування обхідного анастомозу шлунка за Ру (n=14) або анастомозу за Більрот І (n=17), виявило, що перетравлення жирів та функція всмоктування були зниженими після обох втручань порівняно із 15 здоровими особами контрольної групи [24]. Реконструктивна операція шляхом формування обхідного анастомозу шлунка за Ру призвела до більш вираженого погіршення перетравлення та абсорбції жирів згідно з оцінкою відсотка від кумулятивної дози ¹³СО₂ через 7 год (% CD-7 год) порівняно з реконструктивною операцією за Більрот І (8,1 [±3,4] порівняно з 11,1% [±3,4] відповідно (p=0,02), порівняно з 13,9% [±7,2] в осіб контрольної групи) [24]. На підставі вищезазначених даних щодо поширеності ЕНПЗ після операції на шлунку можна зробити висновок, що тип та об’єм оперативного втручання можуть різною мірою сприяти розвитку та поширеності ЕНПЗ.

Вплив ЕНПЗ після операції на органах ШКТ

Якщо лікування ЕНПЗ, яка розвинулася після оперативного втручання на ПЗ, не проводиться або є недостатнім, ця патологія асоціюється зі значущою захворюваністю, пов’язаною з гастроінтестинальною симптоматикою, мальнутрицією та зниженням якості життя пацієнта і може призвести до зменшення довгострокової виживаності [31, 36]. Ретроспективний аналіз проспективно отриманих даних 133 пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ із приводу захворювання цього органу, показав, що розвиток ЕНПЗ асоціювався з істотно зниженою якістю життя пацієнтів [36]. Проспективне дослідження за участю 40 пацієнтів, які перенесли операцію з приводу раку ПЗ, виявило, що хворі на ЕНПЗ мали нижчі показники якості життя, оціненої за опитувальником EORTC QLQ-C30 (слід зазначити, що зниження було статистично значущим лише у випадку безсоння; p=0,001) [31]. Слід зазначити, що зниження якості життя у пацієнтів із ЕНПЗ не було достовірним у цій популяції пацієнтів (за винятком безсоння) [31] – ймовірно, через наслідки прогресуючого раку ПЗ, що в подальшому ще більше погіршувало якість життя, ніж ЕНПЗ.

Після операції наявність ЕНПЗ також може призводити до посилення больового синдрому. Проспективне дослідження за участю 224 пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ з приводу хронічного панкреатиту, виявило сильну асоціацію між наявністю ЕНПЗ та частим виникненням болю (як мінімум 1 раз на тиждень) у період подальшого спостереження [33]. Подальший ретроспективний аналіз даних 147 пацієнтів із хронічним панкреатитом, яким була виконана операція на ПЗ, продемонстрував, що нелікована ЕНПЗ на момент виписки зі стаціонару (p=0,04; Exp В=2,102; 95% ДІ: 1,04-4,26), а також постопераційна залежність від інсуліну (p=0,03; Exp В=2,111; 95% ДІ: 1,09-4,09) виступали достовірними факторами ризику зменшення довгострокової виживаності [15]. Хоча очевидно, що необхідні добре сплановані проспективні дослідження, вищезазначені дані підкреслюють клінічну значущість ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ПЗ – групі хворих, у яких має місце гіподіагностика та недостатнє лікування ЕНПЗ. Лікарі мають більшою мірою усвідомлювати важливість діагностування та адекватного лікування цієї патології, розпочатого якомога раніше після її появи.

Лікування ЕНПЗ за допомогою ЗФТ

ЗФТ вважається стандартним методом лікування ЕНПЗ [4, 7, 47]. Вона включає введення в організм панкреатичної ліпази, амілази та протеази в дозах, які призводять до послаблення симптомів та покращення нутритивного статусу [47]. Сучасні лікарські форми препаратів на основі панкреатичних ферментів, що застосовуються для ЗФТ, включають вкриті кишково-розчинною оболонкою рН-чутливі мінімікросфери, мікросфери або мікротаблетки, котрі попереджують розпад ферментів у шлунку та дозволяють їм вивільнитися у дванадцятипалій

кишці при рН>5,5 [4, 28]. ЗФТ сприяє покращенню нутритивного статусу та збільшенню маси тіла пацієнтів із ЕНПЗ, ефективно коригуючи причину мальабсорбції [4]. Нещодавно проведене масштабне ретроспективне обсерваційне дослідження показало, що ЗФТ була незалежно асоційована з покращенням виживаності після панкреатодуоденектомії, виконаної з приводу раку [48]. У цьому дослідженні вплив ЗФТ на покращення виживаності переважно спостерігався у пацієнтів із розширенням панкреатичної протоки (≥3 мм) [48]. Згідно з цим дослідженням, недостатнє застосування ЗФТ після оперативних втручань на ПЗ асоціюється зі зниженням виживаності та якості життя [15]. Проспективне перехресне дослідження за участю 91 пацієнта, які перенесли операцію на ПЗ та отримували ЗФТ, виявило, що 68% з них все ще страждають від симптомів стеатореї, а 39% втратили масу тіла, що свідчить про недостатнє лікування [49]. Слід зазначити, що медіана дози препаратів для ЗФТ складала 150 000 Од ліпази на добу, а 25% пацієнтів отримували ≤75 000 Од на добу [49]; отже, доза препаратів для ЗФТ, які застосовувалися для лікування цих пацієнтів, була істотно нижчою, ніж вказана у найновіших рекомендаціях з лікування ЕНПЗ після оперативних втручань на органах ШКТ (75 000 Од з основним прийомом їжі та 50 000 Од ыз перекусами) [5].

Усунення мальабсорбції та покращення нутритивного статусу при ЗФТ після операції на органах ШКТ

Хоча існують обмежені дані клінічних досліджень з оцінки застосування ЗФТ у пацієнтів, які перенесли операцію на органах ШКТ, декілька досліджень продемонстрували ефективність ЗФТ у цій популяції пацієнтів (табл. 3) [50-58].

Після 1-річної відкритої розширеної фази 1-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у паралельних групах за участю 51 пацієнта з тяжкою ЕНПЗ внаслідок резекції ПЗ ЗФТ призвела до достовірного покращення коефіцієнта абсорбції жиру (КАЖ; p<0,001), коефіцієнта абсорбції азоту (КАА; p<0,001), збільшення маси тіла (p<0,05) та індексу маси тіла (ІМТ; p<0,05) [55].

У ході проспективного дослідження нутритивний статус та травна функція у 9 пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія зі склерозуванням резидуальної панкреатичної культі, були оцінені через 2 роки після втручання (вихідний стан) та в подальшому після призначення ЗФТ протягом 6 місяців [50]. ЗФТ була асоційована з нормалізацією нутритивного статусу згідно з оцінкою рівнів сироваткового альбуміну, загальної залізо зв’язувальної здатності сироватки крові та загальної кількості лімфоцитів, а також за достовірним збільшенням маси тіла (p<0,05) [50].

У випадках локальної резекційно-поздовжньої панкреатоеюностомії зменшення вираженості мальабсорбції жиру було продемонстровано у невеликому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 11 пацієнтів, яким оперативне втручання було виконано з приводу

хронічного панкреатиту. Всі пацієнти отримували ЗФТ протягом 4 тижнів після операції перед тим, як їх рандомізовано розподіляли для отримання ЗФТ або плацебо протягом подальших 4 тижнів [51]. Додаткові 4 тижні застосування ЗФТ були асоційовані з достовірним покращенням КАЖ порівняно з плацебо (p<0,02) [51]. Хоча нутритивний статус, оцінений за рівнями тіаміну, фолату та вітамінів А, В₁₂, D і Е, не був достовірно порушений у цьому дослідженні, 4 пацієнти, рандомізовані для отримання ЗФТ протягом подальших 4 тижнів, набрали >3,6 кг маси тіла на момент завершення 8-тижневого періоду дослідження [51]. Аналогічним чином, у ході плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження у паралельних групах за участю 54 пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту (n=40) або оперативного втручання на ПЗ (n=14) було виявлено, що лікування за допомогою ЗФТ протягом 7 днів було асоційовано з покращенням КАЖ (p<0,0001) та КАА (p=0,001) порівняно з плацебо [53]. У ході 6-місячної відкритої розширеної фази цього дослідження ЗФТ призвела до достовірних покращень маси тіла (p<0,0001) на додачу до чисельного, проте недостовірного збільшення ІМТ (на 0,9 кг/м²), що вказує на поліпшення нутритивного статусу [54].

Це свідчить про те, що ЗФТ асоціюється зі зменшенням вираженості мальабсорбції жирів та білків, а також із покращенням інших показників нутритивного статусу (рівні сироваткового альбуміну, загальна залізо зв’язувальна здатність сироватки крові та загальна кількість лімфоцитів) і може бути ефективним методом лікування потенційної мальнутриції після оперативних втручань на органах ШКТ.

Контроль симптомів ЕНПЗ за допомогою ЗФТ після операції на ПЗ

Використання ЗФТ у пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на ПЗ, також є ефективним у зменшенні типових гастроінтестинальних симптомів ЕНПЗ. Проведене на базі лікарні 6-місячне дослідження за участю пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія, виявило, що на тлі застосування ЗФТ екскреція жиру з калом зменшилася з 32,8 до 16,7 г на добу [50]. Рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження, яке порівнювало ЗФТ за допомогою капсульованих препаратів у стандартних та високих дозах у 37 пацієнтів, котрі перенесли панкреатектомію, виявило, що ці лікарські форми препаратів для ЗФТ мали аналогічну ефективність за критеріями екскреції жиру з калом, абдомінального болю та глобальних симптомів; однак у 56% пацієнтів екскреція жиру з калом все ще становила >7 г на добу, що свідчить про те, що на тлі застосування середньої загальної дози 155 000 Од ліпази на добу лікування цієї популяції пацієнтів було недостатнім [52]. У 7-денному плацебо-контрольованому дослідженні ЗФТ була асоційована з достовірним зменшенням флатуленції (p=0,006) та покращенням консистенції калу (p=0,03) [53], а також із достовірним зменшенням частоти дефекації (p<0,001) у ході 6-місячної відкритої розширеної фази цього дослідження, спланованої як дослідження у паралельних групах за участю пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту або оперативного втручання на ПЗ (n=48) [54]. Про достовірне зменшення частоти дефекацій (p<0,001) повідомлялося після 1 року проведення ЗФТ у 51 пацієнта з тяжкою ЕНПЗ внаслідок резекції ПЗ [55]. Отже, хоча об’єм доступних сьогодніх даних щодо пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ПЗ, обмежений, ЗФТ, ймовірно, є ефективною для лікування гастроінтестинальних симптомів, які виникають внаслідок ЕНПЗ.

Продовження на стор. 16.

A. Chaudhary, J.E. Dominguez-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch

Екзокринна недостатність підшлункової залози як ускладнення після оперативних втручань на органах ШКТ та вплив на неї замісної ферментної терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

Контроль симптомів ЕНПЗ за допомогою ЗФТ після операції на шлунку

Хоча ЕНПЗ часто виникає через проведеної операції на шлунку, застосування ЗФТ для лікування ЕНПЗ у цій популяції пацієнтів було оцінено лише у незначній кількості досліджень. Плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю 52 пацієнтів із ЕНПЗ, яким було виконано тотальну гастректомію з приводу раку шлунка, не виявило достовірного покращення засвоєння жиру після призначення ЗФТ порівняно з плацебо [56]. Хоча між групами ЗФТ та плацебо не відзначалося достовірних змін маси тіла або гастроінтестинальних симптомів, ЗФТ була асоційована з загальним послабленням симптомів порівняно з плацебо ($p=0,006$) [56]. Крім того, дані невеликого ретроспективного плацебо-контрольованого подвійного сліпого перехресного дослідження за участю 15 пацієнтів, що перенесли з приводу раку шлунка тотальну

гастректомію з накладанням обхідного анастомозу за Ру, виявило, що призначення ЗФТ було асоційовано з достовірним зменшенням екскреції жиру з калом (з 643 до 501 ммоль/72 год; $p<0,05$) у пацієнтів із тяжкою стеатореєю ($n=7$); однак загальна екскреція жиру з калом достовірно не знизилася [57]. Аналогічним чином консистенція калу достовірно покращилася у групі ЗФТ (бальна оцінка — $7,6\pm0,5$) порівняно з плацебо (бальна оцінка — $9,3\pm0,7$; $p<0,05$) [57]. Пілотне дослідження, проведене за участю 22 пацієнтів із ЕНПЗ, яка виникла після езофагектомії, виявило, що 64% з них мали симптоматичне покращення, а в 41% збільшилася маса тіла після лікування методом ЗФТ [58]. Загалом, докази щодо застосування ЗФТ у пацієнтів із ЕНПЗ після операції на шлунку свідчать, що це лікування може бути корисним; однак існує потреба у проведенні добре спланованих масштабних контрольованих досліджень з оцінки

ЗФТ, в яких у цій популяції пацієнтів застосовувалися б сучасні ферментні препарати. Проте перш ніж з'являться нові дані, слід враховувати можливість наявності ЕНПЗ та потребу у проведенні ЗФТ у тих пацієнтів, які перенесли операції на шлунку, з метою контролю як симптоматики, так і нутритивного статусу.

Національні та міжнародні керівництва із застосування ЗФТ після операції на органах ШКТ

Різноманітні керівництва з ведення ЕНПЗ характеризуються консенсусом щодо важливості ЗФТ у лікуванні ЕНПЗ після оперативного втручання на органах ШКТ (табл. 4) [45, 59-61].

Рекомендується проактивний скринінг на наявність ЕНПЗ в усіх пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на ПЗ [61]; призначення ЗФТ має починатися одразу ж після встановлення діагнозу ЕНПЗ або за наявності обґрунтованої клінічної підозри

на неї під час маніфестації гастроінтестинальних симптомів [45, 60]. Своєчасна діагностика та лікування ЕНПЗ обов'язкові для пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на органах ШКТ, оскільки застосування ЗФТ може призводити до покращення якості життя [45, 61], поліпшення загального самопочуття [56] та зниження у післяопераційному періоді смертності, асоційованої з мальнутрицією [60].

Іспанські рекомендації визнають, що діагностика ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ, може бути складною; отже, рекомендується застосовувати ЗФТ у пацієнтів з обґрунтованою підозрою на цей патологічний стан через наявні симптоми, з ретроспективним встановленням діагнозу, підтвердженого послабленням симптомів, покращенням рівнів маркерів нутритивного статусу та/або збільшенням маси тіла після ЗФТ [45]. Румунські рекомендації пропонують рутинне призначення ЗФТ після операції з приводу хронічного панкреатиту, навіть за відсутності клінічних ознак ЕНПЗ [60]. Цей же підхід відображається в італійських рекомендаціях, в яких представлені алгоритми моніторингу та лікування ЕНПЗ після оперативних втручань на ПЗ або шлунку; призначення ЗФТ рекомендується пацієнтам зі зловиясним новоутворенням (за винятком випадків атипової резекції), особливо після панкреатодуоденектомії [59]. У пацієнтів із доброякісним захворюванням оцінку ЕНПЗ рекомендується проводити до панкреатодуоденектомії та після неї,

Таблиця 3. Покращення абсорбції жиру та нормалізація маси тіла, асоційовані з ЗФТ у пацієнтів, які перенесли операцію на органах ШКТ

Тип операції	Дослідження	Досліджувана популяція	Лікування	Наслідок проведення ЗФТ		Ключовий висновок
				Абсорбція або екскреція жиру з калом (± СВ, якщо це може бути застосовано)	Інші наслідки (± СВ, якщо це може бути застосовано)	
Оперативне втручання на ПЗ	[50]	9 пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія та склерозування резидуальної культи панкреатичної протоки за допомогою неопрену	6 місяців; 18 000 Од ліпази на прийом їжі	Екскреція жиру з калом: 16,7 г/добу на тлі ЗФТ порівняно з 32,8 г/добу у вихідному стані	Маса тіла: 58 кг ($\pm 11,1$; $p<0,05$) на тлі ЗФТ порівняно з 52,8 кг ($\pm 9,7$) у вихідному стані	Пацієнти, які отримували ЗФТ протягом 6 місяців, набагато краще відновили масу тіла та досягли нормалізації нутритивного статусу
	[51]	11 пацієнтів, яким було виконано локальну резекційно-поздовжню панкреатоеюностомію з приводу хронічного панкреатиту	4 тижні ЗФТ, після чого ще подальші 4 тижні ЗФТ порівняно з плацебо; панкреатин 32 000-96 000 Од ліпази на добу	КАЖ: 83,3% ($\pm 2,9$; $p<0,02$) на тлі ЗФТ порівняно з 52,7% ($\pm 9,1$) на тлі прийому плацебо	Маса тіла: 4 пацієнти, які отримували ЗФТ, набрали $>3,6$ кг протягом 8-тижневого періоду дослідження	Дані свідчать, що ЗФТ у післяопераційному періоді є ефективною та необхідною у пацієнтів із хронічним панкреатитом після локальної резекційно-поздовжньої панкреатоеюностомії
	[52]	37 пацієнтів, яким була проведена панкреатектомія	4 тижні після 2-тижневого вступного періоду; середня доза – 155 000 Од ліпази на добу	Екскреція жиру з калом: відсутність достовірної різниці між високодозовою ЗФТ та ЗФТ у стандартних дозах; у 56% пацієнтів все ще відзначалася екскреція жиру з калом >7 г/добу		Високодозова ЗФТ може знизити кількість капсул, які необхідно приймати, та підвищити зручність лікування і покращити комплаєнс; однак необхідний подальший прогрес в усуненні стеатореї після резекції ПЗ
	[53]	54 пацієнти з ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту ($n=40$) або оперативного втручання на ПЗ ($n=14$)	7 днів; 72 000 Од ліпази на прийом їжі; 36 000 Од на перекус	КАЖ: 85,6% ($\pm 6,3$; $p<0,0001$) на тлі ЗФТ порівняно з 66,3% ($\pm 20,4$) на тлі прийому плацебо	КАА: 13% ($\pm 45,4$; $p=0,001$) на тлі ЗФТ порівняно з 64% ($\pm 101,5$) при застосуванні плацебо. Інші симптоми: зменшення флатуленції ($p=0,006$) та покращення консистенції калу ($p=0,03$) на тлі ЗФТ порівняно з прийомом плацебо	ЗФТ була ефективною у лікуванні мальабсорбції жирів та білків у пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту або оперативного втручання на ПЗ
	[54]	48 пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту ($n=39$) або оперативного втручання на ПЗ ($n=12$) ¹	6 місяців; середня доза 186 960 $\pm$ 74 640 Од ліпази на добу		Маса тіла збільшилася на 2,7 кг ($\pm 3,4$; $p<0,0001$) на тлі ЗФТ з маси тіла 67,2 кг ($\pm 14,6$) у вихідному стані. Частота дефекації на добу 1,8 ($\pm 0,9$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ порівняно з 2,8 ($\pm 1,3$) у вихідному стані	Лікування методом ЗФТ протягом 6 місяців призвело до достовірної прибавки маси тіла та зменшення частоти дефекації у пацієнтів із ЕНПЗ
	[55]	51 пацієнт із тяжкою ЕНПЗ внаслідок резекції ПЗ	51 тиждень; панкреатин у дозі 75 000 Од ліпази на прийом їжі та 50 000 Од на перекус; 3 основні прийоми їжі та 2 перекуси на день	КАЖ: 78,4% ($\pm 20,7$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ протягом 1 року порівняно з 53,6% ($\pm 20,6$) у вихідному стані	КАА: 74,6% ($\pm 14,0$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ протягом 1 року порівняно з 52,8% ($\pm 24,4$) у вихідному стані. Маса тіла 70,5 кг ($\pm 16,3$; $p<0,05$) на тлі ЗФТ порівняно з 68,2 кг ($\pm 15,8$) у вихідному стані. Частота дефекації на добу 1,5 ($\pm 0,8$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ порівняно з 2,4 ($\pm 1,6$) у вихідному стані	Лікування методом ЗФТ було ефективним у покращенні КАЖ у пацієнтів після операції на ПЗ
Тотальна гастректомія	[56]	52 пацієнти з ЕНПЗ, яким була виконана тотальна гастректомія з приводу раку шлунка	2 тижні; 72 000 Од ліпази на прийом їжі; 36 000 Од із перекусом	Асиміляція жиру: 15,5% (МКД 9,2-24,9) на тлі ЗФТ порівняно з 20,8% (МКД 16,4-30,4) у вихідному стані, порівняно з 18,7% (МКД 11,7-29,1) у групі плацебо, порівняно з 19,4% (МКД 14,3-27,1) у вихідному стані	Загальний стан достовірно покращився на тлі ЗФТ порівняно з плацебо ($p=0,006$)	Високодозова ЗФТ була асоційована з покращенням асиміляції жиру та загального стану після тотальної гастректомії у цих пацієнтів
	[57]	15 пацієнтів, яким була виконана тотальна гастректомія з формуванням обхідного анастомозу шлунка за Ру	7 днів; 120 000 Од ліпази на добу	Екскреція жиру з калом: загальною достовірно не зменшилася, але знизилася з 643 до 501 ммоль/72 год ($p<0,05$) у пацієнтів із тяжкою стеатореєю	Консистенція калу: бальна оцінка 7,6 ($\pm 0,5$; $p<0,05$) ² на тлі ЗФТ порівняно з 9,3 ($\pm 0,7$) ² на тлі прийому плацебо	ЗФТ зменшує тяжку стеаторею та покращує консистенцію калу після тотальної гастректомії
Езофагектомія	[58]	22 пацієнта з ЕНПЗ після езофагектомії	Тривалість не вказана (пілотне дослідження); 25 000 Од ліпази на прийом їжі	–	У 64% пацієнтів відзначалося покращення симптоматики; у 41% пацієнтів збільшилася маса тіла	ЕНПЗ може робити внесок у післяопераційну захворюваність пацієнтів, яким була виконана езофагектомія; ці пацієнти можуть отримати користь від ЗФТ

¹ Це дослідження являло собою продовження дослідження, про яке повідомлялося раніше [53].

² У цій публікації були наведені стандартні похибки замість стандартних відхилень (СВ).

Скорочення: КАА – коефіцієнт абсорбції азоту; МКД – міжквартильний діапазон.

Таблиця 4. Керівництва із застосування ЗФТ у пацієнтів із ЕНПЗ після операції на органах ШКТ					
Керівництво	Дослідження	Метод оцінки	Тип операції на органах ШКТ	Рекомендації щодо дозування	Рівень доказовості для дозування
Іспанська асоціація панкреатології (2016)	[45]	GRADE	Операція на ПЗ	72 000-75 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 36 000-50 000 Од на перекус	2с, слабка рекомендація та низька якість доказів
Італійська асоціація з вивчення ПЗ (2013)	[59]	Не вказано	Операція на шлунку або ПЗ	Не < 40 000-50 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 25 000 Од на перекус	НЗ
Румунська асоціація з вивчення патології ПЗ (2015)	[60]	Оксфордська класифікація	Операція на шлунку або ПЗ	Початкова доза: 40 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 10 000-25 000 Од на перекус	1b, докази з окремих РКД з вузьким ДІ
Австралійський панкреатологічний клуб (2015)	[61]	Оксфордська класифікація ¹	Операція на шлунку або ПЗ	Зазвичай 25 000-40 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 10 000 Од на перекус ²	5, експертна думка ³
¹ З додаванням рівня 3с: критичний огляд літератури. ² Для оперативних втручань на шлунку; для оперативних втручань на ПЗ не було вказано конкретних рекомендацій щодо дозування, хоча зазвичай доза має становити 25 000-50 000 Од ліпази. ³ Без чіткої критичної оцінки, лабораторного дослідження або «перших принципів».					
Скорочення: GRADE – Робоча група з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій; НЗ – не може бути застосовано; ДІ – довірчий інтервал; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.					

а ЗФТ має призначатися при виявленні ЕНПЗ, особливо у випадках, при яких типові резекції виходять за межі правого боку ворітної вени [59]. Не існує єдиної думки щодо необхідності рутинного обстеження на наявність ЕНПЗ у пацієнтів, яким була виконана панкреатектомія, при цьому італійські рекомендації вказують, що це не є обов’язковим для пацієнтів, які перенесли типову або атипичну панкреатектомію (за винятком випадків, коли типові резекції виходять за межі правого боку ворітної вени) [59]. Таким чином, у різних керівництвах з лікування ЕНПЗ консенсус полягає в тому, що застосування ЗФТ слід рутинно розглядати у пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на органах ШКТ (табл. 4) [45, 59-61], особливо після резекцій, що асоціюються з вищим ризиком розвитку ЕНПЗ [59], з метою зниження смертності, пов’язаної з цим станом [60].

Адекватне дозування препаратів для ЗФТ у пацієнтів після операції на органах ШКТ
Рекомендації щодо дозування ЗФТ з метою лікування ЕНПЗ розрізняються [5, 26, 45, 59, 60, 62]. Початкові дози, які пропонуються у рекомендаціях для лікування ЕНПЗ після перенесеної операції на органах ШКТ, становлять від 25 000-75 000 Од ліпази на один основний прийом їжі та 10 000-50 000 Од на один перекус (табл. 4) [45, 59-61]. Дослідження встановили, що при застосуванні стартових доз, що дорівнюють 75 000 Од ліпази з основними прийомами

їжі та 50 000 Од з перекусами, досягалося достовірне збільшення значень КАЖ [53, 55]; однак ці значення КАЖ були все ще нижчими, ніж у здорових осіб, у котрих вони зазвичай становлять >90% [63]. Враховуючи труднощі у нормалізації транзиту в анатомічно порушеному ШКТ, у пацієнтів із ЕНПЗ після операцій на органах ШКТ було запропоновано використовувати стартову дозу ферментного препарату, що дорівнює 75 000 Од ліпази (рис. 2) [5].
Дозу призначеного з метою проведення ЗФТ препарату слід контролювати та послідовно збільшувати до мінімальної ефективної дози, на тлі застосування якої зникають симптоми стеатореї [2, 4, 18, 26, 59, 60]. Однак нутритивні дефіцити можуть все ще зберігатися навіть тоді, коли доза препарату для ЗФТ є достатньо високою для послаблення симптомів ЕНПЗ [64, 65]. Отже, дози препаратів для ЗФТ також мають підбиратися індивідуально для нормалізації рівнів нутритивних маркерів, таких як ретинолзв’язуючий протеїн, альбумін та преальбумін [66]. Раніше рекомендовані максимальні дози становили 75 000-80 000 Од ліпази на прийом їжі [26] або 10 000 Од ліпази на кг маси тіла на добу [60] – це було зумовлено ризиком розвитку фіброзуючої колонопатії, асоційованої із застосуванням дуже високих доз препаратів для ЗФТ у пацієнтів із муковісцидозом [26]. Однак докази асоціації між розвитком фіброзуючої колонопатії та застосуванням високих доз препаратів для ЗФТ

у пацієнтів без муковісцидозу є дуже обмеженими, тому це не повинно перешкоджати підвищенню дози для пацієнтів із симптомами ЕНПЗ або мальнутрицією [2].
Рекомендується призначати ЗФТ під час прийому їжі, а не перед ним – для того, щоб вивільнення ферментів співпадало у часі зі спорожненням шлунка [60]. Ця рекомендація стосовно часу застосування препаратів для ЗФТ базується на даних проспективного рандомізованого відкритого перехресного клінічного дослідження за участю пацієнтів із хронічним панкреатитом, яке продемонструвало краще перетравлення жирів у пацієнтів, що отримували препарати для ЗФТ із їжею (відновлення ¹³CO₂ становило 61,4% ± 21,4) або одразу після прийому їжі (відновлення ¹³CO₂ становило 60,6% ± 21,8) порівняно з пацієнтами, які отримували ЗФТ перед прийомом їжі (відновлення ¹³CO₂ становило 53,9% ± 20,3) [67]. Одночасне призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) з препаратами для ЗФТ рекомендується у тих випадках, коли симптоми не зникають на тлі проведення лише ЗФТ [2, 26, 59, 68]; однак доцільність їх застосування є суперечливою [60] через обмежені докази ефективності у послабленні проявів мальабсорбції [2]: ретроспективний аналіз 34 досліджень (n=1142) свідчить, що немає достовірної різниці у КАЖ у пацієнтів, яким призначалася ЗФТ з ІПП або без них [69]. Крім того, деяким пацієнтам рекомендується призначати ІПП після панкреатодуодектомії з метою зниження ризику утворення виразок при гастроеюностомії [2].

Поточне (безперервне) ведення пацієнта після операції на органах ШКТ
Постійне подальше спостереження за пацієнтами, які отримують ЗФТ, є важливим для забезпечення оптимального контролю симптомів та нутритивного статусу [61, 70, 71]; запропонований алгоритм лікування ЕНПЗ із використанням ЗФТ у пацієнтів, яким було проведено оперативне втручання на органах ШКТ, представлений на рис. 2. Діагностичні тести, що застосовуються для підтвердження наявності ЕНПЗ, такі як ¹³C-3ТГ-ДТ та визначення жиру в калі, можуть бути використані для моніторингу відповіді на ЗФТ [1, 60, 70]. Оцінка нутритивного статусу пацієнтів із ЕНПЗ необхідна для того, щоб гарантувати попередження розвитку мальнутриції [4]; вона може включати оцінку маси тіла та рутинних маркерів нутритивного статусу в крові, таких як жиророзчинні вітаміни, альбумін, преальбумін, ретинолзв’язуючий протеїн, цинк та магній [45, 66, 70, 71]. Крім того, інколи складні нутритивні потреби пацієнтів із ЕНПЗ [4] означають, що може бути корисною регулярна оцінка їх стану досвідченим дієтологом [2, 4, 26, 71]. Якщо у пацієнта продовжує зберігатися дефіцит цих мікронутрієнтів, може бути необхідним додаткове введення жиророзчинних вітамінів [59, 60] та інших мікронутрієнтів, таких як цинк та селен [59].
Рекомендуються менші за об’ємом та більш часті прийоми їжі, оскільки вони зазвичай краще переносяться [18, 26, 60] та можуть сприяти більш ефективному змішуванню хімусу з панкреатичними

ферментами, ніж при 3 великих прийомах їжі на добу [26]. Пацієнтам із ЕНПЗ слід уникати обмеження споживання жирів; рекомендується раціон із нормальним вмістом жирів (30% калорій – з жирів) [60] одночасно з призначенням ЗФТ [2, 18, 26, 59, 60]. Слід зазначити, що італійські рекомендації наголошують на доцільності складання індивідуальної дієти для пацієнтів, які перенесли великі оперативні втручання на органах ШКТ, з метою попередження втрати маси тіла та розвитку анорексії [59].
Згідно з іспанськими рекомендаціями, частота візитів до лікаря у період подальшого спостереження повинна залежати від клінічного та нутритивного статусу пацієнта, а після досягнення оптимального контролю симптоматики та показників нутритивного статусу подальше спостереження, ймовірно, має проводитися у режимі «за вимогою» [45]. І навпаки, огляд думок експертів з Великої Британії дає підстави рекомендувати регулярну оцінку симптомів та адекватності раціону і вказує на те, що при поверненні чи погіршенні симптоматики має бути проведено повторне обстеження [2]. Важливо зазначити, що навчання пацієнта особливостям проведення ЗФТ визнано ключем до забезпечення оптимального застосування цих препаратів у будь-яких обставинах, враховуючи свята, харчування поза домівкою та перебування в умовах спекотної погоди [2]. Таким чином, ефективне лікування ЕНПЗ потребує регулярного моніторингу як симптоматичного, так і нутритивного статусу для індивідуального призначення ЗФТ.

Висновок
Оперативне втручання на органах ШКТ може включати видалення екзокринної тканини ПЗ і/або чинити вплив на пасаж частинки їжі та процеси, які сприяють їх перетравленню панкреатичними ферментами [1, 2]. Ці зміни в анатомії та функціонуванні ШКТ можуть спричинити розвиток ЕНПЗ – частого довгострокового ускладнення, яке виникає після операції на ПЗ або шлунку [1, 2]. ЕНПЗ асоційована з мальнутрицією та подальшою захворюваністю, що може негативно впливати на якість життя пацієнтів та зумовлювати підвищення смертності [31, 36]. Отже, своєчасне діагностування та лікування ЕНПЗ мають життєво важливе значення для покращення довгострокових наслідків у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на органах ШКТ [5]. ЗФТ ефективно зменшує прояви мальабсорбції, покращує нутритивний статус та збільшує ІМТ [50-58], тим самим мінімізуючи ефекти асоційованої з ЕНПЗ мальнутриції на захворюваність та, можливо, й на смертність [5]. У багатьох керівництвах із ЕНПЗ рекомендується здійснювати рутинний скринінг на її наявність у пацієнтів, які перенесли операції на органах ШКТ, особливо втручання, асоційовані з більш високою ймовірністю її розвитку, такі як панкреатодуоденектомія [18, 26, 59, 60, 71]. Лікування ЕНПЗ повинно виходити за межі контролю симптомів, його метою має бути досягнення значущого покращення показників нутритивного статусу, оскільки дефіцит поживних речовин значною мірою сприяє захворюваності та смертності пацієнтів у післяопераційний період [5]. Таким чином, ефективне лікування ЕНПЗ включає адекватне збільшення дози препаратів для ЗФТ до досягнення оптимальної, регулярну оцінку нутритивного статусу пацієнтів, надання їм належних знань щодо оптимального застосування ЗФТ та повторне обстеження у разі повторної появи симптомів.

Список літератури знаходиться в редакції

A. Chaudhary, J.E. Domingue-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. Dig Dis. 2020; 38 (1): 53-68. doi: 10.1159/000501675

Переклала з англ. Ірина Горобець

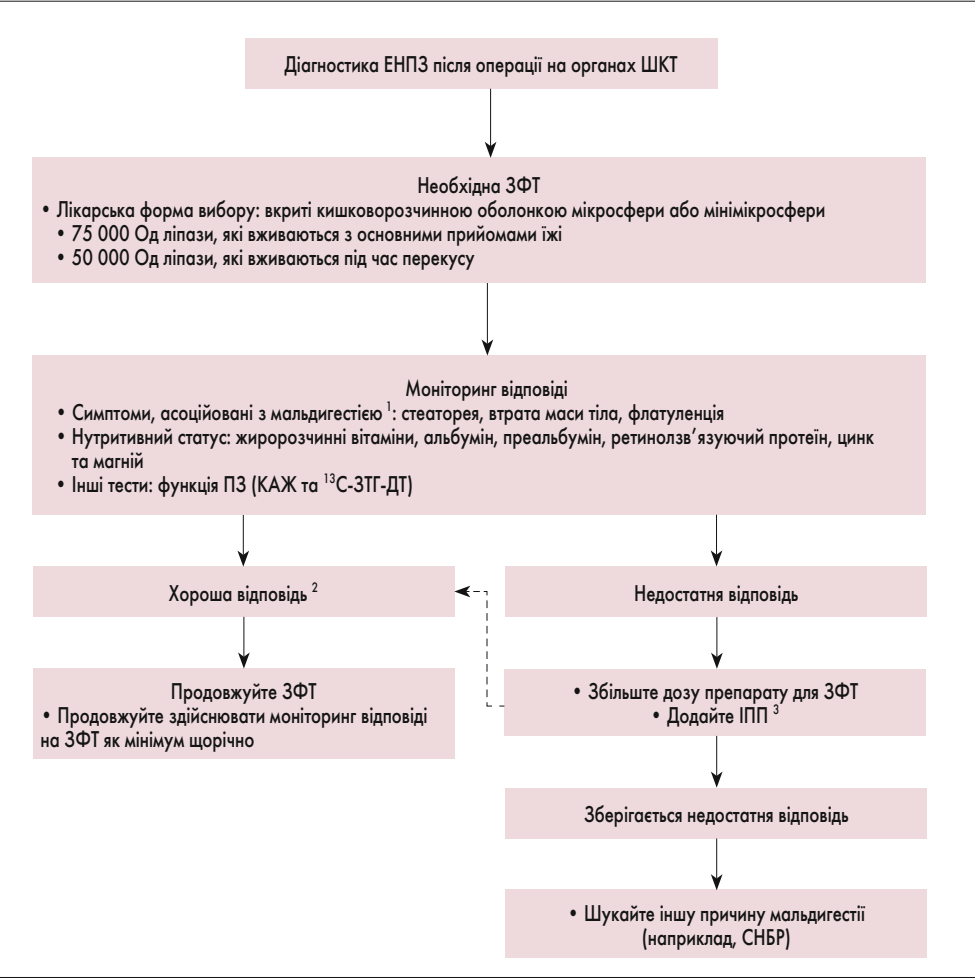


Рис. 2. Запропонований алгоритм лікування ЕНПЗ за допомогою ЗФТ після оперативного втручання на органах ШКТ [5, 61, 70, 71]
¹ У клінічній практиці покращення клінічного стану та нутритивного статусу пацієнта є достатнім критерієм для оцінки відповіді.
² Зменшення симптоматики, покращення нутритивного статусу та якості життя і покращені результати тестів з оцінки функції ПЗ.
³ У випадку недостатнього полегшення симптомів та/або відсутності покращення нутритивного статусу; терапія ІПП не показана після тотальної гастректомії.
Скорочення: СИБР – синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці.

Сучасна колопроктологія через призму місяця боротьби з колоректальним раком

Березень – місяць боротьби з колоректальним раком (КРР), який традиційно відзначають кожного року. У цей період активно проводять просвітницькі заходи для населення з метою зосередження уваги на проблемах, пов'язаних із КРР, провідних факторах ризику розвитку захворювання та на значенні скринінгових програм у ранній діагностиці онкопатології, що визначатиме тактику лікування й прогноз для пацієнтів. У фаховій спільноті організовують науково-практичні конференції, на яких провідні спеціалісти представляють оновлені дані доказової медицини, що стосуються ведення пацієнтів з КРР, діляться власним досвідом лікування таких хворих. З метою підвищення настороженості населення і лікарів різних спеціальностей щодо КРР за ініціативи Української спілки клінічних онкологів та OncoHub 25-26 березня пройшла науково-практична конференція «Колоректальний рак». Провідні українські фахівці представили найновіші досягнення сучасної колопроктології, а також поділилися з учасниками заходу власним досвідом застосування новітніх методик. Перший день конференції був присвячений темі діагностики та медикаментозного лікування КРР, а другий – хірургічній тактиці ведення пацієнтів із цим захворюванням. На завершення заходу відбулася панельна дискусія за участю провідних вітчизняних хірургів-онкологів і спеціаліста з хіміотерапії щодо мультидисциплінарного підходу у лікуванні пацієнтів з метастатичним КРР.



З вітальним словом виступив головний лікар, онкохірург відділення онкоколопроктології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко, який коротко повідомив програму конференції та побажав її учасникам плідної роботи та жвавих дискусій.

Згодом А.П. Безносенко розповів про тонкощі застосування стратегії watch and wait у лікуванні хворих на рак прямої кишки (РПК).

– Актуальність теми вивчення РПК зумовлена тим, що серед 1,4 млн нових випадків КРР у світі 30-40% припадає на РПК, який в Україні у 25% пацієнтів вперше діагностують на IV стадії. Стандартом лікування РПК є комбінована терапія: хіміо- та променева терапія (ПТ) у поєднанні з хірургічним втручанням. Застосування неоад'ювантної променевої терапії (НПТ) великими фракціями (5×5 Гр) у поєднанні з хірургічним лікуванням у наступні 48-72 год не зумовлює регресування пухлини, тоді як дрібнофракційна НПТ у разовій дозі 1,8 Гр (сумарна вогнищева доза 50,4 Гр) сприяє регресуванню злоякісного новоутворення. Післяопераційну ПТ сьогодні не включено у стандартні алгоритми лікування (E. Castaldo, 2009; Y. Nishizawa, 2011; V. Valentini, 2014). Важливо досягти достатнього регресування пухлини після НПТ для подальшої можливості виконання сфінктерозберігаючої операції, що впливатиме на виживаність і якість життя пацієнтів.

Останнім часом науковці багато уваги приділяють стратегії watch and wait, яка була розроблена професором A. Habr-Gama та співавт. (2004). Вони опублікували дані про те, що у 29% пацієнтів, яким була проведена НПТ у сумарній вогнищевій дозі 50,4 Гр із подальшим тотальним мезоректальним висіченням (total mesorectal excision, TME) через 6-8 тижнів, спостерігалось повне патоморфологічне регресування (pathological complete regression, pCR) новоутворення. Крім того, авторка ставила запитання, чи може повна клінічна відповідь (clinical complete response, cCR) пухлини після НПТ бути контрольованою та безпечною для пацієнтів, проте остаточної відповіді на це питання сьогодні немає. J. Garcia-Aguilar та співавт. (2003) також наводять дані про те, що у пацієнтів, яким було призначено пролонгований курс НПТ із подальшою тотальною мезоректомією, не відмічалось жодного випадку смерті у віддалений період спостереження.

Згодом науковці почали аналізувати результати впливу ПТ на pCR та виживаність. За відповіддю на ПТ було виділено три основні групи пацієнтів: 1) хворі з pCR; 2) пацієнти з частковою клінічною відповіддю та наявністю залишкової пухлинної тканини після операції та 3) хворі, в яких не спостерігалась відповідь на терапію. A. Cersek та співавт. (2018) у 25% пацієнтів відмічали cCR після тотальної НПТ. Проте варто оцінювати cCR через 8-12 тижнів після останнього опромінення через те, що раніше повністю не реалізується ефект від ПТ. Для визначення cCR можна використовувати трансректальне ультразвукове дослідження (УЗД), інформативність якого складає 48-72% та залежить від досвіду лікаря, комп'ютерну томографію (КТ), що є неспецифічним методом оцінювання локального статусу та поширення РПК, позитронно-емісійну КТ і ректальну магнітно-резонансну томографію (МРТ), інформативність якої є найвищою та сягає >70%.

У 2015 р. M. Maas та співавт. опублікували дані про те, що для підтвердження cCR слід проводити пальцеве дослідження прямої кишки (ПК), ендоскопічне дослідження з біопсією (навіть з незміненої ділянки слизової оболонки ПК) та МРТ у T2-зваженому (T2 weighted, T2W) та дифузно-зваженому (diffusion-weighted, DW) режимах. Проте абсолютно валідованих методів підтвердження cCR чи pCR з вірогідністю більше ніж 95% немає.

Стратегія watch and wait викликає велику зацікавленість у клініцистів, проте слід пам'ятати, що нині немає чіткого протоколу спостереження за пацієнтами з cCR. Крім того, при веденні таких хворих за цією стратегією більшу увагу приділяють оцінюванню локального статусу, ніж лімфатичним вузлам і дистанційному метастазуванню. При виборі тактики watch and wait варто пам'ятати й про те, що рецидив пухлини після cCR може унеможливити радикальну резекцію пухлини чи збереження анального сфінктера, а це негативно впливатиме на виживаність пацієнтів. Крім того, клінічно окульті пухлинні клітини у цих хворих можуть стати джерелом розвитку метастазів.

Частота метастатичних резидуальних уражень лімфатичних вузлів після досягнення pCR у пацієнтів з РПК становить 2-9%. Таким чином, варто пам'ятати про те, що у пацієнтів, які пройшли НПТ та в яких немає пухлини в ПК, може бути резидуальна пухлина в лімфатичних вузлах, що у кожного п'ятого пацієнта через кожні 5 років призводить до локального рецидиву, який потребує лікування та зменшує загальну виживаність (C.J. Smith et al., 2018). Проведення оперативного втручання можливе тільки у 31% хворих із рецидивами порівняно з групою пацієнтів після НПТ (A. Habr-Gama et al., 2014), тобто після прогресування захворювання залишається група пацієнтів, які будуть отримувати хіміотерапію чи паліативну терапію без можливості застосування радикальних методів.

У 2021 р. Національна онкологічна мережа США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) вперше ввела стратегію watch and wait в стандарти лікування як альтернативу оперативному втручання за умови її впровадження у клініках з достатнім рівнем підготовки мультидисциплінарної команди за участю хірурга, радіолога, спеціаліста з МРТ, ендоскопіста, морфолога, онколога. Слід також обговорити застосування цієї стратегії з пацієнтом та його родичами для зваження всіх ризиків консервативного ведення хворих. Пацієнти повинні отримати повну неоад'ювантну терапію (ПТ та хіміотерапію). Через 8-12 тижнів після останньої дози опромінення оцінюють регресування пухлини за допомогою МРТ, ендоскопії та пальцевого дослідження. Згідно з цією стратегією, пацієнт має чітко дотримуватися протоколу спостереження, при цьому йому не слід пропускати плановий візит для обстеження, оскільки це може призвести до подальшого виявлення локального нерезектабельного рецидиву чи дистанційного метастазування, коли оперативні методи лікування будуть малоефективними.

Таким чином, стратегія watch and wait у майбутньому може бути впроваджена і в Україні, але не зараз, оскільки вона потребує залучення мультидисциплінарної команди спеціалістів, що не завжди можливо в умовах лікувального закладу. Цей метод є альтернативою хірургічному втручання у пацієнтів із високим хірургічним ризиком, метастазами та cCR. Тобто сьогодні пацієнти з cCR можуть відмовитися від хірургічного лікування тільки за умови участі у проспективних дослідженнях з вивчення стратегії watch and wait.



З доповіддю «Сучасні стандарти та методи підвищення якості дослідження у пацієнтів із підозрою на новоутворення товстої кишки» виступив завідувач ендоскопічного відділення Гастроцентру Olmed Сергій Петрович Поліщук.

– Згідно з настановами Європейської асоціації гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE, 2017), виділено перелік ключових індикаторів якості проведення колоноскопії. Повноцінна підготовка пацієнта до скринінгового обстеження впливає на якість колоноскопії та можливість виконання тотальної колоноскопії, а неякісна – подовжує тривалість дослідження на 25%. При цьому кількість виявлених поліпів знижується на 50%, а 96% пацієнтів потребують повторного обстеження наступного року (S.B. Menees et al., 2013).

На якість підготовки пацієнта можуть вплинути такі фактори, як наявність хронічного запору, цукрового діабету, ожиріння, попередні оперативні втручання на органах черевної порожнини, неналежна попередня підготовка до колоноскопії, використання проносних засобів і низька медична обізнаність та мотивація у хворого. У рекомендаціях ESGE (2019) прописано, що за 1 день до дослідження пацієнт має дотримуватися спеціальної дієти. Хворому рекомендують прийом симетикону та процедуру підготовки у два етапи (застосування діагностичного препарату ввечері й уранці перед дослідженням). Колоноскопію слід проводити не раніше ніж за 2 та не пізніше ніж за 5 год після останнього прийому лікарського засобу.

Для обстеження товстої кишки можна використовувати як препарати на основі велико- чи малооб'ємних розчинів поліетиленгліколю (ПЕГ), так і інші не-ПЕГ засоби. Процедура має тривати мінімум 30 хв, а у пацієнта з позитивним результатом тесту на приховану кров – 45 хв. Показник якості проведення колоноскопії включає частоту інтубації купола сліпої кишки, яка повинна сягати ≥95%.

При заповненні протоколу ендоскопічного дослідження потрібно вказувати виробника та модель колоноскопа, показання до ендоскопії, якість підготовки до процедури, рівень інтубації товстої кишки (у разі недосягнення купола сліпої кишки слід вказати причину), час виведення колоноскопа із купола сліпої кишки, локалізацію та розміри новоутворення, опис морфологічної будови (за Паризькою класифікацією), опис ямкового малюнка (за класифікацією S. Kudo), ендоскопічний діагноз кожного новоутворення та дії, застосовані щодо кожного з них, успіх та ускладнення після видалення новоутворень.

Для підвищення якості ендоскопічного дослідження варто постійно аналізувати показник виявлених аденом (adenoma detection rate, ADR) у всіх пацієнтів віком старше 50 років, направлених на колоноскопію. Якщо ADR складає ≥25%, то це означає, що дослідження проводиться якісно, а ризик інтимального раку в цьому випадку мінімальний. На жаль, в Україні тільки окремі спеціалісти використовують цей показник. З метою підвищення рівня ADR слід покращити якість підготовки пацієнта, постійно вдосконалювати свої навички шляхом проходження додаткового навчання, за можливості використовувати додаткові девайси та ендоскоп із високою роздільною здатністю.

Іншим індикатором якості ендоскопічного дослідження є застосування відповідної техніки поліпектомії, враховуючи розміри новоутворення. Якщо величина поліпа до 3 мм, можна застосовувати холодні біопсійні щипці, ≤5 чи 6-9 мм — холодну петльову поліпектомію, 10-19 мм — гарячу петльову поліпектомію у поєднанні з ін'єкцією чи без, а якщо розмір новоутворення >20 мм — ендоскопічну резекцію. При ідентифікації новоутворення невеликих розмірів з інвазивним ростом за ямковим чи судинним малюнком рекомендовано провести тільки біопсію та колоноскопичне татування для полегшення лікарям-хірургам виявлення місця новоутворення під час подальшого оперативного втручання. Кількість зразків біопсійного матеріалу з пухлини має складати не менше 6.

Про якість колоноскопії також свідчить і частота ускладнень — не більше 0,5% в 7-денний термін після процедури. Варто також проводити опитування пацієнтів після процедури та надавати відповідні рекомендації щодо потреби у проведенні наступної колоноскопії.

Спільну доповідь, присвячену МРТ як золотому стандарту доопераційного обстеження пацієнта з новоутвореннями ПК, представили лікар-радіолог відділу променевої діагностики Національного інституту раку (м. Київ) Олександр Володимирович Ганіч та лікар-рентгенолог медичного центру «Омега-Київ» Наталія Володимирівна Дереш.



О.В. Ганіч зробив акцент на стадіюванні та рестадіюванні РПК.

— Згідно з останніми настановами NCCN (2021), для діагностики новоутворень у ділянці ПК слід надавати перевагу МРТ малого таза з внутрішньовенним контрастуванням або без нього. Ендопротектальне УЗД потрібно проводити за наявності протипоказань до МРТ чи виявленні поверхневих новоутворень нижньоампулярного відділу ПК.

Кожен із пунктів стандартизованого протоколу опису МРТ важливий, оскільки є прогностичним фактором перебігу захворювання в цілому. Перший пункт — місце локалізації пухлини — нижній, середній чи верхньоампулярний відділ ПК. Варто зазначити відстань від нижнього краю пухлини до аноректального згину та зовнішнього анального отвору. Слід вказати категорію Т за класифікацією TNM (на МРТ чітко візуалізуються всі шари стінки кишки, мезоректальна жирова клітковина та мезоректальна фасція). При інвазії мезоректальної жирової клітковини на глибину ≥5 мм прогноз гірший, що свідчить про потребу інтенсивнішого лікування у передопераційний період.

У протоколі варто зазначити залучення мезоректальної фасції, яка в нижньоампулярному відділі ПК циркулярно охоплює мезоректальну жирову клітковину, на рівні середньо- та верхньоампулярного відділів ПК — передній і передньобічний контури ПК. Часто радіологи плутають висцеральну очеревину кишки з мезоректальною фасцією, що може призвести до помилок у лікуванні.

Потрібно вказати у протоколі про залучення в процес дублікації очеревини та провести N-стадіювання,

для якого використовують критерії розміру та морфологічні критерії. Проте, згідно з даними J. Brown (2018), при застосуванні тільки критерію розміру гіпердіагностика становить 37%, тоді як при використанні морфологічних критеріїв оцінка є точнішою.

B. Markl та співавт. (2012) наводять дані про те, що збільшення лімфатичних вузлів та їх кількості є позитивним прогностичним фактором, оскільки свідчить про захист організму від поширення процесу. При встановленні інвазії мезоректальних вен пацієнта слід вести як хворого з IV стадією, призначаючи агресивну неоад'ювантну терапію (ПТ + хіміотерапія). Лікарю-радіологу потрібно також чітко диференціювати екстранодальні пухлинні депозити від лімфатичних вузлів мезоректуму, які можуть стати причиною рецидиву захворювання. Варто також вказати й ураження пухлиною сфінктерного апарату (залучення внутрішнього, зовнішнього сфінктерів, леваторів).



Н.В. Дереш зосередила увагу на пункті 12 стандартизованого протоколу опису МРТ — оцінюванні ефекту неоад'ювантної терапії.

— Після первинної МРТ слід виділити групи пацієнтів, яких необхідно направити на оперативне втручання або на неоад'ювантну терапію. Наступну МРТ слід провести через 4-6 тижнів, а при проходженні пацієнтом ПТ — до 12 тижнів для виключення хибних інтерпретацій ПТ. Якщо у пацієнта спостерігається добра відповідь на ПТ, йому виконують оперативне втручання зі збереженням сфінктерного апарату чи застосовують стратегію watch and wait або призначають подальше специфічне лікування.

Сьогодні регресування пухлини оцінюють з використанням модифікованої 5-бальної шкали (Magnetic resonance tumor regression grade, MR-TRG), де 1 бал — наявність повної радіологічної відповіді, а 5 — її відсутність у базовій T2W-послідовності. Для оцінювання відповіді на лікування слід проводити МРТ до його початку та після терапії. Проте при аналізі за шкалою MR-TGR, яка ґрунтується тільки на T2W-зображеннях, виникають труднощі щодо диференційної діагностики променевого фіброзу від залишкової життєздатної пухлини та десмопластичної реакції від фіброзної тракції, що може виникати у процесі лікування.

Для оцінювання життєздатності пухлини, рецидиву у рубцях і зонах операції використовують DWI-послідовність, високий сигнал якої відображає високу клітинність пухлини, що характерна для злоякісних новоутворень. Тому сьогодні рекомендують включати не тільки T2W, але й DWI-послідовність, що дає змогу точніше оцінити результати лікування. Слід пам'ятати й про артефакти сприйнятливості, які виникають на DWI-зображеннях через наявність газу в кишці, що залежить від попередньої підготовки пацієнта.

Виникають також труднощі оцінювання муцинозної пухлини, оскільки не завжди можна відрізнити колоїдну дегенерацію в немучинозній пухлині та первинно

муцинозну пухлину. У цьому випадку шкалу MR-TGR не використовують. Сьогодні рекомендують застосовувати модифіковані шкали з визначенням площі муцинозних озерець і в деяких випадках контрастне підсилення для покращення якості діагностики.



Про значення трансректальних ендоскопічних хірургічних втручань у ректальній хірургії розповів **заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Анатолій Анатолійович Шудрак.**

— Основними показаннями до проведення трансректальних ендоскопічних втручань у пацієнтів з новоутвореннями ПК є наявність доброякісного новоутворення у ПК чи ранній РПК. Головним завданням хірургічного втручання у цій ситуації є видалення єдиним блоком у межах підслизового шару доброякісного новоутворення зі збереженням його цілості, не виходячи за межі стінки ПК. Перед початком дисекції новоутворення необхідно провести маркування здорових тканин і гідропрепарування з додаванням невеликої кількості вазоконстриктора для зменшення притоку крові в новоутворення та ймовірності виникнення кровотечі. Під час хірургічного втручання слід додатково застосовувати УЗД-дисектор, оскільки наявність фіброзних змін підслизового шару часто ускладнює процедуру дисекції.

Згідно з визначенням EAES, ранній РПК — прогностично сприятлива форма РПК, яка може бути безпечно видалена за допомогою трансанальних втручань (трансанальної ендоскопічної мікрохірургії (transanal endoscopic microsurgery, TEM), трансанальної малоінвазивної хірургії (transanal minimally invasive surgery), трансанальної ендоскопічної операції (transanal endoscopic operations) зі збереженням органа та обмеженим ризиком рецидиву після локального висічення.

За даними NCCN (2021), оперативне втручання TEM є стандартом при новоутвореннях cT1cN0. Після видалення пухлини через задній прохід і підтвердження T1 подальші дії лікаря зводяться до оцінювання ступеня ризику (високого чи низького). Факторами низького ризику є глибина інвазії пухлини не більше pT1sm2, ступінь диференціації G1-G2, латеральний край резекції >1 см. До факторів високого ризику належать позитивний край резекції, лімфоваскулярна інвазія, ступінь диференціації G3 та глибина інвазії pT1sm3 і більше. При пухлинах високого ризику T1 рекомендують оперативне втручання чи хіміопроменеву терапію.

Первинно трансанальна ендоскопічна операція завжди є діагностичною, проте при отриманні чітких даних про ранній РПК оперативне втручання стає лікувальним. Оптимальними кандидатами на процедуру є пацієнти, які пройшли ретельну клініко-радіологічну селекцію. Онкологічна тактика в Національному інституті раку при ранньому РПК полягає в проведенні радикального оперативного втручання при встановленні pT0, pTis, pTqsm1-2; G1-2; R0.

На завершення відбулася жвава дискусія на тему «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні метастатичного КРР» за участю хірурга-онколога відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку В'ячеслава Ігорьовича Копецького, провідного наукового співробітника відділення пухлин органів черевної порожнини Національного інституту раку, доктора медичних наук Костянтина Володимировича Копчака, заступника головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку, доктора медичних наук Анатолія Анатолійовича Шудрака та завідувачки відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ) Юлії Ігорівни Зайвелевої.



Дискусія розпочалася з визначення поняття «синхронні колопротектальні метастази», оскільки окремі науковці їх трактують як метастази, виявлені раніше чи на момент діагностики первинної пухлини, а інші — як ті, що виникли протягом 3 міс після лікування первинної пухлини. **К.В. Копчак** та **А.А. Шудрак** зазначили, що метастази, виявлені через 3 міс після лікування, є синхронними, проте на момент діагностики первинної пухлини вони залишалися субклінічними, що в цілому не відобразилося б на тактиці лікування хворих.

У рамках дискусії проведено розбір клінічних сценаріїв для вибору оптимальної в плані прогнозу тактики лікування у кожному з випадків. Перший клінічний сценарій включав ведення пацієнта з безсимптомною пухлиною правої половини ободової кишки та солітарним вогнищем у печінці. **К.В. Копчак** зазначив, що у цьому випадку можна розглянути проведення правобічної



геміколектомії з резекцією метастазів, проте слід розбирати клінічну ситуацію у рамках мультидисциплінарного підходу. **Ю.І. Зайвелева** погодилася з такою думкою, а також порекомендувала одномоментне видалення первинного вогнища та видалених метастазів без попередньої неоад'ювантної терапії.

Наступна клінічна ситуація стосувалася пацієнта з нерезектабельним КРР та наявністю безсимптомної первинної пухлини. **Ю.І. Зайвелева** наголосила на важливості уточнення даних про те, чи є ці метастази умовно резектабельними, чи в принципі нерезектабельними, оскільки у практиці були випадки переходу нерезектабельних метастазів у резектабельні після неоад'ювантної терапії, що дозволило згодом провести хірургічне втручання. У післяопераційний період слід віддати перевагу застосуванню таргетних препаратів.

Після цього експерти обговорювали вибір найбільш прогностично сприятливої тактики у пацієнта з резектабельною симптомною пухлиною та ендоскопічно підтвердженою кровотечею з неї і резектабельними метастазами. **А.А. Шудрак** наголосив на тому, що хірургічне втручання у такого хворого залежатиме від його загального стану та ступеня ураження печінки. **К.В. Копчак** додав, що у цьому випадку слід розглянути двоетапну резекцію.

Факівці одностайно підтвердили важливість використання мультидисциплінарного підходу у складних клінічних ситуаціях, що допоможе обрати оптимальну тактику лікування, яка вплине на тривалість та якість життя хворих на КРР.

Два насичені дні науково-практичного заходу, присвяченого підвищенню обізнаності щодо КРР, стали для його учасників джерелом професійного вдосконалення у складних питаннях діагностики та лікування КРР.



У цілому світі від депресивних розладів страждає близько 322 млн людей, що становить 4,4% населення світу. Незважаючи на те, що інтерес до розуміння механізмів виникнення та можливостей лікування патології у науковців та клініцистів не вщухає, кількість людей із депресією продовжує непинно зростати, і не лише за рахунок глобального збільшення населення. Нещодавно дослідники почали ширше дивитися на патологію, інтегруючи концепцію цілісності людського організму. Так, отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що порушення МК є важливим фактором не лише у механізмі виникнення депресії, але й персистенції її симптомів (М.С. Flux et al., 2020).

Мікробіота і психоемоційний стан людини

Вивчення ролі мікробіоти кишечника (МК) та її впливу на функціональний стан різних органів і систем є об'єктом багатьох наукових досліджень. Сьогодні достовірно відомо про наявність двосторонньої осі між головним мозком та кишечником, включаючи його мікробіоту, яка має вагоме значення у підтримці гомеостазу цілого організму. Доведений також зв'язок між дисбіозом кишечника та різними неврологічними розладами.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «XXIII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідні стани в гастроентерології: мультидисциплінарний підхід. Академія здорового харчування» заслужений лікар України, професор кафедри гастроентерології, дієтології й ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна представила доповідь «Вплив порушень кишкової мікробіоти на психоемоційний стан людини»:

— Сьогодні у жодного прогресивного лікаря не викликає сумніву те, що стан МК впливає на роботу різних органів та систем людського організму. Видатний науковець І.І. Мечников сказав: «Численні та різноманітні асоціації мікроорганізмів, що населяють травний тракт людини, значною мірою визначають її фізичне та духовне здоров'я». Емоційність людини, зокрема відчуття суму, є нормальним явищем.

Однак справжню небезпеку для людини становить такий розлад, як депресія. Сьогодні депресію визнано епідемією світового масштабу.

Якщо проаналізувати тенденцію останніх чотирьох поколінь людства, то з кожним поколінням кількість тих, хто страждає на депресію, зростає на 25%.

На розвиток депресії впливають соціальні, психологічні та біологічні фактори, які змінюються разом із розвитком людини та середовища, в якому вона існує. Крім цього,

зросла роль екологічних, технологічних та інформаційних факторів. Таким чином, депресія є наслідком неможливості людини пристосуватися до нових умов життя.

Важливе значення у розвитку психоемоційних розладів та депресії має стан кишечника, який часто називають «першим мозком».

Кишечник містить таку ж гліальну тканину, як і головний мозок, і синтезує велику кількість нейромедіаторів. У кишечнику присутні більше нейронних клітин, ніж у спинному мозку. Тому функція шлунково-кишкового тракту (ШКТ) не обмежується лише перетравленням їжі.

Величезне скупчення нейронів, які здатні передавати різні сигнали та імпульси, обґрунтовує порівняння кишечника зі структурами центральної нервової системи (А.І. Burns et al., 2006; S. Buhner et al., 2009).

Вплив МК на нервову систему

У контексті впливу стану кишечника на функціонування нервової системи окрему увагу слід приділити значенню МК. Її порушення може призвести до синтезу цілого ряду прозапальних цитокінів інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-17, фактору некрозу пухлин α , ліпополісахаридів, які продукуються грамнегативними бактеріями кишкової мікрофлори. Цитокіни можуть виступати

тригерами розвитку системного запалення, у тому числі і нервових структур.

Бактеріальні ліпополісахариди підвищують проникність стінки кишечника, гематоенцефалічного бар'єру і можуть сприяти розвитку депресії. Так, у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та депресією виявляють підвищений вміст ліпополісахаридів у крові.

Бактеріальні ендотоксини, ліпополісахариди, пептидоглікани, D-молочна кислота, ендогенний етанол, який є метаболітом багатьох видів МК, чинять негативний вплив на головний мозок.

Одним із найважливіших нейромедіаторів є серотонін. До 95% всього серотоніну знаходиться у кишечнику. Він синтезується з амінокислоти триптофану в присутності вітаміну В₆. Доступність триптофану для синтезу серотоніну регулюється МК, найбільша роль відводиться *Bifidobacterium infantis*. Дисбіоз кишечника призводить до руйнування триптофану та зниження синтезу серотоніну (J. Keohane et al., 2010; M.B. Bengtson et al., 2015).

МК пов'язана із катехоламінергічною, серотонінергічною системами, впливає на синтез ацетилхоліну та дофаміну. При пригніченні психічної та рухливої активності при депресії спостерігається дисбаланс між глутамат-ГАМК-ергічною системами. Кишечник використовує до 95% глутамату, який є основним джерелом гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Низький рівень ГАМК в організмі пов'язують із депресією та афективними розладами. Зниження рівня ацетилхоліну супроводжується порушенням передачі нервових імпульсів у центральній та периферичній нервовій системі.

В останньому випадку пацієнти скаржаться на м'язову слабкість, що часто зустрічається в осіб із функціональними захворюваннями ШКТ. Також варто згадати і про те, що у процесі формування довготривалої пам'яті беруть участь не тільки нейромедіатори, але й гормон дофамін, на синтез якого впливає МК, та норадреналін. Тому емоційно забарвлені події та інформація запам'ятовуються краще.

Таким чином, МК є ендокринним та психорегуляторним органом, який бере участь у синтезі дофаміну, серотоніну, норадреналіну, ГАМК, ацетилхоліну, гістаміну, триптофану, кортизолу, глюкагоноподібного пептиду 1, пептиду YY, греліну.

МК взаємодіє з віссю «кишечник – головний мозок» за допомогою різних механізмів, а саме: прямої взаємодії



Г.А. Анохіна

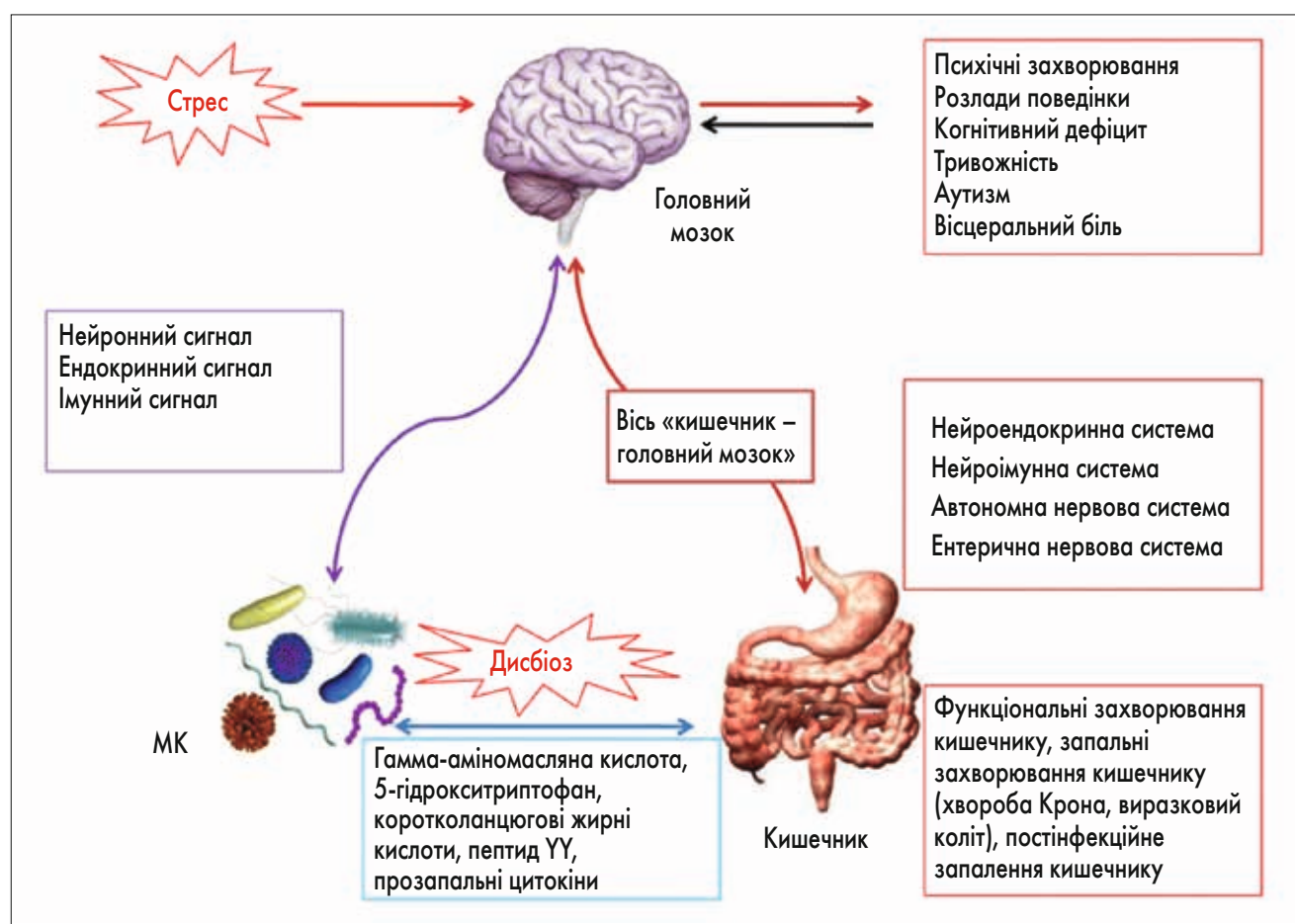


Рис. Двосторонній зв'язок між МК та віссю «кишечник – головний мозок» при модуляції реакції на стрес

Лактіале® Мульти –
для підтримки імунної системи!*



* Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом.
Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р.
Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63;
тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86;
e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua

з клітинами слизової оболонки (ендокринний сигнал), через імунні клітини (імунний сигнал) та через контакт з нервовими закінченнями (нейронний сигнал). Завдяки цим механізмам МК впливає на реакцію головного мозку та поведінку.

Стрес через вісь «кишечник – головний мозок» діє на МК та провокує розвиток функціональних розладів ШКТ і дисбіозу. Подібним чином дисбіоз впливає на головний мозок: через дію метаболітів деяких мікроорганізмів, які можуть проникати до ЦНС, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, утворення прозапальних цитокінів імунними клітинами слизової оболонки, вивільнення гормонів кишечника, таких як 5-гідрокситриптамін (серотонін) з ентеро-ендокринних клітин або через аферентні нервові шляхи, включаючи кишкову нервову систему (А.К. Thakur et al., 2014).

Гастроентерологи у своїй клінічній практиці часто мають справу із пацієнтами, у яких на тлі основного захворювання присутні різні психоемоційні розлади. Так, при веденні пацієнтів, у яких дисбіоз супроводжується розвитком депресії, в першу чергу необхідно усунути причину дисбіозу, створити умови для нормалізації МК. Таким пацієнтам призначають повноцінну дієту з урахуванням переносимості страв, пробіотики, пребіотики, інші засоби, які покращують психоемоційний стан (магній, вітаміни, глутамін, S-адеметіонін, цинк та ін.).

Серед великого переліку пробіотичних засобів варто звернути увагу на мультиштамний пробіотик Лактіале® Мульти, до складу якого входять 14 пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius*). Усі штами, що входять до складу пробіотика, мають розшифрований геном та код безпеки (PXN), а також протестовані на кислотостійкість, резистентність до низького рівня рН, здатність до адгезії, інгібуючу дію по відношенню до патогенів.

Пробіотик Лактіале® Мульти змінює рівень рН кишечника, чим створює несприятливе середовище для розмноження патогенних мікроорганізмів, та продукує бактеріоцини, які інгібують ріст патогенних мікроорганізмів.

Засіб стимулює синтез захисного імуноглобуліну А та муцину слизової оболонки кишечника. Пробіотик покращує функцію інтестинального бар'єру, завдяки чому перешкоджає проникненню прозапальних цитокінів, бактеріальних ендотоксинів, ліпополісахаридів, D-молочної кислоти. Пробіотичні штами конкурують за адгезію з патогенами та модифікують патогенні бактеріальні ендотоксини.

Пробіотик Лактіале® Мульти застосовується для усунення синдрому підвищеної кишкової проникності у хворих із депресією та іншими психоемоційними захворюваннями, мігрені, при передменструальному синдромі, алергії та аутоімунних захворюваннях у пацієнтів із психоемоційними розладами, при функціональних захворюваннях ШКТ (функціональній диспепсії, синдромі подразненого кишечника), органічних захворюваннях ШКТ, гепатобіліарної системи, патології підшлункової залози, станах після хірургічного втручання, під час і після променевої та хіміотерапії.

Використання пробіотика слід розглянути як допоміжний інструмент для підвищення імунітету, особливо в період епідемії гострих респіраторних захворювань, грипу, а також для підтримки імунітету пацієнтам, які отримують лікування глюкокортикоїдами, імуносупресорами, антибіотиками, особам, які застосовують інгібітори протонної помпи протягом тривалого часу.

Таким чином, важливою умовою для досягнення максимального ефекту терапії є комплексний підхід, урахування взаємозв'язку між різними органами та системами. Дія МК не обмежується лише травним каналом, а прояви дисбіозу – симптомами з боку ШКТ. Підтримка здорової МК є важливою умовою збереження фізичного та психічного здоров'я людини.

Підготувала Ілона Цюпа



Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

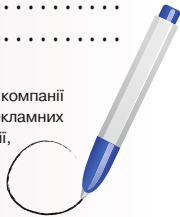
**ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ
«МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.**

**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?

Предиктивні та прогностичні біомаркери персоналізованого лікування пухлин шлунково-кишкового тракту

Рак шлунково-кишкового тракту є однією з основних причин онкологічної смертності у всьому світі. Хоча багато хіміотерапевтичних засобів та їх комбінацій доступні у клінічній практиці, загальний прогноз у пацієнтів із запущеним раком шлунково-кишкового тракту залишається поганим. Глибоке знання молекулярної патології дає можливість розробляти нові мішеневі персоналізовані методи лікування. Однак під час тестування серед невідбраної популяції багато таргетних препаратів виявляють обмежену ефективність, що робить вибір пацієнтів та біомаркерів критичною потребою оптимального застосування цього методу лікування. У міру того, як онкологія, що ґрунтується на генетиці, рухатиметься вперед, медичні рішення все більше залежатимуть від геномних і протеомічних особливостей пухлин.

Біомаркери — це біологічні молекули, що містяться у тканинах, крові й інших рідинах організму. Вони є ознаками, що представляють нормальний чи ненормальний процес або стан чи захворювання. Прогностичні біомаркери пов'язані з клінічним результатом і використовуються для виявлення пацієнтів з більш агресивним перебігом захворювання. Предиктивні біомаркери — це показники ймовірності або відсутності відповіді на певне лікування; їх визначення дає змогу ідентифікувати пацієнтів, які, найімовірніше, отримають користь від певного лікування, тим самим позбавляючи інших пацієнтів від токсичного впливу неефективної терапії.

Виявлення біомаркерів раку шлунково-кишкового тракту сприяло затвердженню кількох нових таргетних засобів. При колоректальному раку (КРР) для пацієнтів, відібраних за статусом вірусу саркоми-2 шурів (RAS), схвалено різні препарати для мішеневі терапії рецепторами епідермального фактора росту (EGFR). Інші розробки ліків ґрунтуються на основі певних молекулярних механізмів.

КРР

КРР є одним з найпоширеніших видів раку у світі, становлячи приблизно 10% усіх діагнозів раку. Це друга за частотою причина смерті від раку у світі. Однак прогрес у способах лікування та ідентифікації молекулярних біомаркерів, що дозволяють персоналізоване лікування, сприяв поліпшенню загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів із метастатичним КРР (мКРР).

Аналіз молекулярного профілю КРР встановив гетерогенність цього захворювання та декілька характерних генних мутацій, включаючи вірус саркоми-2 шура Кірстен (KRAS), нейробластоми-RAS (NRAS), BRAF та фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфонат 3-кіназу, каталітичний субодиничний альфа-поліпептидний ген (PIK3CA). Класично при КРР виділяють дві підгрупи новоутворень із різними прогностичними та лікувальними підтекстами: стабільні пухлини та пухлини з мікросателітною нестабільністю (МСН). Ці генетичні зміни та класифікації використовують для персоналізованого підходу до лікування та прогнозування результатів захворювання.

RAS і КРР

На сьогодні єдиним прийнятним негативним прогностичним біомаркером при лікуванні мКРР є мутація протоонкогена RAS. KRAS кодує невеликий білок, що зв'язує гуанозинтрифосфат (GTP), який діє як самоінактивуючий перетворювач сигналу, переходячи від гуанозиндифосфату (GDP) до зв'язаних з GTP станів. Мутації RAS можуть призвести до постійної активації сигнальних шляхів, які контролюють проліферацію, диференціювання, адгезію, апоптоз і міграцію клітин. KRAS є ланкою сигнальних шляхів RAS/

RAF/мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK) та PI3K/AKT (протеїнкінази B), які активуються EGFR. Такі мутації виявляють приблизно у 30-50% усіх пухлин КРР. Три гени RAS були пов'язані з раком: HRAS, KRAS і NRAS. Мутації в KRAS та NRAS виявляють приблизно у 50% прогресуючих пухлин при КРР, причому більшість мутацій (90%) залучають екзон 2 KRAS. Початково клінічні дослідження, у яких оцінювали ефективність засобів, спрямованих на EGFR при КРР, проводили у невідбраної популяції пацієнтів. Згодом виявилось, що наявність мутацій у кодонах 12 і 13 KRAS, оцінена у клінічних дослідженнях при лікуванні панітумумабом та цетуксимабом, має предиктивне значення щодо відсутності відповіді на лікування. Результати клінічних досліджень, у яких оцінювали цетуксимаб та панітумумаб у поєднанні з хіміотерапією в умовах першої лінії лікування, а також перевіряли статус KRAS, підтвердили відсутність користі такого лікування для пацієнтів, що мають мутації KRAS. На основі цих результатів анти-EGFR терапія була обмежена для пацієнтів з мутацією KRAS «дикого» типу.

Також були проведені дослідження для з'ясування ролі мутацій поза KRON-ексоном 2 у контексті анти-EGFR-агентів. Результати ранніх ретроспективних досліджень, присвячених мутаціям RAS, дали змогу припустити, що ці мутації мають додаткове предиктивне значення з точки зору клінічних результатів. Дані розширеного RAS-аналізу в рандомізованих дослідженнях III фази у пацієнтів з мКРР, які отримували хіміотерапію та анти-EGFR-агенти, забезпечили докази, що підтверджують необхідність вибору пацієнтів на основі статусу мутації RAS. У клінічному дослідженні PRIME оцінили ефективність панітумумабу у поєднанні з оксаліплатином, фторурацилом і лейковорином (FOLFOX4) у пацієнтів з мутацією «дикого» типу KRAS екзон 2. У пацієнтів без мутацій RAS застосування панітумумабу та режиму FOLFOX4 асоціювалося зі значним поліпшенням (порівняно з лише FOLFOX4) виживаності без прогресування (ВБП) — 10,1 проти 7,9 міс (відношення ризиків — BP — 0,72; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,58-0,90; P=0,004) та ЗВ — 26,0 проти 20,2 міс (BP 0,78; 95% ДІ 0,62-0,99; P=0,04). У пацієнтів із мутацією KRAS «дикого» типу екзону 2 та іншими мутаціями RAS використання панітумумабу + FOLFOX4 не покращувало ВБП (BP 1,28; 95% ДІ 0,79-2,07; P=0,33) або ЗВ (BP 1,29; 95% ДІ 0,79-2,10; P=0,31).

Статус KRAS також оцінювали як прогностичний біомаркер, зокрема, у нещодавно проведеному дослідженні MAVERICC. У цьому рандомізованому клінічному дослідженні II фази порівнювали комбінацію FOLFOX + бевацизумаб проти FOLFIRI + бевацизумаб, причому KRAS було визнано прогностичним біомаркером. У пацієнтів із мутацією «дикого» типу медіана

ЗВ становила 26,1 міс у групі FOLFOX і 36,7 міс у групі FOLFIRI порівняно з 22,5 та 26,9 міс відповідно у групі з KRAS-мутаціями.

У пошуках неінвазивних біомаркерів у декількох дослідженнях вивчали використання циркулюючої ДНК пухлини для аналізу мутаційного статусу. Найбільша оцінка циркулюючої ДНК пухлини була в контексті дослідження III фази CORRECT (оцінка активності регорафенібу vs плацебо). Аналіз мутацій проводили за допомогою BEAMing-методики, що ґрунтується на використанні емульсійної полімеразної ланцюгової реакції, для ідентифікації KRAS, PIK3CA та BRAF у ДНК плазми крові 503 пацієнтів. Мутації KRAS виявлені у 349 (69%) пацієнтів, PIK3CA — у 84% (17%), а BRAF — у 17 (3%) пацієнтів. У 48% пацієнтів, які отримували анти-EGFR терапію та мали мутацію KRAS «дикого» типу у архівних зразках пухлини, було виявлено також мутацію KRAS за допомогою BEAM-аналізу. Клінічна користь застосування регорафенібу спостерігалася незалежно від статусу KRAS-мутацій. Результати цього дослідження підтверджують можливість отримання генотипової інформації, пов'язаної з пухлиною, неінвазивним способом — шляхом BEAM-аналізу циркулюючої ДНК. Це становить особливий інтерес, оскільки мутаційний профіль зразка пухлини, отриманого під час діагностики, може не представляти фактичний генотип після декількох ліній лікування. Крім того, ці аналізи також пропонують можливість виявлення мутацій, які наділяють стійкістю до лікування.

Отже, статус RAS є негативним предиктивним біомаркером ефективності анти-EGFR лікування, а також відіграє прогностичну роль при мКРР. Мутації RAS зараз широко досліджуються з метою визначення найефективнішого лікування пацієнтів з мКРР та відповідно до нової тенденції оцінювати майбутню користь визначення циркулюючої ДНК пухлини в крові.

BRAF при КРР

BRAF є головним ефектором RAS у каскаді сигналів. BRAF-активуючі мутації виявляють приблизно в 10-15% усіх випадків мКРР. Найчастіша BRAF-мутація — заміна в амінокислоті валіну на глутамінову кислоту (V600E), що призводить до конститутивної активації сигнального каскаду MAPK. Мутації BRAF є раннім етапом колоректального туморогенезу і пов'язані з трансформацією епітелію в традиційні та сидячі зазубрені аденоми. Мутації BRAF пов'язані з МСН; у спорадичних пухлинах КРР мутації BRAF виявляють приблизно у 40-60% пухлин із МСН, та лише у приблизно 5-10% мікросателітно стабільних пухлин. Мутації BRAF та KRAS, як правило, взаємовиключні.

Прогностична роль BRAF була вивчена в низці ретроспективних і клінічних

досліджень. Мутація BRAF V600E була пов'язана з поганим прогнозом мКРР. У дослідженні Samowitz та співавт. у когорті з 911 пацієнтів із I-IV стадією КРР 5-річна ЗВ пацієнтів із мутацією BRAF була значно нижчою порівняно з такою при пухлинах «дикого» типу (47,5 проти 60,7%; P<0,01).

Прогностична роль мутацій BRAF щодо ефективності препаратів, спрямованих на EGFR, недостатньо вивчена. У кількох дослідженнях з'ясовано, що мутація BRAF асоціюється з поганими результатами анти-EGFR терапії. У дослідженнях з оцінювання ефективності анти-EGFR препаратів у пацієнтів з мутацією BRAF не показано користі такого лікування. Проте у деяких дослідженнях не продемонстровано негативного зв'язку між мутацією BRAF та відповіддю на лікування. Крім того, малий обсяг вибірки у цих дослідженнях ускладнює висновки.

З метою розроблення ефективних стратегій для поліпшення результатів лікування BRAF-позитивного КРР комбінації інгібіторів BRAF з іншими цільовими агентами вивчались із заохоченням попередньої ефективності. У I-II фази дослідження з використанням дабрафенібу (пероральний селективний інгібітор BRAF-кінази) та траметинібу (селективний інгібітор мітогенактивованої протеїнкінази (MEK)-1 та -2) при мутації BRAF V600E у 12% пацієнтів досягнуто часткової відповіді або краще, включаючи одного пацієнта, у якого отримано тривалу повну відповідь.

МСН

Мікросателіти — це короткі повторювані послідовності ДНК, розташовані в декількох ділянках геному. Кількість повторів, що містяться в будь-якому конкретному мікросателіті, однакова в кожній клітині. МСН виникає, коли деякі клітини демонструють один або два алелі з різною кількістю повторень. МСН присутня у 15-20% випадків КРР. Це може бути наслідком втрати функції в генах репарації невідповідності (MMR) MLH1, MSH2, PMS2 або MSH6 чи гіперметилування в промоторі гена MLH1, тобто може мати генетичне походження або спорадичний характер.

Синдром Лінча є аутосомно-домінантним розладом у генах MMR, пов'язаним зі схильністю до багатьох видів злоякісних новоутворень, включаючи рак товстої кишки, прямої кишки, ендометрію, шлунка та тонкої кишки. Виявлення МСН або MMR використовується не тільки з метою попереднього скринінгу для встановлення синдрому Лінча, але також як предиктивний та прогностичний фактор. У кількох дослідженнях оцінювали вплив МСН з точки зору прогнозу. МСН асоціюється із сприятливим результатом, особливо у пацієнтів із II або III стадією раку товстої кишки. МСН також пропонується як негативний прогностичний біомаркер для ад'ювантної терапії 5-фторурацилом.

З'являються нові дані, що стосуються взаємозв'язку МСН та відповіді на імунотерапію. Високе мутаційне навантаження на пухлини з МСН створює багато пухлинно-специфічних неоантигенів. Крім того, новоутворення з МСН мають вищий рівень лімфоцитів, що їх інфільтрують. Пухлини з МСН регулюють експресію багатьох імунних контрольних точок, включаючи білок програмованої клітинної смерті-1 (PD-1), ліганд PD-1 (PD-L1), цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген 4 (CTLA-4), ген активації лімфоцитів 3 (LAG-3) та індолеамін 2,3-діоксигенази (IDO).

Незважаючи на те що анти-PD-1 та анти-PD-L1 препарати продемонстрували ефективність при меланомі, раку нирки та легені, відповідь на лікування у хворих на КРР вважають поганою. Однак це може бути пов'язано з використанням невідібраних популяцій пацієнтів з КРР у відповідних клінічних дослідженнях. Оскільки МСН характеризуються високою експресією імунних контрольних точок, застосування анти-PD-1 та анти-PD-L1 препаратів може зумовити кращі результати у цій підгрупі пацієнтів. Таким чином, пацієнти з КРР і МСН вважаються добрими кандидатами на імунотерапію, і в цій групі пацієнтів розпочато клінічні дослідження.

HER2 та КРР

Надмірна експресія білка HER2 та ампліфікація гена *HER2* відносно рідкісні у пацієнтів з КРР. Оцінка прогнозного значення статусу HER2 щодо відповіді на анти-EGFR терапію дала суперечливі результати. Хоча деякі дослідники показали, що ампліфікація гена *HER2* пов'язана з резистентністю до терапії анти-EGFR, інші пропонують статус HER2 як маркер користі анти-EGFR терапії. Нещодавно було проведено дослідження II фази для оцінювання ефективності використання трастузумабу (гуманізованого моноклонального антитіла, що зв'язує HER2) та лапатинібу (подвійного інгібітору тирозинкінази, що блокує шляхи HER2 та EGFR) у пацієнтів з HER2-позитивним KRAS екзоном 2 «дикого» типу мКРР після неефективного стандартного лікування. Ці дослідження показують потенційну прогностичну цінність HER2 щодо відповіді на лікування анти-HER2, а також негативну прогностичну цінність для анти-EGFR лікування, хоч і недостатньо підтверджуючих доказів.

Підтипи КРР

Типи експресії генів широко застосовують для класифікації захворювань. Для КРР існує кілька класифікацій із суперечливими результатами. Нещодавно консорціум, сформований для оцінювання спектра підтипів КРР, визначив чотири консенсусні молекулярні підтипи (CMS). CMS1, МСН, імунний, що становить 14% випадків, характеризується гіпермутаціями та сильною імунною активацією. CMS2, канонічний підтип, на який припадає 37% випадків, — епітеліальні пухлини, хромосомно нестабільні з помітною активацією сигналів WNT та MYC. CSM3, метаболічний підтип, який становить 13% випадків, включає епітеліальні пухлини з вираженою метаболічною дисрегуляцією. CMS4, мезенхімальний підтип, на який припадає 23% випадків, характеризується активацією трансформуючого фактора росту- β , стромальною інвазією та ангиогенезом. Змішані типи становлять 13% випадків.

Рак шлунка

Рак шлунка є четвертою за поширеністю причиною смерті від раку у всьому світі. Незважаючи на останні досягнення, прогноз при раку шлунка залишається поганим, а 5-річна виживаність коливається

від 20 до 30%. Виявлено декілька молекулярних механізмів, що беруть участь у канцерогенезі раку шлунка, та запропонована молекулярна класифікація, яка виділяє чотири підтипи раку шлунка. Пухлини, позитивні щодо вірусу Епштейна — Барр, частіше мають мутації *PIK3CA*, гіперметилування ДНК та ампліфікацію *JAK2*, *PD-L1* та *PD-L2*. Друга підгрупа — пухлини з МСН — мають підвищений рівень мутацій. Третя група — геномно стабільні пухлини — з частими мутаціями *RHOA*; пухлини з хромосомною нестабільністю демонструють анеуплоїдію та фокальну ампліфікацію рецептора тирозинкінази. Ця класифікація пухлин забезпечує більш глибоке знання раку шлунка та можливість вибору пацієнтів для мішеневої терапії.

HER2 та рак шлунка

Унікальним підтвердженням сучасним біомаркером відповіді на лікування раку шлунка є HER2, що належить до сімейства EGFR і є трансмембранним білком з активністю тирозинкінази у своєму внутрішньоклітинному домені. Ампліфікацію *ERBB2* або надмірну експресію HER2 спостерігають у 10–27% пухлин, і це частіше буває при карциномах шлунково-стравохідного з'єднання та раку шлунка кишкового типу.

Значення HER2 як прогностичного фактора є предметом дискусій. У деяких дослідженнях продемонстровано, що ампліфікація *ERBB2* пов'язана з поганим прогнозом та агресивними захворюваннями, тоді як в інших не показано різниці щодо прогнозу та не підтверджено значення HER2 як незалежного прогностичного фактора. Проте HER2 є біомаркером клінічної відповіді на лікування трастузумабом.

Біомаркери відповіді на імунотерапію раку шлунка

Імунна дерегуляція пов'язана з деякими підтипами раку шлунка, особливо спричиненими вірусними інфекціями або високим рівнем мутацій. Як було згадано вище, в атласі геному раку (TCGA) запропоновано класифікувати рак шлунка на чотири підгрупи, і імунна відповідь на пухлину, швидше за все, відіграватиме важливу роль при вірусах Епштейна — Барр та МСН. Незважаючи на відсутність затверджених біомаркерів користі імунотерапії при раку шлунка, саме конкретні підтипи раку шлунка та рівень експресії PD-L1 є перспективними напрямками подальших досліджень.

Рак підшлункової залози

Аденокарцинома підшлункової залози є четвертою провідною причиною смертності від раку в США та економічно розвинутих країнах. Приблизно 80% пацієнтів мають запущену хворобу, а 5-річна виживаність складає менше 5%. Для кращого визначення можливих мішеневих змін при раку підшлункової залози було проаналізовано пухлини та проведено секвенування його геному. Biankin та співавт. виконали секвенування екзому для визначення геномних аберацій у когорті хворих зі спорадичною протоковою аденокарциномою підшлункової залози I та II стадій. Виявлено шістнадцять мутованих генів: *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *MLL3*, *TGFBR2*, *ARID1A* і *SF3B1*, а також нові мутовані гени, включаючи додаткові, що беруть участь у модифікації хроматину (*EPC1* і *ARID2*), відновленні пошкоджень ДНК (*ATM*) та інших механізмах (*ZIM2*, *MAP2K4*, *NALCN*, *SLC16A4* та *MAGEA6*). Waddell та співавт. проводили секвенування геному та виділили чотири підтипи з потенційною клінічною користю: стабільні, локально перебудовані, розсіяні та нестійкі. У пацієнтів були виявлені різні мутації деяких онкогенів, таких як *ERBB2*,

MET, *FGFR1*, *CDK6* та *PIK3CA*, з низькою поширеністю.

BRCA та рак підшлункової залози

Спадковість як етіологічний чинник виявляється приблизно при 10% випадків раку підшлункової залози. Відносний ризик раку цього органа для носіїв мутацій *BRCA1* та *BRCA2* становить від 2,3 до 7,0. У пацієнтів із раком підшлункової залози у сімейному анамнезі поширеність мутацій *BRCA* може становити до 17%. У загальній когорті пацієнтів поширеність мутацій *BRCA* становить від 5 до 7%. Waddell та співавт. рак підшлункової залози класифікували на чотири підтипи на основі профілів структурних змін і причетних молекулярних механізмів. Нестабільний підтип складається з пухлин з великою кількістю структурних змін. Цей рівень геномної нестабільності передбачає дефекти у підтримці ДНК, що потенційно визначає чутливість до ДНК-пошкоджуючих агентів. Часткове накладання шкідливих мутацій *BRCA1*, *BRCA2* та *PALB2* з нестабільними геномами та мутаційний підпис *BRCA* показали, що мутації в цих генах були пов'язані з його верхнім квінтелем.

Метою ретроспективного аналізу даних 71 пацієнта з раком підшлункової залози та мутаціями *BRCA* було дослідження впливу зародкових мутацій *BRCA* на перебіг і результати лікування препаратами платини. Дещо сприятливіший результат спостерігався при встановленні мутації *BRCA1/2* у хворих на рак підшлункової залози. Крім того, було висловлено припущення, що пацієнти з раком підшлункової залози та мутацією *BRCA* можуть отримати користь від лікування препаратами на основі платини.

Інгібітори полі-(АДФ-рибози)-полімерази (PARP) вивчали як потенційні терапевтичні засоби при раку молочної залози та яєчника. Пухлини з явним дефектом гомологічного відновлення ДНК, імовірно, чутливі до терапії інгібіторами PARP. Сюди входять пухлини із мутаціями *BRCA1* та *BRCA2*. У дослідженні II фази монотерапію олапарибом проводили пацієнтам із запущеним раком та мутацією *BRCA1/2*. Всього включено 317 пацієнтів, 23 з яких мали аденокарциному підшлункової залози. Пацієнти з раком підшлункової залози попередньо отримували в середньому дві лінії хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання. Частота відповіді на лікування у пацієнтів з раком підшлункової залози становила 21,7%, а у 4 пацієнтів досягнуто повного регресування пухлини. Наявність регресування у хворих, що отримували попереднє лікування, становить особливий інтерес. Це дає змогу припустити, що пацієнти з пухлиною підшлункової залози та мутацією в генах *BRCA* реагуватимуть на інгібітори PARP, а отже, мутація *BRCA* є потенційним біомаркером відповіді на лікування інгібіторами PARP.

Експресія рівноважного нуклеозидного транспортера 1 людини (hENT1) при раку підшлункової залози

Гемцитабін є одним із найбільш широко використовуваних препаратів при лікуванні раку підшлункової залози. Це гідрофільна молекула, і пасивна дифузія через гідрофобні клітинні мембрани відбувається таким чином повільно. Для проникнення через мембрани потрібні спеціалізовані мембранні транспортери, а hENT1 є основним транспортером гемцитабіну.

CA19,9 при раку підшлункової залози

CA19,9 — антиген групи крові Lewis, вуглевод, що продукується клітинами екзокринного епітелію, і є одним з найдокладніше вивчених пухлинних маркерів у хворих на рак підшлункової залози.

У пацієнтів з локальним раком передопераційний рівень CA19,9 не може використовуватись як прогностичний біомаркер. Проте у кількох дослідженнях спостерігалось покращення ЗВ у пацієнтів із низьким рівнем CA19,9 після оперативного лікування.

Були спроби оцінити прогностичне значення базового рівня CA19,9 та його зміни під час лікування при поширеному раку підшлункової залози. В аналізі шести досліджень II фази у пацієнтів, які отримували хіміотерапію гемцитабіном, зміни CA19,9 мали прогностичне значення. У дослідженні III фази MPACT, у якому оцінювали ефективність комбінації гемцитабіну та наб-паклітакселу в порівнянні з лише гемцитабіном, аналізували рівні CA19,9 та зміни під час лікування. Поетапний багатовимірний аналіз не дав змоги виявити прогностичне значення початкового рівня CA19,9. У пацієнтів зі зниженням CA19,9 (80%) під час лікування порівняно з пацієнтами без таких змін (20%) покращилася ЗВ (медіана 11,1 проти 8,0 міс; P=0,001). Майже у всіх пацієнтів, які досягли часткової або повної відповіді в обох групах, рівень CA19,9 знизився. Таким чином, CA19,9 може бути раннім маркером протипухлинної активності у пацієнтів з метастатичним раком підшлункової залози, а зниження рівня CA19,9 є показником ефективності лікування, особливо при застосуванні наб-паклітакселу.

Висновки

Біомаркери стають все більш корисними інструментами для визначення прогнозу та відповіді на лікування у хворих на рак. Крім того, вони дозволяють покращити розуміння механізмів дії лікування та стійкості до нього.

З'ясування значення мутацій RAS при КРР змінює клінічну практику, сприяючи досягненню кращих результатів у певній групі пацієнтів та уникненню зайвого лікування в іншій. Крім того, виявлено кілька біомаркерів, які будуть основою використання нових терапевтичних засобів, що зможе покращити результати для деяких прогностично поганих груп.

При раку шлунка дослідження ToGA є прикладом випробування з використанням відбору пацієнтів за допомогою молекулярного маркера, що дозволяє затвердити мішеневі анти-HER2 агенти при цьому типі пухлин. У пацієнтів з раком підшлункової залози (хоч існує необхідність перевірки різних досліджень) станом на сьогодні мутація *BRCA* є прогностичним біомаркером реакції на лікування препаратами платини, що покращить результати у цих пацієнтів. Зазначена мутація також може використовуватись для ширшого застосування інгібіторів PARP. Крім того, CA19,9 можна використовувати для оцінки прогнозу та відповіді на терапію.

Щоб нові відкриття впроваджувалися у клінічну практику якомога швидше, оцінювання біомаркерів є критично важливим аспектом, який слід враховувати при розробленні дизайну клінічних досліджень. Більше того, відбір пацієнтів за допомогою молекулярних маркерів сприятиме створенню лікарських засобів, що дозволить отримати попереднє схвалення щодо загальної популяції хворих. Для цього необхідні активніші зусилля щодо перевірки біомаркерів, а також доклінічні та клінічні дослідження для виявлення нових біомаркерів, які покращать виживаність, пропонуючи пацієнтам оптимальну терапію та обмежуючи її токсичність.

За матеріалами Verdaguer H., Sauri T., Macarulla T. Predictive and prognostic biomarkers in personalized gastrointestinal cancer treatment. J Gastrointest Oncol. 2017; 8(3): 405-417. <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2016.11.15>.

Підготував Назар Лукавецький





Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкий результат, який можна побачити і відчути!

Гептрал® доведено швидко
та надовго** знижує рівень
печінкових проб та усуває втому
при захворюваннях печінки
з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®
Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **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). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециритичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) 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 адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час

лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може 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 (всередину):** 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. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал®

слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як 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 адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін 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. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

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

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Geptral®. 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-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

Бактеріальні інфекції при декомпенсованому цирозі печінки

Інфекційні ускладнення розвиваються у 25–40% пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки (ЦП) і значно збільшують смертність цієї категорії хворих. Тому у пацієнтів з ЦП необхідно вчасно запідозрити й діагностувати інфекцію та призначити необхідне лікування. Зростання антибіотикорезистентності, а також частоти ураження не лише печінки, а й нирок вимагає особливого підходу до вибору комплексної терапії. Про всі ці нюанси під час четвертої частини Школи цирозу, яка вже традиційно відбулася в онлайн-режимі, розповіла керівник гастроцентру клініки «Оберіг», завідувачка кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Галина Анатоліївна Соловійова.

— Найчастішими бактеріальними інфекціями при декомпенсованому ЦП є інфекції сечових шляхів, спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП), бактеріємія, пневмонія, інфекції м'яких тканин. Факторами ризику їх розвитку є дисбіоз кишечника, підвищена бактеріальна транслокація, наявність порто-системних шунтів, імунна дисфункція, генетична схильність. Спонтанні інфекції при цирозі, як правило, монобактеріальні і найчастіше спровоковані грамнегативними збудниками. У сучасних умовах також зростає кількість бактеріальних уражень, спричинених полі- та мультирезистентними бактеріями. Інфекції, викликані цими штамми, частіше виникають у пацієнтів із цирозом печінки класу С за шкалою Чайлда — П'ю, при системному застосуванні антибіотиків щонайменше протягом 5 днів впродовж останніх 3 місяців, після виконання інвазивних маніпуляцій протягом попереднього місяця, а також після візиту до медичної установи.

СБП розвивається через інфікування асцитичної рідини без інтраабдомінальних хірургічних втручань. Пацієнти з СБП можуть мати локальні симптоми (абдомінальний біль, блювання, діарею, паралітичну кишкову непрохідність), системні ознаки запального процесу (гіпо- чи гіпертермію, тахікардію, тахіпное). Але перебіг цієї патології може бути безсимптомним. Встановити правильний діагноз допоможе лапароцентез із визначенням кількості лейкоцитів, нейтрофілів, рівня альбуміну, загального білка та посів асцитичної рідини на мікрофлору. З метою диференційної діагностики можна визначити рівень амілази, глюкози, лактатдегідрогенази, білірубину та провести цитологічне дослідження. Головний діагностичний критерій СБП — кількість поліморфно-ядерних лейкоцитів в асцитичній рідині $>250/\text{мм}^3$. При підозрі на СБП необхідно призначити емпіричну антибіотикотерапію.

Вибір антибіотиків має відбуватися за такими критеріями: середовище зараження, рівень антибіотикорезистентності в даній місцевості, тяжкість та тип інфекції. Варто зауважити, що при негоспітальному СБП частіше призначають цефалоспорины III покоління або піперацилін/тазобактам, а при нозокоміальному СБП — карбапенеми з/без глікопептидів або даптоміцин чи лінезолід. У регіонах із низькою поширеністю мультирезистентних штамів призначають піперацилін/тазобактам, а при високій поширеності мультирезистентних штамів — також карбапенеми з/без глікопептиду або даптоміцин чи лінезолід. Інфекції з тяжким перебігом, викликані бактеріями, резистентними до багатьох протимікробних засобів, можуть потребувати призначення антибіотиків з високою нефротоксичністю, таких як ванкоміцин чи аміноглікозиди. У такому випадку слід здійснювати контроль біохімічних показників крові відповідно до локальних протоколів, адже дисфункція нирок — один із головних предикторів смерті у пацієнтів з СБП. Водночас доведено, що застосування альбуміну дає змогу уникнути прогресування гострого ушкодження нирок при СБП.

Профілактика СБП полягає у призначенні норфлуксацину пацієнтам із ЦП за шкалою Чайлда — П'ю >9 балів, рівнем білірубину $>3 \text{ мг/дл}$, порушеною функцією нирок чи гіпонатріємією, рівнем білка в асцитичній рідині $<15 \text{ г/л}$ та епізодом СБП в анамнезі.

Клінічний випадок

Пацієнт 3., 57 років. Звернувся 07.05.2018 р. зі скаргами на тиснучий біль у лівій половині живота, що посилюється перед дефекацією, тверду консистенцію калу, відрижку повітрям, слабкість, підвищену втомлюваність, збільшення об'єму живота.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим протягом 3 місяців, з моменту появи набряжків гомілок. Тоді з приводу цього звернувся до кардіолога і був обстежений з використанням лабораторних та інструментальних методів. За даними ехокардіографії у хворого була незначна гіпертрофія лівого шлуночка, результати електрокардіографії в межах норми. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) виявлено дифузні зміни печінки, спленомегалію, асцит і пієлонефрит. За даними загального аналізу крові (ЗАК) — підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), загального аналізу сечі (ЗАС) — протеїн-, лейкоцит- та еритроцитурія. Результат тесту на HBsAg — негативний, антитіла до вірусу гепатиту С — позитивний. Методом полімеразної ланцюгової реакції визначено вірус гепатиту С генотипу 3а. Пацієнту була призначена терапія: препарат, що містить фосфоліпіди та гліциризинову кислоту, спіронолактон, калію та магнію аспаргінат, нітроксолін, омепразол. Але це лікування не призвело до покращення, тому він звернувся повторно.

При огляді загальний стан середнього ступеня тяжкості, шкірні покриви бліді з іктеричним відтінком. Зріст 182 см, маса

тіла — 102 кг. Наявні набряжки гомілок із трофічними змінами шкіри, а також ознаки асцити. Дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах правої легені, перкуторно визначається приглушення в нижніх відділах справа. Живіт збільшений за рахунок асцити. Дефекація з тенденцією до запору. Сечовипускання вільне, безболісне.

Результати лабораторних досліджень. ЗАК (07.05.2018): лейкопенія — $3,42 \text{ г/л}$, еритроцитопенія — $3,77 \text{ г/л}$, гемоглобін — 106 г/л , тромбоцитопенія — 54 г/л та підвищення ШОЕ — 95 мм/год . Біохімічний аналіз крові (07.05.2018): підвищення рівня аспартатамінотрансферази — $140,12 \text{ ОД/л}$, аланінамінотрансферази (АЛТ) — $68,3 \text{ ОД/л}$, лужної фосфатази — $168,63 \text{ ОД/л}$, лактатдегідрогенази — $296,47 \text{ ОД/л}$, загального білірубину — $46,25 \text{ мкмоль/л}$ (прямої фракції — $27,93 \text{ мкмоль/л}$), у коагулограмі — зниження протромбінового індексу — $66,1\%$, збільшення протромбінового часу — $18,0 \text{ с}$, міжнародне нормалізоване співвідношення — $1,54$, у протеїнограмі — зниження рівня альбуміну — $27,77 \text{ г/л}$, підвищення глобуліну — $47,77 \text{ г/л}$. Спостерігалось також зростання рівня С-реактивного білка — $84,03 \text{ мг/л}$, незначне підвищення альфа-фетопротейну — $4,13 \text{ ОД/мл}$, феритину — 865 нг/мл , прокальцитоніну — $0,24$ та аміаку — $104,4 \text{ мкмоль/л}$. ЗАС (07.05.2018): білка не виявлено, лейкоцити вкривають усе поле зору (лейкоцитурія), еритроцити незмінені — $3-5$ у полі зору, еритроцити змінені — $1-3$ у полі зору. Мікробіологічне дослідження сечі (14.06.2018) — ріст мікроорганізмів не виявлений.

Результати інструментальних методів дослідження: езофагогастродуоденоскопія — значне варикозне розширення вен стравоходу, які займають практично половину його просвіту, та портальна гастропатія з виразкою; на гістології матеріалу зі шлунка (20.05.2018) діагностовано хронічний гастрит без атрофії та кишкової метаплазії; результат тесту на *Helicobacter pylori* негативний.

Мультиспіральну комп'ютерну томографію виконували з метою виключення наявності гепатоцелюлярної карциноми та вогнища інфекції в черевній порожнині. Результати обстеження: асцит, спленомегалія, портальна гіпертензія, зміни паренхіми нирок, мікроліт лівої нирки, випіт у правій плевральній порожнині, що підтверджує діагноз декомпенсованого цирозу печінки.

Таким чином, дані анамнезу, огляду пацієнта, інструментальних і лабораторних досліджень допомогли встановити діагноз: ЦП вірусний С, стадія В-С за шкалою Чайлда — П'ю. MELD-SCORE — 15, CLIF-C ACLF Grade — 0, CLIF-C AD Score — 47. Портальна гіпертензія. Асцит. Правобічний транссудат. Варикозне розширення вен стравоходу 2 ступеня. Портальна гастропатія. Виразкова хвороба шлунка. Спленомегалія. Тромбоцитопенія. Печінкова енцефалопатія рецидивуюча, клас II, спричинена інфекцією сечових шляхів, запором. Сечокам'яна хвороба (мікроліт лівої нирки).

Призначене лікування:

- дієта з обмеженням солі до 2 г на добу;
- фуросемід 4 мл внутрішньовенно (в/в);
- спіронолактон 100 мг 2 р/добу;
- пропранолол 10 мг 4 р/добу із подальшим титруванням

доз до максимально переносимої (у зв'язку з наявністю портальної гіпертензії та вираженим варикозним розширенням вен стравоходу з метою профілактики кровотечі);

- Дуфалак® 30 мл 3 р/добу до пом'якшення випорожнень, потім 15 мл 2 р/добу;
- рифаксимін 400 мг 3 р/добу 10 днів кожного місяця протягом 3 місяців (для зменшення проявів печінкової енцефалопатії).

Також у зв'язку з наявністю напруженого асцити, температури тіла до $37,3^\circ\text{C}$, підвищених ШОЕ, рівня С-реактивного білка та прокальцитоніну до лікування додано цефотаксим 2 г в/в через кожні 12 год протягом 5 днів та 20% розчин альбуміну 100 мл в/в крапельно.

Наявність напруженого асцити зумовила необхідність проведення лапароцентезу, дренажування черевної порожнини з аспірацією асцитичної рідини під контролем УЗД. Евакуація асцити проводилась фракційно протягом 8-10 год.

При цитологічному аналізі асцитичної рідини 10.05.2018 р. на фоні елементів крові виявлено пласти і групи клітин за типом мезотеліальних з ознаками проліферації та реактивних змін. Бактеріальний аналіз асцитичної рідини не виявив росту аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Такі дані свідчать про відсутність її інфікування.

На контрольному УЗД ОЧП від 11.05.2018 р. наявні ознаки структурних змін морфології печінки, портокавальні анастомози, демодуляція кровообігу по печінковій і портальній венах.

Після проведеного лікування загальний стан хворого покращився, показники крові та температура тіла нормалізувалися



Г.А. Соловійова

і пацієнт був виписаний зі стаціонару. Однак через місяць він знову звернувся зі скаргами на виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до $38,5^\circ\text{C}$, часте сечовипускання (вночі до 10 разів).

Повторні лабораторні та інструментальні обстеження продемонстрували такі зміни. ЗАК: лейкопенія — $2,16 \text{ г/л}$, еритроцитопенія — $3,01 \text{ г/л}$, гемоглобін — 106 г/л , тромбоцитопенія — 28 г/л та підвищення ШОЕ — 41 мм/год . Біохімічний аналіз крові: підвищення рівня АЛТ — $55,88 \text{ ОД/л}$, загального білірубину — $39,97 \text{ мкмоль/л}$ (прямої фракції — $22,89 \text{ мкмоль/л}$). Протеїнограма: зниження рівня альбуміну — $31,41 \text{ г/л}$, підвищення глобуліну — $47,49 \text{ г/л}$. Відмічалось також зростання рівня С-реактивного білка — $43,91 \text{ мг/л}$. На УЗД ОЧП наявні ознаки ЦП та зміни в паренхімі нирок.

Пацієнта обстежив уролог, який додатково встановив загострення хронічного пієлонефриту.

На основі даних анамнезу й обстеження призначено:

- левофлоксацин 500 мг в/в 1 р/добу;
- 20% розчин альбуміну 100 мл в/в 1 р/добу;
- спіронолактон 100 мг 2 р/добу;
- пропранолол 10 мг 4 р/добу;
- Дуфалак® 15 мл 2 р/добу.

Після лікування стан пацієнта покращився, він був виписаний у задовільному стані, а нормалізація загального стану та функціональних показників печінки дозволила почати противірусну терапію.

Через рік, у вересні 2019 р., пацієнт почав скаржитися на загальну слабкість. При дообстеженні було виявлено, що його маса тіла збільшилась до 98 кг, а також відзначалось зростання рівня АЛТ та гамма-глутамілтранспептидази в біохімічному аналізі крові. Тоді до стандартного лікування було додано препарат Гептрал® (Abbott) за схемою степ-терапії (внутрішньовенні ін'єкції 500 мг 1 р/добу 14 днів із подальшим переходом на пероральний прийом 1 таблетка 500 мг 2 р/добу протягом 2 місяців). Біохімічні показники крові нормалізувалися, і самопочуття хворого значно покращилося. При плановому повторному огляді в 2020 р. загальний стан пацієнта був задовільним. Дані лабораторних досліджень крові також були в межах норми.

Гептрал® — синтезований аналог ендогенної амінокислоти адеметіоніну, що міститься практично у всіх тканинах і рідинках організму, але найбільше в печінці та головному мозку. Адеметіонін діє як коензим і донор метильної групи у реакціях трансметиловання. Цей процес є невід'ємним при побудові подвійного фосфоліпідного шару мембрани клітин і сприяє її плинності. Важливо, що адеметіонін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і є важливою складовою синтезу нейромедіаторів та фосфатидилхоліну. Ця амінокислота є попередником в утворенні тіолових сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та ін.). Глутатіон — найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації.

Зниження біосинтезу ендогенного адеметіоніну характерне для всіх хронічних захворювань печінки. Зокрема, зменшення синтезу адеметіоніну впливає на появу неспецифічного симптому при захворюваннях печінки — патологічної втоми. Адеметіонін, який міститься в препараті Гептрал®, здатний поповнити цей дефіцит і сприяє нормалізації біохімічних процесів у печінці та головному мозку. Гептрал® чинить позитивний вплив та уповільнює патологічні процеси в печінці: запалення, процес фіброзування, зловисну трансформацію. Крім того, впливаючи на шляхи проведення від печінки до головного мозку, препарат зменшує або усуває «печінкову» патологічну втому.

Отже, Гептрал® — препарат із подвійним фокусом дії на печінку та головний мозок: швидко й надовго знижує рівень печінкових проб та усуває патологічну втому і слабкість у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки із внутрішньопечінковим холестазом, включаючи цироз.

Бактеріальні інфекції є частим ускладненням у хворих на ЦП й асоційовані з високим рівнем смертності. Тому необхідно вчасно та правильно підібрати емпіричну антибіотикотерапію з урахуванням джерела інфекції, місця інфікування та можливих збудників.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці педіатра і сімейного лікаря

Читання імені професора Ю.В. Белоусова

18-19 травня 2021 р. відбулася науково-практична конференція «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці педіатра і сімейного лікаря. Читання ім. професора Ю.В. Белоусова», присвячена світлій пам'яті видатного українського вченого та лікаря, заслуженого діяча науки і техніки України, завідувача кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), доктора медичних наук, професора Юрія Володимировича Белоусова.



Засновником та організатором конференції вже кілька років поспіль є завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, голова Харківської обласної асоціації дитячих гастроентерологів і нутриціологів України, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Белоусова, яка в ході роботи конференції представила слухачам оновлені рекомендації Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) щодо діагностики та лікування гострих гастроентеритів у дітей, висвітлювала проблему непереносимості білків коров'ячого молока, синдрому подразненого кишечника та функціональних запорів у дітей, а також спростувала 11 популярних міфів про імунітет та дитяче здоров'я з точки зору дитячого гастроентеролога.



Розпочалася конференція з виступу доцента кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, кандидата медичних наук Наталії Володимирівни Павленко, яка розповіла про *Helicobacter pylori* (Hr)-асоційовані захворювання у дітей крізь призму рекомендацій ESPGHAN/NASPGHAN (Північно-американське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition):

— Серед чисельних факторів розвитку хронічних захворювань верхнього відділу травного каналу одним з основних вважається інфекційний, асоційований із Hr. До захворювань із абсолютною доказовою базою щодо ролі Hr у розвитку патологічного процесу належать хронічний гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), лімфома (мальтома) шлунка та деякі види плоскоклітинного раку шлунка. Можливий опосередкований вплив Hr має на виникнення гастропатії, спричиненої дією нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП-гастропатії), функціональної диспепсії, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), екстрагастральних захворювань тощо (P. Malfertheiner et al., 2015). У педіатричній практиці сьогоденні рекомендовано розглядати нозологічні форми лише з абсолютною доказовою базою, такі як хронічний гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба ДПК та шлунка.

Відомо, що найвищий рівень інфікування Hr серед дітей спостерігається в країнах із низьким рівнем соціально-економічного розвитку (T. Alarcon et al., 2013). В Україні розповсюдженість Hr серед дітей залишається

значною та становить 67-86% (О.Г. Шадрін, 2014), при цьому частота інфікування збільшується з віком. Так, якщо у дітей 5-6 років рівень інфікованості становить 40-45%, то для дітей віком 14-15 років він сягає позначки рівня захворюваності серед дорослих – 65-75%. За даними міського дитячого гастроентерологічного відділення Харкова, інфікованість складає 54-82% та має тенденцію до зниження (О.Ю. Белоусова, Н.В. Павленко, 2014).

Частота інфікованості Hr, клінічні прояви, чутливість і можливість використання деяких діагностичних тестів, відповідь на ерадикаційну терапію та особливості розвитку побічних ефектів і алергічних реакцій у дітей суттєво відрізняються від таких у дорослих, що не дозволяє повною мірою використовувати в педіатричній практиці погоджувальні документи з діагностики та лікування дорослих пацієнтів. Зокрема, йдеться про рекомендації консенсусу Маастрихт V щодо лікування хелікобактерної інфекції у дорослих пацієнтів, де найбільш прийнятною стратегією визнана стратегія *test-and-treat* (P. Malfertheiner et al., 2015). Зниження ефективності традиційних схем ерадикації



та часта відмова від лікування, припинення і переривання терапії є основними сучасними проблемами ведення педіатричних пацієнтів із Hr. Причинами неуспішної ерадикації Hr у дітей можуть бути зростання резистентності Hr до антибіотиків, побічні ефекти антибактеріальних препаратів та інгібіторів протонної помпи (ІПП), низький комплаєнс і небажання пацієнтів та їхніх батьків приймати антибіотики.

Головним завданням для педіатрів є призначення ерадикаційної схеми, яка одразу буде мати найкращий ефект. Для вирішення цих проблем у 2017 р. були опубліковані оновлені рекомендації ESPGHAN/NASPGHAN щодо лікування Hr у дітей та підлітків. Рада експертів-педіатрів рекомендує, щоб основною метою обстеження дітей із симптомами з боку ШКТ було визначення причини їх виникнення, а не лише підтвердження інфекції Hr, а стратегія *test-and-treat* у дитячій практиці є неприйнятною. У дітей із діагностованими виразками,

ерозіями шлунка чи ДПК завжди повинно проводитися тестування на Hr, а у разі виявлення інфекції призначається терапія із подальшим підтвердженням її ефективності. Не рекомендується проводити діагностичне тестування на наявність Hr у дітей із функціональним абдомінальним болем. З метою отримання достовірних результатів діагностики Hr тест повинен виконуватися не менш як через 2 тижні після відміни ІПП та не менш як через 4 тижні після відміни антибіотиків. Первинне підтвердження Hr-асоційованого захворювання повинне базуватися на результатах гістопатологічного дослідження та щонайменше 1 іншому позитивному тесті на основі біопсії або культуральному дослідженні. При цьому для діагностики Hr-інфекції при ендоскопії верхніх відділів ШКТ повинно бути отримано

препаратів вісмуту, а також на необхідності розробки адаптованих педіатричних стандартів, які б враховували національні особливості, економічні можливості та законодавчу базу української системи охорони здоров'я.



Декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗУ) імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марина Євгенівна Маєнко розповіла про абдомінальні прояви COVID-19 у дітей:

— Незважаючи на те, що в усьому світі серед дітей зареєстровано менше випадків COVID-19, ніж у дорослих, починаючи з березня 2020 р. їх кількість неухильно зростає. Враховуючи відсутність широкомасштабного тестування та пріоритетність тестування дорослих, справжній рівень захворюваності на COVID-19 у дітей невідомий. Запровадження карантинних заходів та закриття шкіл під час пандемії навесні та влітку 2020 р. є тими факторами, які, можливо, й дозволили зменшити передачу SARS-CoV-2 та зумовили нижчий рівень захворюваності серед дітей порівняно із дорослими.

Вважається, що діти, як і дорослі, мають подібне вірусне навантаження в носоглотці, частоту вторинних інфекцій і можуть бути переносниками інфекції. Інкубаційний період не залежить від віку інфікованого та становить від 2 до 14 днів (у середньому 6 днів).

Перебіг COVID-19 характеризується широким спектром клінічних проявів, зокрема, у дітей зустрічаються скарги на лихоманку, втому, головний біль, міалгію, кашель, закладеність носа або ринорею, втрату смаку або запаху, біль у горлі, задишку або утруднене дихання, біль у животі, діарею, нудоту або блювання, погіршення апетиту. Загалом, ознаки та симптоми COVID-19 у дітей неспецифічні і подібні до ознак інших інфекційних та неінфекційних процесів, включаючи грип, стрептококовий фарингіт та алергічний риніт.

Можливість виникнення гастроінтестинальних проявів COVID-19 пов'язують із вираженою експресією рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2) в ентероцитах тонкої кишки. SARS-CoV-2 інфікує клітини шляхом зв'язування із рецептором АПФ2. Таким чином, окрім легень, органом-мішенню SARS-CoV-2 є кишечник. Про розвиток запальної реакції у кишечнику при COVID-19 свідчить високий рівень специфічного біомаркера

кальпротектину в калі (F. Trottein, H. Sokol, 2020). Внаслідок дії вірусу, а саме реплікації та спричиненого ним запалення, відбувається пошкодження кишкового бар'єру. Окрім цього, за рахунок порушення регуляції АПФ2 підвищується сприйнятливість організму до розвитку запалення, що зрештою зумовлює розвиток дисбіозу.

На відміну від дорослих, у дітей COVID-19 значно рідше має тяжкий перебіг. Рівень госпіталізації серед дітей також є нижчим у порівнянні з відповідним показником у дорослих, проте спостерігається тенденція росту цього показника. Що стосується госпіталізованих дітей, то у США близько третини таких дітей потрапляє до відділення інтенсивної терапії. У групі ризику перебувають діти віком до 1 року та ті, хто має супутні захворювання, особливо ожиріння. Проявами тяжкого перебігу COVID-19 у дітей можуть бути дихальна недостатність, міокардит, шок, гостра ниркова недостатність, коагулопатія, поліорганна недостатність, а також інвагінація кишечника, діабетичний кетоацидоз та мультисистемний запальний синдром.

Сьогодні єдиним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) для лікування COVID-19 у госпіталізованих дітей віком старше 12 років та масою тіла понад 40 кг, є ремдесивір. Дозвіл FDA на його екстренне використання дає змогу застосовувати ремдесивір для лікування дітей молодшого віку з масою тіла менше 40 кг та більше 3,5 кг. Сьогодні недостатньо даних, щоб рекомендувати або не рекомендувати використання специфічних противірусних препаратів або імуномодуляторів засобів для лікування COVID-19 у педіатричній практиці. При можливості, пріоритетним вважається залучення дітей у клінічні випробування. Як і раніше, лікування COVID-19 базується на використанні НПЗП. Щодо вітамінів С і D та цинку, то немає достатньої кількості даних, щоб рекомендувати або не рекомендувати їх прийом при COVID-19.

Роль вітаміну D у профілактиці або лікуванні COVID-19 невідома, а обґрунтування його використання в основному базується на імуномодуляторних ефектах, які потенційно можуть захистити від інфекції COVID-19 або зменшити тяжкість захворювання. Проте варто зауважити, що високий рівень вітаміну D може спричинити гіперкальціємію та нефрокальциноз. Доведено, що SARS-CoV-2 може викликати запалення шляхом інфікування клітин епітелію кишечника через рецептор АПФ2. Активно досліджується перспектива використання пробіотиків з метою профілактики та відновлення пошкодженої вірусом SARS-CoV-2 слизової оболонки кишечника шляхом модуляції мікробіоти кишечника та зменшення викликаного цим запалення. Але, беручи до уваги, що засоби для пробіотикотерапії мають різні потенційні ефекти, висновки, зроблені у кожному дослідженні, повинні розглядатися окремо.



Про еволюцію погляду на глютенозалежні стани у дітей розповіла **доцент кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, кандидат медичних наук Лідія Георгіївна Волошина:**

— Целиакія — імунно-опосередковане системне захворювання, індуковане глютенем та пов'язаними з ним проламінами у генетично схильних осіб, яке характеризується наявністю варіабельних комбінацій глютенозалежних клінічних проявів, специфічних антитіл, гаплотипів HLA-DQ2 і HLA-DQ8 та ентеропатії. За даними 1986 р., у країнах Європи поширеність целиакії складала від



1:400 до 1:8000; згідно з даними ESPGHAN за 2012 р., поширеність хвороби складає 0,5-1%. Хоча завдяки сучасним препаратам можна досягти високої якості життя пацієнтів, целиакія все ж залишається невиліковним захворюванням.

Целиакія — полігенне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування з неповною пенетрантністю патологічного гена. Цікаво те, що близько 40% здорового населення світу є носіями характерних для целиакії гаплотипів HLA-DQ2 і HLA-DQ8.

Хоча загальноприйнятої класифікації целиакії не існує, виділяють типову, атипичну та приховану («тиху») її форми.

Сьогодні в усьому світі точка зору щодо «класичних» симптомів целиакії змінилася. Маніфестація захворювання припадає на 40-60 років, а не на ранній дитячий вік, як вважалося раніше. Основними проявами целиакії є поліфекалія, збільшення розміру живота, біль у животі, блювання, зниження апетиту, недостатній зріст та маса тіла, прояви харчової алергії та фосфорно-кальцієвої недостатності, дратівливість, неспокійний сон та агресивність. Раніше вважалося, що основними ускладненнями целиакії, які можуть призвести до летальних наслідків, є кахексія та інтеркурентні захворювання на її тлі. Проте згодом на перший план вийшли пухлини ШКТ, зокрема лімфома кишечника, та аутоімунні захворювання, такі як цукровий діабет 1 типу, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Аддісона, системний червоний вовчак, склеродермія, ревматоїдний артрит тощо.

Змін зазнали і критерії діагностики целиакії. Так, на зміну загальноприйнятому раніше провокаційному тесту прийшли сучасні діагностичні критерії, які включають наявність характерних клінічних проявів та даних анамнезу, специфічних даних гістологічного дослідження слизової оболонки тонкої кишки та позитивних результатів серологічних обстежень. Важливо зауважити, що обстеження повинні бути проведені в активний період захворювання до початку

безглютенової дієти. Основним місцем взяття біопатів вважається цибулина та постцибулярна частина ДПК. Погляди на специфічність антигліадинових антитіл при целиакії також змінилися, і сьогодні їх місце посіли антитіла до тканинної трансглютамінази 2, антиендомізіальні антитіла, антитіла до дезамінованих пептидів гліадину та антиретикулінові антитіла. Загалом, враховуючи їх утворення у слизовій оболонці, антитіла при целиакії переважно відносяться до класу IgA.

Потрібно пам'ятати, що целиакія — не хвороба, а стиль життя, тому єдиним методом її лікування є довгочасна дієта із повним виключенням усіх продуктів, які містять глютен (ячменю, вівса, пшениці та жита в кількості, що перевищує 1 мг глютену на 100 г продукту). Альтернативні методи терапії,

такі як харчові добавки з ферментами, що частково розщеплюють глютен, модифікована пшениця, вплив мікрохвиль, вакцино-терапія тощо в педіатричній практиці не застосовуються.



Другий день роботи конференції розпочався з виступу **доцента кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, кандидата медичних наук Ірини Григоріївни Солодовниченко**, яка представила доповідь на тему «Новітні підходи до діагностики та лікування гастроентерогастрального рефлюксої хвороби у дитячому віці»:

— GERX — найбільш динамічно досліджувана патологія ШКТ у дітей. Систематичний огляд Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2019 р. продемонстрував, що на GERX страждає близько 1,03 млрд людей в усьому світі. За різними даними, у структурі захворювань органів ШКТ серед дитячого населення на GERX припадає від 0,2 до 25%. Основним питанням керівництва, розробленого ESPGHAN/NASPGHAN, є диференціація гастроентерогастрального рефлюксу (ГЕР) та GERX. Так, ГЕР — це потрапляння вмісту шлунка у стравохід з наявністю регургітації чи без неї, а також блювання. GERX — це стан, при якому ГЕР призводить до появи симптомів, що турбують, та/або ускладнень.

Діагностика GERX на ранніх стадіях заснована на первинному зверненні та аналізі клінічної картини захворювання. Попередній діагноз GERX може бути встановлений на підставі типових симптомів — печії та регургітації. В цьому випадку рекомендується емпірична медикаментозна терапія за допомогою ІПП. Для більшості дітей даних анамнезу і об'єктивного обстеження, за відсутності тривожних симптомів, таких як блювання жовцю, лихоманка, гематомезис та втрата маси тіла, достатньо, щоб діагностувати GERX та розпочати відповідне лікування, при цьому діагностичне тестування не потрібне. На сьогоднішній день золотого стандарту для діагностики GERX у немовлят та більш страших дітей не існує (A.R. Rosen et al., 2018). При загрозливих ознаках, таких як блювання з кров'ю, рекомендовано проводити ендоскопічне дослідження з біопсією

для визначення ускладнень GERX (стравохід Барретта, стриктури) та діагностики еозинофільного або інфекційного езофагіту. Імпеданс-rH-моніторинг проводиться з метою оцінки ефективності антисекреторної терапії та диференційної діагностики гіперчутливого стравоходу і функціональної печії. Рентгенологічне дослідження з барієм та ультрасонографічне дослідження використовуються лише для виключення анатомічних аномалій, а манометрія та сцинтиграфія для діагностики GERX не використовуються.

Лікування GERX розпочинається перш за все рекомендацією зміни способу життя, що передбачає позиційну терапію для дітей віком >1 року, корекцію об'єму та частоти вигодовувань відповідно до віку та маси тіла дитини, зміну дієти матері, зокрема, відмову від коров'ячого молока та яєць. Для запобігання зригуванням рекомендовано використовувати загусники суміші, а при штучному вигодовуванні — перевести дитину на 2-4 тижні на суміші на основі високогідролізованого білка та амінокислот. Важливо звернути увагу батьків на те, що надмірна маса тіла дитини може підвищувати частоту GER. Масажи та методи компліментарної медицини, такі як пре- та пробіотики, препарати на основі трав при GERX неефективні.

Медикаментозне лікування передбачає призначення ІПП на 4-8 тижнів як першу лінію лікування дітей із GERX, а при неможливості їх використання — H2-гістаміноблокатори (необхідно враховувати вікові обмеження при застосуванні конкретних препаратів). Проте у пацієнтів із позастравохідними симптомами GERX використання цих препаратів не рекомендоване. Для лікування GERX також застосовують антациди та альгірати, проте вони не рекомендовані при хронічному перебігу GERX. Емпіричне лікування ІПП для підтвердження GERX у дітей також не використовується. Враховуючи відсутність вагомих даних про клінічну ефективність прокінетиків при GERX, їх призначення не рекомендується.

Варто відзначити, що GERX — не одне захворювання, а спектр фенотипів з унікальними патофізіологічними механізмами, які керують сприйняттям симптомів. Серед фенотипів неерозивної рефлюксої хвороби сьогодні виділяють гіперчутливість стравоходу та функціональну печію. Так, при наявності скарг на печію у хворих із непідтвердженим раніше діагнозом GERX, при нормальній ендоскопічній і гістологічній картині слизової оболонки стравоходу, рекомендовано проведення добової внутрішньостравохідної рН-імпедансометрії (без призначення ІПП). Отримання нормальних показників рівня кислотності та відсутність зв'язку симптомів із рефлюксом свідчать про функціональну печію, а наявність зв'язку симптомів із рефлюксом є ознакою гіперчутливості стравоходу до рефлюксу. При неерозивній рефлюксої хворобі спостерігають підвищення експозиції кислоти у стравоході (Q. Aziz et al., 2016; P. Aggarwal et al., 2020). Гіперчутливість стравоходу та функціональна печія, як і інші функціональні розлади, не призводять до серйозних ускладнень, проте погіршують якість життя, а для їх лікування використовують трициклічні антидепресанти у невеликих дозах та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (R. Fass et al., 2020).

Отже, впродовж двох днів роботи конференції було представлено багато цікавих доповідей, у яких висвітлювалися питання інновацій у діагностиці та лікуванні захворювань травної системи у дітей, коморбідної патології, проблем харчування та здорового способу життя. Окрім цього, присутні мали змогу обмінятися практичним досвідом щодо особливостей надання гастроентерологічної допомоги в часі COVID-19, що, безумовно, сприяє професійному зростанню лікарів і підвищенню якості надання медичної допомоги дітям в Україні на усіх рівнях.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



О.М. Радченко, д. м. н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Доброякісні гіпербілірубінемії (спадкові пігментні гепатози) та їхнє місце в практиці сімейного лікаря

Для сучасного популяційного здоров'я населення притаманно погіршення структурно-функціонального стану печінки, спричинене численними екзогенними (синтетичні продукти харчування, алкоголь, лікарські засоби, хімічні речовини в побуті та на виробництві, гепатотропні віруси) й ендогенними (хвороби всіх систем, ожиріння) факторами. Ураження печінки належать до найпоширеніших у популяції, часто стають коморбідним тлом і значною мірою зумовлюють ефективність лікування та профілактики всіх інших хвороб, адже зміни функції печінки впливають на метаболізм медикаментів і подеколи обмежують можливості лікування [1].

Ураження печінки завжди розвиваються стадійно: стеатоз → гепатит → цироз → гепатоцелюлярна карцинома. Проте клінічні, лабораторні та інструментальні прояви на стадіях гепатозу часто неспецифічні та неясні, що призводить до гіподіагностики та відсутності профілактичної настороженості. Тож особливого значення набувають генетично зумовлені спадкові пігментні гепатози — доброякісні гіпербілірубінемії (ДГБ) — ураження печінки дистрофічного характеру, що розвиваються з генетично детермінованих ензимопатій із порушенням внутрішньопечінкового обміну білірубину та проявляються порушеннями функцій печінки.

Наукові погляди на клінічне значення пігментних гепатозів не однотайні: з одного боку, вони вважаються підґрунтям і початком значніших уражень печінки, а з другого — нещодавно описаними антиоксидантними властивостями білірубину. Виявилося, що синдром Жильбера (СЖ) асоціюється із вдвічі нижчим ризиком смерті від вік-залежних хвороб унаслідок антиоксидантних властивостей білірубину [2], зокрема білірубину ІХа. Хоча зниження ризику кардіоваскулярних хвороб у пацієнтів із СЖ показано в декількох дослідженнях, більшою мірою це стосується осіб із певним генотипом — (ТА)₇/(ТА)₇, на відміну від звичайного генотипу (ТА)₆/(ТА)₆ [3]. Однак питання клінічного значення ДГБ є складнішим, адже, співіснуючи із пацієнтом усе життя, вони можуть істотно впливати на шляхи трансформації всіх ліків і ксенобіотиків в організмі, змінювати природний перебіг інших хвороб внутрішніх органів і безпосередньо ініціювати тяжкі форми уражень печінки та жовчовивідних шляхів. Тому вчасна діагностика, профілактика та раціональне лікування є важливими аспектами сучасної медичної практики [4].

Роль печінки в обміні білірубину достатньо вивчена. Білірубін — це продукт метаболізму гемопroteїнів, які утворюються з гемоглобіну еритроцитів після їх розпаду. За добу в людини розпадається приблизно 1% еритроцитів, які містять 6-8 г гемоглобіну. Оскільки з 1 г гемоглобіну утворюється 35 мг білірубину, добова його продукція теоретично має бути 220-290 мг, але реально цей показник є дещо нижчим і становить 200-250 мг. Цей вільний білірубін не розчиняється в рідинах, тому для його транспорту потрібен носій — білок крові альбумін, 1 моль якого може зв'язати 2 моля білірубину. За нормального вмісту білка сироватки крові це становить 70 мг пігменту на 100 мл плазми. Насправді білірубину зв'язується менше, бо деякі екзогенні й ендогенні речовини конкурують із ним за альбумін (кофеїн, саліцилати, сульфаніламиди). Первісний білірубін називається вільним, або непрямим, оскільки безпосередньо не взаємодіє з діазореактивом Ерліха й дає позитивну реакцію лише після осадження білків плазми крові. Прямий зв'язаний білірубін, який виявляється у зв'язку з глюкуронідом і дає пряму реакцію з діазореактивом Ерліха, є нетоксичним і легко проходить крізь біологічні мембрани. Вміст загального білірубину в крові дорослої людини становить від 8,5 до 20,5 мкмоль/л, із них близько 75% — це вільний непрямий білірубін (6,5-15,4 мкмоль/л), а 25% — зв'язана фракція (2,1-5,1 мкмоль/л). Отже, в печінці відбуваються захоплення комплексу білірубін + альбумін із плазми, поєднання його з глюкуроною кислотою й екскреція утвореної сполуки в жовчний капіляр. Порушення кожного

етапу окремо чи декількох одночасно, зумовлене генетично, і спричиняє ДГБ.

Історія

Історія вивчення ДГБ налічує 120 років. Уперше синдром описав французький професор клінічної медицини Ніколя Огюстен Жильбер (A. Gilbert, P. Lereboullet, 1901), який багато зробив для розвитку гепатології. Тривалий час ДГБ (холемії, за термінологією Жильбера) не відокремлювали від хронічного гепатиту та гемолітичної анемії в самостійну нозологічну форму.



Ніколя Огюстен Жильбер (1858-1927)

До 1961 року в СРСР було описано лише 30 таких клінічних спостережень (перший — у 1928 році доктором Ліфшицем). На українських теренах ДГБ вперше описав професор Львівського медичного університету Юліан Ілліч Децик у 1963 році. Лише через 50 років від першого опису СЖ були відокремлені й охарактеризовані інші форми ДГБ — жовтяниці Крігlera — Найяра (J.F. Crigler, V.A. Najjar, 1952), Ротора (A.B.M.L. Rotor, A. Florentin, 1948), Дабіна — Джонсона (I.N. Dubin, F.B. Johnson, 1954), Люсі — Дріскола (I. Arias et al., 1965).



Юліан Ілліч Децик (1920-1997)



Джон Філдінг Кріглер (1919-2018)

американський педіатр, завідувач відділення ендокринології



Віктор Ассад Найяр (1914-2002)

американський педіатр і мікробіолог ліванського походження



Артуро Бельеса Ротор (1907-1988)

філіппінський лікар-інтерніст, відомий письменник, музикант, дипломат; хворів на ДГБ



Ізідор Натан Дабін (1913-1980)

канадсько-американський патолог-дослідник, який разом із Франком Б. Джонсоном (1919-2005), військовим лікарем-патологом, описав синдром Дабіна — Джонсона



О.М. Радченко

Класифікація

До ДГБ належать некон'юговані (1) та кон'юговані (2) форми:

- 1а) синдром Жильбера;
- 1b) синдром Крігlera — Найяра;
- 1с) синдром Люсі — Дріскола;
- 2а) синдром Дабіна — Джонсона;
- 2b) синдром Ротора (кон'югована та некон'югована ДГБ).

Радянський гепатолог А.Ф. Блюгер (1926-2007) виокремлював ще післягепатитну гіпербілірубінемію, яка визнається не всіма вченими, оскільки, на їхню думку, перенесений гепатит у таких пацієнтів лише зумовлює клінічну маніфестацію наявного генетичного дефекту.

Синдром Жильбера належить до найчастіших форм ДГБ, спостерігається майже в 5% населення, дещо рідше в азіатів і значно частіше в африканців (36%), у 10 разів частіше в чоловіків, аніж у жінок. СЖ успадковується за аутосомно-домінантним типом, спричиняється мутаціями гена UGT1A1, які зумовлюють зменшення активності глюкоронілтрансферази-1A1 [5]. Патогенез СЖ включає декілька ланок, які можуть мати різну вираженість: посилений гемоліз еритроцитів із вкороченням тривалості їхнього життя, зменшення захоплення гепатоцитами білірубину з крові та зниження кон'югаційної функції печінки. Виникнення жовтяниці зумовлено найперше порушенням кон'югації та захоплення білірубину гепатоцитами, а другорядну роль відіграють підвищений гемоліз і порушення екскреції білірубину з печінкової клітини. Морфологічно спостерігаються жирові інфільтрації печінки та помірне відкладення пігменту. Гістоензимологічні дослідження біоптату печінки виявляють зростання активності лужної фосфатази (ЛФ) печінкових і купферових клітин.

Клініка СЖ є неспецифічною. Незважаючи на спадковий характер патології, перші її прояви з'являються зазвичай у підлітковому чи молодому віці, коли людина починає виконувати значні фізичні навантаження та підлягає впливу інших несприятливих факторів на печінку (вживання алкоголю), що зумовлює часте виявлення СЖ під час військової служби. До появи жовтяниці (коли вміст білірубину крові ≥ 34 мкмоль/л) діагностика зазвичай утруднена. Провокують жовтяницю перевтома, фізичне навантаження, інфекції жовчних шляхів, уживання ліків та алкоголю. Н.О. Жильбер описав характерну клінічну триаду: жовтяниця, ксантелазми повік і печінкові маски. Проте, за нашими спостереженнями, ксантелазми повік і печінкові маски є пізніми проявами синдрому. Часто пацієнтів турбує також біль у животі різного характеру, диспепсія, астеновегетативні прояви. Фізикальне обстеження виявляє певне збільшення печінки, переважно помірне, іноді може збільшуватися селезінка, якщо синдром перебігає за так званим спленомегалічним, несприятливішим варіантом, описаним Н.О. Жильбером дещо пізніше — в 1907 році. За нашими спостереженнями, серед 63 обстежених військових із ДГБ, які проходили стаціонарне лікування, у 3% симптоми з'явилися після гострого гепатиту А, у 2% — після гострої респіраторно-вірусної інфекції, у 2% — після значного фізичного навантаження, 1% осіб відзначали наявність СЖ із дитинства, тоді як у решти (92%) прояви ДГБ виникли без явного провокувального фактора та маскувалися скаргами, притаманними ураженням стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки [6].

Тобто у молодих осіб із гастроентерологічними скаргами має бути діагностична настороженість щодо ДГБ.

Стандартне додаткове лабораторно-інструментальне обстеження досить легко дає змогу запідозрити ураження печінки, але для діагностики власне ДГБ та його форми є недостатньо специфічним, тому діагноз СЖ, як і всіх ДГБ, встановлюється переважно після виключення інших хвороб печінки, передусім гепатитів. Зміни скринінгових показників крові є невираженими: загальний аналіз крові відповідає нормі або еритроцити та гемоглобін є дещо зниженими внаслідок гемолізу зі зниженням осмотичної резистентності еритроцитів. Біохімічні показники характеризуються періодичним збільшенням білірубину (переважно непрямого) й уробіліну сечі, періодично також підвищуються в крові маркери цитолізу та холестази (передусім аланінамінотрансфераза (АЛТ) та ЛФ) на тлі нормальних значень проб, які відображають стабільність колоїдів сироватки крові (реакція Таката-Ара, Вельтмана, тимолова проба). Приблизно через 5 років від початку маніфестації хвороби можуть виникати гіпоальбумінемія та гіпохолестеринемія. Біохімічні зсуви свідчать про те, що в основі СЖ лежить ураження гепатоцита з ознаками цитолітичного та біліарно-екскреторного синдромів, тому в плані лабораторного обстеження обов'язковим є ретельне виключення інфікування вірусами гепатитів (В, С, D, E).

За нашими даними, у пацієнтів із СЖ лабораторні параметри корелювали між собою (рис.) із найпотужнішими центрами фокусування – лейкоцити та моноцити периферичної крові, ЛФ, АЛТ й індекс де Рітиса. Звертає на себе увагу те, що рівень моноцитів периферичної крові, які є основними антигенпрезентувальними клітинами, за умови класичного бактеріального запалення зі збільшенням лейкоцитозу, навпаки, зменшувався й був паралельним змінам ШОЕ. Тобто в пацієнтів із ДГБ будь-яке бактеріальне запалення перебігає атипично, свідченням чого також є відсутність інших маркерів запалення (С-реактивний білок, загальний фібриноген, серомукоїди, сіалові кислоти) в плеяді істотних кореляцій. Підтвердженням цього була поява аденопатії та лімфаденіту з нагноєнням атероми (3,2%) серед обстежених 63 пацієнтів із ДГБ. Натомість прогресування синдрому холестази в пацієнтів із ДГБ асоціюється з цитолізмом гепатоцитів і порушеннями вуглеводного метаболізму [6].

Найнесприятливішою ознакою для пацієнтів із СЖ виявилася лейкопенія периферичної крові, оскільки вона супроводжувалася (1) зменшенням гранулоцитів, яке асоціювалося зі зростанням трансаміназ, ЛФ і гіперглікемією; (2) тромбоцитопенією, що корелювала з анемією та зростанням сечовини як маркера підвищеного

катаболізму; (3) моноцитозом, який також корелював із вмістом сечовини та ШОЕ; (4) гіпопротейнемією, що асоціювалася з гіпокоагуляцією (за протромбіновим індексом). Особливо небезпечними такі прояви стають в осіб старшого віку (істотні зв'язки з віком). Тобто лейкопенія периферичної крові у хворих на СЖ можна вважати простим інформативним маркером несприятливого клінічного перебігу й потреби перегляду лікувальної тактики. І навпаки: прогресування ураження печінки зі зростанням трансаміназ і ЛФ опосередковано призводитиме до послаблення антибактеріального захисту, геморагічного й анемічного синдромів, активації неспецифічного запалення. Хоча в наше дослідження були залучені молоді (середній вік – 29 років) військовослужбовці, середні значення лабораторних показників яких були в межах норми, у 3,2% із них загальна кількість лейкоцитів була низькою ($<4 \times 10^9/\text{л}$), тобто саме на них варто звернути увагу лікарям [7].

Інструментальне дослідження печінки та жовчних шляхів у пацієнтів із СЖ може не виявляти змін або переважно давати картину підвищеної ехогенності печінки. Часто в таких пацієнтів сонографічно виявляються холелітіаз і висока кислотність шлункового соку (РН-метрія) із запальними чи ерозивно-виразковими змінами слизової оболонки стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ФЕГДС). Обстеження 63 пацієнтів із СЖ показало, що тільки в 6,4% хворих на ДГБ була нормальна картина під час ФЕГДС. В інших виявлялися ураження стравоходу (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – 4,2%, езофагіт – 14,9%), шлунка (поліп без метаплазії – 2,1%, гастрит – 63,8%, ерозії шлунка – 10,6%, дуоденогастральний рефлюкс – 31,9%, гастропатія еритематозна – 2,1%) та дванадцятипалої кишки (виразки – 10,6%, рубцева деформація – 12,8%, бульбіт і дуоденіт – 38,3%) [8].

Перебіг СЖ є хвилеподібним із періодами ремісії та загострення, що часто провокуються алкоголем, фізичним навантаженням, інфекційними хворобами. Зі зростанням віку пацієнтів збільшується частота непереносимості алкоголю, жирів, з'являється гепатомегалія, зростає активність АЛТ та ЛФ. СЖ у половині випадків поєднується з іншими хворобами, найчастіше з гепатитом, холелітіазом, хронічними запаленнями жовчних шляхів, гастритами, дуоденітами та пептичними виразками. За нашими даними, частота такого поєднання наближається до 100%.

Синдром Кріглера – Найяра успадковується за аутомно-рецесивним типом (дефектний ген зменшення кон'югаційної функції печінки) та характеризується майже повною нездатністю печінки кон'югувати білірубін унаслідок дефіциту глюкуронілтрансферази. Значна гіпербілірубінемія виникає з перших

днів (синдром переважно діагностується в новонароджених) і триває все життя. Описано два типи: 1 – повна чи майже повна відсутність ферменту, несприятливий прогноз; 2 – описаний Arias у 1962 році (синдром Ariasa), зменшення активності ферменту $<10\%$, що відповідає на лікування фенобарбіталом, прогноз більш сприятливий. Диференційна діагностика передусім проводиться з фізіологічною та гемолітичною жовтяницями новонароджених. Особливостями синдрому Кріглера – Найяра є (1) ураження центральної нервової системи, у тому числі фатальні, коли під час секції виявляються жовте забарвлення та некроз ядер (kernicterus); (2) ахолічні випорожнення; (3) звичайна тривалість життя еритроцита; (4) постійно високий рівень білірубину крові та (5) нормальна бромсульфалеїнова проба, яка свідчить про нормальну екскреторну здатність печінки, (6) у складі жовчі виявляються лише сліди білірубину. Якщо такі пацієнти виживають, у них спостерігається відставання у фізичному та психічному розвитку. Прогноз загалом несприятливий.

Синдром Люсі – Дріскол – рідкісна родинна транзиторна гіпербілірубінемія новонароджених – успадковується за аутомно-рецесивним типом від матері, що має цю хворобу. Описано менше півсотні таких випадків, жовтяниця з'являється на 3-5-й день життя та зникає через 3 тиж. Окрім генетичного дефекту глюкуронілтрансферази, синдром також пов'язаний із наявністю в грудному молоці матері стероїдного фактора, який ще більше пригнічує фермент уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазу, що призводить до вираженішого порушення кон'югації білірубину, проте сам цей фактор дотепер не встановлений. Якщо такі пацієнти виживають, розвиток дитини не страждає, проте первинне зростання білірубину може призводити до судом унаслідок уражень ядер центральної нервової системи (kernicterus).

Синдром Дабіна – Джонсона – кон'югована форма ДГБ – успадковується за аутомно-домінантним типом і посідає друге місце за частотою виявлення серед ДГБ після СЖ. Найчастіше трапляється серед іранських євреїв. У патогенезі відіграє роль порушення екскреторної функції печінки, що призводить до регургітації білірубину; часто спостерігається порушення активності протромбіну. Синдром характеризується хронічною або інтермітувальною гіпербілірубінемією зі змінами проб екскреторної функції печінки. Морфологічно відрізняється тим, що в гепатоцитах накопичується темний пігмент (чорний колір печінки). Клінічні симптоми є неспецифічними: втомлюваність, біль у животі, нудота, втрата апетиту, збільшення печінки. Критерії діагнозу: повторне підвищення рівня бромсульфалеїну крові після навантаження ним, не контрастуються чи пізно контрастуються жовчні шляхи, темний (чорний) колір печінки при лапароскопії. Прогноз сприятливий.

Синдром Ротора – аутомно-рецесивно успадкована ДГБ, що найбільше подібна до синдрому Дабіна – Джонсона. Характеризується порушенням екскреторної функції печінки, є одночасно кон'югованою та некон'югованою ДГБ. Проявляється хронічною чи періодичною жовтяницею зі зростанням зв'язаного пігменту крові. При цьому синдромі часто спостерігається гепатоспленомегалія. На відміну від синдрому Дабіна – Джонсона, відзначається нормальна гістологія печінки, жовчні шляхи візуалізуються (повільніше чи слабше, ніж у нормі), а вміст копропорфірину сечі нормальний або $<70\%$ його складає ізомер-1 (при синдромі Дабіна – Джонсона $>80\%$). Не потребує лікування. Прогноз сприятливий.

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика всіх ДГБ проводиться, на жаль, лише методом виключення та є досить складною. Остаточне питання в багатьох випадках може бути вирішене лише після морфологічного дослідження біоптату печінки та генетичних досліджень. Слід пам'ятати про те, що наявність ДГБ у пацієнта часто слугує основою та провокувальним фактором розвитку інших уражень (вірусних, токсичних), тобто присутності відразу декількох механізмів і шляхів уражень. Найбільш важливою та складною є диференціація ДГБ з іншими хворобами печінки

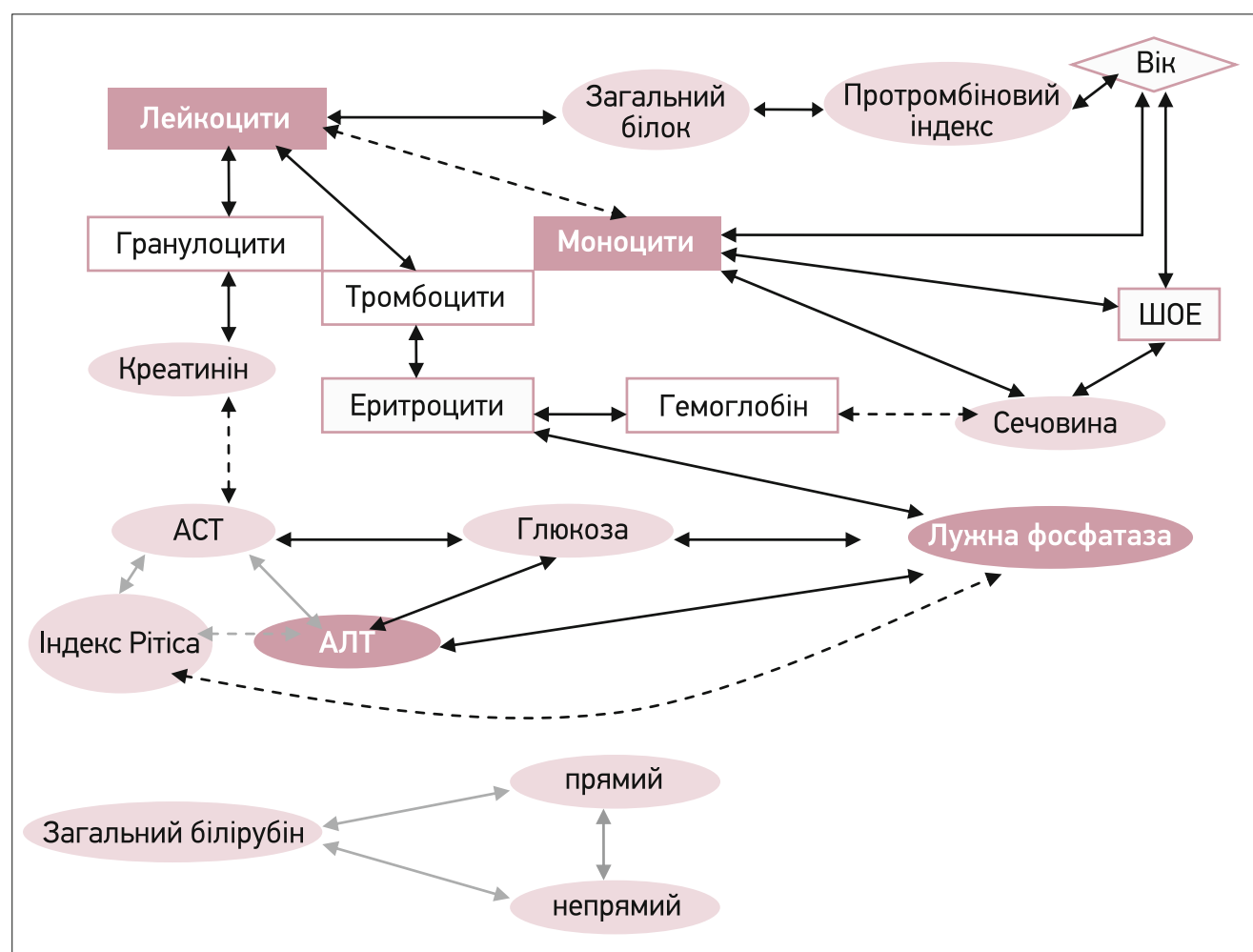


Рис. Істотні кореляційні зв'язки лабораторних параметрів у пацієнтів із СЖ

Продовження на стор. 30.

Доброякісні гіпербілірубінемії (спадкові пігментні гепатози) та їхнє місце в практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 28.

(табл. 1). Хронічні холестатичні жовтяниці (внутрішньо- та позапечінкові) характеризуються підвищенням зв'язаного білірубину, симптомами холестази, свербінням шкіри, високою активністю ЛФ, гіперхолестеринемією. Проте прищільна увага має бути спрямована на використання чутливіших, аніж скринінгові, методів діагностики вірусів гепатитів (полімеразно-ланцюгова реакція) та, можливо, маркерів аутоімунних реакцій. Біліарні форми цирозу печінки проявляються зазвичай високими рівнями білірубину, частіше трапляються в осіб середнього віку, але так само не мають патогномонічних ознак за винятком наявності антимітохондріальних антитіл за умови первинного біліарного цирозу. Для виключення вторинних біліарних цирозів потрібно прищільно визначити стан жовчовивідних шляхів, використовуючи не лише стандартне сонографічне дослідження, а й ретроградну панкреатохолангіографію. Наша клінічна практика свідчить, що присутність камінця в протоках може бути субклінічною (відсутність типового больового синдрому, незначна гіпербілірубінемія до 30 мкмоль/л, відсутність сонографічних проявів при стандартному обстеженні). Виключення алкогольних токсичних гепатитів потребує ретельного збору анамнезу та визначення вмісту γ -глутамілтранспептидази, яка вважається неспецифічним маркером алкогольного ураження. Слід пам'ятати, що пацієнти часто дають неправдиву інформацію про кількість ужитого алкоголю, особливо на стадіях збереження критичного ставлення до себе, тобто на початку алкогольних токсичних змін. Активна гемолізу при ДГБ потребує виключення гемолітичних анемій, для котрих притаманні (1) зменшення осмотичної та механічної резистентності еритроцитів, зміна їхньої морфології, підвищена екскреція уробіліногенових тіл; (2) накопичення заліза у вигляді гемосидерину в печінкових клітинах; (3) початок клінічних проявів до 10-річного віку хворого; (4) часто спленомегалія та виражена анемія, що рідко діагностується за умови гепатозів; (5) зменшення тривалості життя еритроцитів (менше 15 днів), тоді як у разі гепатозів вона хоч

і зменшена, але перевищує 15 днів. Важливою є диференціація ДГБ між собою (табл. 2).

Лікування

Терапія ДГБ дотепер залишається проблемною, й багато питань є дискусійними, хоча не викликає сумнівів, що пацієнти мають перебувати під спостереженням лікаря. Правова база обстеження та лікування таких пацієнтів ще недостатньо оформлена. Регламентується лікування в дітей Наказом МОЗ № 255 від 27.04.2006 («Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтяниці новонароджених»). Пацієнти з ДГБ мають обмеження щодо військової служби, які залежать від ступеня порушень функції печінки, що визначається індивідуально (Наказ МОЗ України № 402 від 14.08.2008 «Про затвердження Положення про військово-лікарську експертизу в Збройних Силах України»).

Лікування має обов'язково розпочинатися з модифікації способу життя, що потребує ретельної тривалої роботи та зусиль як пацієнта, так і лікаря. Протипоказані значні фізичні навантаження й алкоголь. Харчування має бути раціональним із контролем калоражу для запобігання збільшенню маси тіла та прогресуванню стеатозу печінки. Обов'язковою умовою є перегляд усіх медикаментів, які приймає пацієнт, і виключення засобів, які спричиняють або збільшують холестаз у печінці, призводять до некрозу гепатоцитів (табл. 3), лейкопенії. Дози всіх медикаментів мають бути ретельно вивірені, кількість лікарських засобів, які пацієнт приймає постійно чи тривало, має бути зменшена до мінімуму [9].

Виключення засобів, які спричиняють або збільшують холестаз і цитоліз у печінці чи призводять до лейкопенії, зумовлює певні труднощі. Проблемним стає лікування інших хвороб травної системи, які є супутніми в понад 90% пацієнтів із ДГБ. За даними Державного формуляра лікарських засобів, який містить рекомендації щодо раціонального призначення та використання препаратів з урахуванням ефективності, безпеки й економічної доцільності їх застосування, лейкопенію та холестаз одночасно можуть спричиняти всі макроліди, синтетичні

пеніциліни, метронідазол, тетрацикліни й інгібітори протонної помпи, які становлять основу антигелікобактерної терапії, причому у високих дозах, а тривалість такої терапії збільшується з кожним оновленням Маастрихтського консенсусу. Цілком можливо, що саме антигелікобактерна й антикислотна терапія могли провокувати клінічні та лабораторні прояви ДГБ у більшості обстежених нами пацієнтів.

Також лейкопенію одночасно з холестазом можуть зумовлювати всі блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, практично всі антибактеріальні засоби, що використовуються нині в клінічній практиці, кардіологічні препарати (блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, сартани, сечогінні, у тому числі їх фіксовані комбінації, статини), антикоагулянти, деякі пероральні гіпоглікемічні (гліметірид), антипроліферативні (лефлуномід) і нестероїдні протизапальні препарати. Крім того, не варто призначати засоби, які спричиняють моноцитоз (гризофульвін і галоперидол).

Оскільки етіотропного лікування генетичних дефектів не існує, основу терапії ДГБ становлять засоби умовно патогенетичного та симптоматичного спрямування: барбітурати, флумецинол, урсодезоксихолева кислота (УДХК), фототерапія, обмінні гемотрансфузії. Лише допоміжне значення мають інші гепатопротектори, вітаміни, жовчогінні та седативні засоби.

Механізми дії барбітуратів: 1) індукція утворення мікросомальних ферментів (глюкуронілтрансферази); 2) збільшення екскреції білірубину; 3) збільшення утворення акцепторів білірубину в гепатоциті; 4) активація утворення інших метаболітів гема. Фенобарбітал призначається в дозі 0,15 г на добу впродовж 1-2 міс. Флумецинол належить до групи гепатопротекторів, індукуює оксидазну ферментативну активність мікросом печінки, посилює утворення глюкуронідів, сприяє виведенню з організму ендогенних та екзогенних метаболітів, збільшує виділення жовчі; на мікросомальні ферменти діє відносно вибірково, інших виражених фармакологічних ефектів не має; ефект з'являється через 5 днів застосування.

УДХК має антихолестатичний, холеретичний, цитопротекторний, антиапоптичний, імуномодулювальний, гіпохолестеринемічний, протизапальний, антиоксидантний, літотічний і протипухлинний ефекти [10], що зумовлює доцільність її застосування при ДГБ. Власний досвід 10-річного спостереження свідчить про користь застосування УДХК у пацієнта із СЖ: загальний білірубін стабілізувався на рівні 105-110% від норми, а прямий білірубін знизився [11]; нині триває вивчення клінічної ефективності препаратів УДХК для лікування ДГБ у новонароджених. Фототерапія (лампи денного світла, кварцові лампи, сонячне опромінення) запропонована для лікування синдрому Кріглера – Найяра. Вона сприяє перетворенню білірубину на полярніші діазонегативні, менш токсичні деривати.

Первинна профілактика ДГБ полягає лише в скринінгу населення на генетичні аномалії та вроджені хвороби, що на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я в нашій країні нездійсненно. Проте загальна схема відповідає раніше описаним етапам гепатопротекції та профілактики уражень печінки: I – оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки; II – визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки; III – індивідуальний підбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки; IV – моніторинг стану печінки й ефективності лікування, корекція профілактичних методів, кожен з яких здійснюється за трьома напрямками: вірусне/аутоімунне, алкогольне, медикаментозне/токсичне [1].

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця 1. Диференціація спадкових гіпербілірубінемій із хронічним гепатитом і біліарним цирозом печінки			
Критерій	Хронічний гепатит	Біліарний цироз	ДГБ
Білірубін загальний: • прямий • непрямий	++ ++ Норма (+)	++ ++ ++	+ (-) + +
АСТ	++ (+)	++ (+)	Норма
АЛТ	++	++ (+)	Норма (+)
ЛДГ ЛДГ5	++ ++	+ +	Норма Норма
ЛФ	За холестази (+)	+++	Норма
Загальний білок	Зменшення	Зменшення	Норма
Альбумін	Зменшення	Зменшення	Норма
Гамма-глобулін	+++	+	Норма
Осадкові проби	+++	++	Норма
Жовчні пігменти сечі	+	+	+/-
Холестерин	Норма/зменшення	Норма/+	Норма
Протромбін	Зменшення	Норма/зменшення	Норма

Таблиця 2. Диференційна діагностика спадкових гіпербілірубінемій				
Симптом	Синдром Жильбера	Синдром Кріглера – Найяра	Синдром Дабіна – Джонсона	Синдром Ротора
Початок хвороби	Підлітки	Новонароджені	Підлітки	Діти
Білірубінемія	Переважає вільного	Тільки вільного	Переважає зв'язаного чи вільного та зв'язаного однаково	
Білірубінурія	Немає	Немає	+	+
Бромсульфалеїнова проба	Норма	Норма	Повторне підвищення барвника	Затримка барвника через 45 хв
Холестографія	Норма	Норма	Не заповнюються чи слабо заповнюються після введення контрасту	
Перебіг	Сприятливий	Несприятливий	Сприятливий	
Морфологія	Норма або активація купферових клітин	Норма чи жирово-ва дистрофія	Пігмент	Норма
Спадковість	Домінантна	Рецесивна	Домінантна	Домінантна

Таблиця 3. Медикаменти, що спричиняють цитоліз гепатоцитів і печінковий холестаз			
Ліки, що зумовлюють цитоліз гепатоцитів (↑ АЛТ)		Ліки, що зумовлюють і цитоліз, і холестаз (↑ ЛФ й АЛТ)	Ліки, що зумовлюють холестаз (↑ ЛФ і тимолової проби)
Акарбоза, парацетамол, алопуринол, амідарон, баклофен, бупропіон, вальпроєва кислота, ізоніазид, кетоканазол, лізиноприл, метотрексат, нестероїдні протизапальні препарати		Амітриптилін, азатіоприн, ко-тримоксазол, верапаміл, еналаприл, каптоприл, кабазепін, статини, тетрацикліни, тразодон, тривафлораксин, флуоксетин, фітопрепарати	Амоксицилін з клавулановою кислотою, анаболічні стероїди, еритроміцин, естрогени, ірбесартан, клопідогрель, міртазапін, пероральні контрацептиви, тербінафін, трицикліні антидепресанти, фенотіазини, хлорпромазин

COVID-19 у гастроентерології: що відомо на сьогодні?

З моменту спалаху захворювання у грудні 2019 р. пандемія COVID-19 поширилася майже на всі країни і території та призвела до довгострокових наслідків для всіх верств населення. Наприкінці квітня 2021 р. кількість людей, що захворіли на COVID-19 від початку пандемії, становила понад 140 млн, а щонайменше 3 млн людей померли. Ризики COVID-19 пов'язані не лише із власне захворюванням, але й з необхідністю термінової реорганізації медичної допомоги, зокрема й гастроентерологічної. Особливо актуальним стало питання сприйнятливості, моніторингу, діагностики та лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

COVID-19 і травна система: патофізіологія

Як відомо, для проникнення в клітини-мішені господаря вірус SARS-CoV-2 використовує поверхневий спайковий білок, за допомогою якого зв'язується із рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2) після активації спайкового гліко-протеїну трансмембранною сериною протеазою 2 (TMPRSS2). Хоча в основному АПФ2 та TMPRSS2 експресуються на поверхні клітин дихального тракту, було встановлено, що у великій кількості вони експресуються також і на щіточковій облямівці ентероцитів, а повідомлення про кишкові прояви інфекції SARS-CoV-2 підкреслюють потенційний вплив запальної реакції кишечника. Так, проникнення та реплікація вірусу SARS-CoV-2 в ентероцитах кишечника описані в багатьох дослідженнях, додатковим доказом чого є тривале виявлення вірусу SARS-CoV-2 у зразках калу пацієнтів із COVID-19. Все це свідчить на користь існування фекально-орального шляху розповсюдження коронавірусної хвороби. Із розвитком запальної реакції кишечника пов'язують появу діареї та підвищення концентрації кальпротектину в калі пацієнтів із COVID-19, а також високі концентрації ентероцитспецифічних цитокінів (IL-18) у тяжких хворих на COVID-19.

COVID-19 і запальні захворювання кишечника

Незважаючи на попередні дані, сьогодні немає інформації, яка б свідчила про вищий ризик зараження SARS-CoV-2 людей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) порівняно із загальною популяцією, так само як не доведено зв'язок між ризиком зараження і фенотипом, локалізацією захворювання та ступенем ураження слизової оболонки. Проте підвищена сприйнятливості хворих на ЗЗК до інфекцій, пов'язана із застосуванням такими пацієнтами кортикостероїдів, імуносупресивної та біологічної терапії, була предметом дискусій ще до початку пандемії. Вважається, що терапія кортикостероїдами та активний перебіг ЗЗК є факторами ризику інфікування SARS-CoV-2. Окрім цього, застосування тіопурину може бути однією з основних причин підвищеного розвитку вірусних інфекцій у пацієнтів із ЗЗК. У дослідженні міжнародного реєстру SECURE-IBD зазначено, що тіопурини як монотерапія та у поєднанні з інгібіторами фактору некрозу пухлин (ФНП) альфа пов'язані з більш тяжким перебігом коронавірусної хвороби. Окремі автори повідомляють про підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів із виразковим колітом та тих, які отримують лікування препаратами аміносаліцилової кислоти, проте ці спостереження потребують подальшого дослідження.

Нещодавно Європейською організацією з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту (ЕССО), Міжнародною організацією з вивчення запальних захворювань кишечника (IOIBD) та Американською гастроентерологічною асоціацією було опубліковано клінічні настанови щодо ведення пацієнтів із ЗЗК під час пандемії. Зокрема, щодо терапії біологічними препаратами були дані наступні рекомендації.

1. При переході до біологічної терапії необхідно розглянути можливість підшкірного введення ліків, щоб обмежити контакти пацієнта з медичною установою та навантаження на медичний заклад.
2. Плановий перехід від внутрішньовенних інфузій інфліксимабу до препаратів анти-ФНП із підшкірним введенням не рекомендується, оскільки це може збільшити ризик рецидиву.
3. Необхідно розглянути можливість відмови від терапії анти-ФНП з метою зменшення

ризиків зараження пацієнтів, що перебувають на комбінованому лікуванні, та літніх пацієнтів, які перебувають у стадії стійкої ремісії.

4. Необхідно розглянути можливість відмови від терапії анти-ФНП протягом 2 тижнів, якщо пацієнт перебуває в контакт з людиною, хворою на COVID-19.
5. Необхідно розглянути можливість відмови від біопрепаратів у пацієнтів із позитивним результатом тесту на SARS-CoV-2 та/або результатом COVID-19.

Окрім цього, Британське товариство з гастроентерології рекомендує: ізолювати пацієнтів із гострим тяжким виразковим колітом під час їх перебування в межах лікувального закладу; з обережністю застосовувати внутрішньовенний гідрокортизон пацієнтам із пневмонією COVID-19; не відкладати проведення колектомії; після виписки проводити профілактичну антикоагуляційну терапію пацієнтам із позитивним результатом тесту на PHK SARS-CoV-2.

Загалом, зменшення кількості ендоскопічних досліджень зумовило зниження кількості виявлених випадків ЗЗК на 46,3%, а діагностика невизначених та низькодиференційованих випадків дисплазії зменшилася на 25,5%. В опублікованих IOIBD оновлених рекомендаціях STRIDE-II до цілей лікування пацієнтів із ЗЗК було включено оцінку неінвазивних біомаркерів. Очікується, що впровадження віддаленого моніторингу, оцінка повідомленої безпосередньо пацієнтом інформації про стан свого здоров'я та проведення тестування на місці надання допомоги («приліжкова» діагностика) найближчим часом набудуть ширшого застосування (рис.).

COVID-19 і захворювання печінки та підшлункової залози

Ураження печінки

У печінці АПФ2 експресується переважно в холангіоцитах (59,7%) та меншою мірою у гепатоцитах (2,6%). Пошкодження печінки, пов'язане із COVID-19, зазвичай має гепатотоксичний характер та характеризується підвищенням рівня трансаміназ. До можливих механізмів ураження печінки при COVID-19 належать пряма дія вірусного збудника на гепатоцити, застійна печінка внаслідок легеневої гіпертензії, гепатотоксичність застосовуваних ліків та розвиток ішемічного гепатиту. Нещодавно проведені 2 метааналізи показали, що поширеність гострого пошкодження печінки при COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів становила близько 24-27%, при цьому у 2% пацієнтів розвинулася хронічна хвороба печінки (ХХП). Гостре пошкодження печінки є предиктором несприятливого прогнозу і виявляється у 45% пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та у 20% пацієнтів із нетяжким перебігом. Варто зауважити, що визна-

чення ступеню тяжкості COVID-19 та гострого ураження печінки в ході досліджень були неоднорідними. Необхідно взяти до уваги також і збільшення смертності пацієнтів та тяжкості перебігу захворювань печінки, пов'язаних зі зменшенням кількості трансплантацій, дефіцитом донорських органів та введеними обмеженнями на проведення планових операцій.

Хронічна хвороба печінки

Загальний рівень смертності від COVID-19 у пацієнтів із ХХП становить 0-2%, а факторами ризику є цироз, алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки, вік, ожиріння та діабет. Частота виникнення гострої печінкової недостатності на тлі хронічної та тяжкого перебігу COVID-19 зростає зі збільшенням ступеню печінкової недостатності згідно зі шкалою Чайлда – П'ю. Обмеження фізичної активності, вплив на психічне здоров'я та підвищення рівня споживання алкоголю в умовах пандемії можуть сприяти збільшенню тяжкості алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки.

Трансплантація печінки та аутоімунний гепатит

Імуносупресія пов'язана з підвищеним ризиком зараження SARS-CoV-2. Нещодавно дослідження показало, що частота госпіталізацій серед пацієнтів із трансплантованою печінкою становить 84%, а смертність – 20%, при цьому найпоширенішою причиною смерті є дихальна недостатність. Розглядається можлива протективна дія інгібіторів кальциневрину та негативний вплив мофетилу мікофенолату. Ретроспективна оцінка 110 пацієнтів із аутоімунним гепатитом, 92% з яких отримували імуносупресивну терапію, не виявила підвищеного ризику несприятливих наслідків COVID-19 у цій когорті (із загальним рівнем смертності з будь-яких причин 10% та рівнем смертності госпіталізованих хворих 22%). Автори дійшли висновку, що імуносупресія має протективне значення в аспекті ураження печінки і не сприяє більш тяжкому перебігу захворювання.

COVID-19 і панкреатит

Ураження підшлункової залози (ПЗ) при COVID-19 може бути пов'язане з наявністю рецепторів АПФ2 в її екзокринних та ендокринних відділах. На початку пандемії автори кількох досліджень повідомляли про підвищення рівня ліпази та амілази у пацієнтів із тяжкою пневмонією, спричиноюю SARS-CoV-2 (у 9 з 52 пацієнтів). Це зумовило виникнення гіпотези про те, що COVID-19 може безпосередньо викликати гострий панкреатит (ГП), що підтверджувалося в деяких публікаціях. Однак у більшості випадків рівень ліпази

був вищим менш, ніж у 3 рази, за верхню межу норми, і у пацієнтів не спостерігалися типові симптоми панкреатиту. Окрім цього, автори багатоцентрового дослідження, проведеного у США, повідомили про підвищений рівень ліпази у 12,1% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, у 2,2% з яких він втричі перевищував верхню межу норми, але у жодного хворого не було діагностовано ГП.

Таким чином, підвищений рівень амілази чи ліпази може не асоціюватися з ГП у пацієнтів із COVID-19 та може бути наслідком супутніх клінічних станів. Доказів індуkcії ГП вірусом SARS-CoV-2 наразі немає.

Ендоскопічне дослідження ШКТ та COVID-19

Незважаючи на те, що безсимптомне носійство COVID-19, за різними даними, зустрічається у 1,6-56,5% випадків, такі пацієнти становлять потенційну загрозу поширення коронавірусної інфекції. Проте останнім часом стало очевидно, що хоча високий тиск під час ендоскопічного дослідження сприяє утворенню аерозольних часток та їх розповсюдженню у навколишньому середовищі, дотримання належних профілактичних заходів дозволяє запобігти передачі вірусу SARS-CoV-2. Важливу роль має доступність швидких тестів на антиген COVID-19.

Серйозне занепокоєння викликає затримка діагностики злоякісних новоутворень, що веде до невчасного проведення хірургічного лікування, хіміо- та променевої терапії. Так, спрогнозовано, що у найближчі десятиліття значно зросте смертність від раку молочної залози та прямої кишки. Саме тому найкращим способом запобігти цьому і знизити ризики є проведення вакцинації та впровадження програм навчання пацієнтів, які в багатьох лікарнях адаптуватимуть до цифрового формату.

Вакцинація проти COVID-19

Сьогодні експерти радять пацієнтам із ЗЗК, включаючи осіб із анафілактичними реакціями на біологічне лікування в анамнезі, проводити вакцинацію проти COVID-19. Британське товариство з гастроентерології та Британська асоціація з вивчення хвороб печінки рекомендують проводити щеплення пацієнтам із ХХП, АІГ та тим, хто переніс трансплантацію печінки. Дані щодо вакцинації проти COVID-19 при ЗЗК, вагітності, грудному вигодовуванні та імуносупресії обмежені. Кілька досліджень показали, що пацієнти із COVID-19, які отримували інфліксимаб, демонстрували знижену анти-SARS-CoV-2 відповідь, яка ще більше знижується при проведенні імуносупресивної терапії, чого не спостерігалося при застосуванні ведолізумабу. Однак це не нівелює ефективності вакцинації в цілому. Стабільним пацієнтам рекомендується при можливості вводити вакцину перед початком імуносупресивного лікування та за умови проведення терапії кортикостероїдами у дозі нижче 20 мг преднізолону на день. Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки зазначає, що пацієнти із ХХП, вираженим фіброзом, гепатобіліарним раком та ті, хто очікує або перенесли трансплантацію, є кандидатами на проведення вакцинації в першу чергу.

Таким чином, пандемічна криза створила безпрецедентні виклики як для медичних працівників, так і для пацієнтів із захворюваннями ШКТ. Сьогодні важливим є прийняття продуманих рішень щодо переходу медичних закладів до звичного режиму роботи та водночас користування перевагами технологічних засобів, які допоможуть зменшити тягар хвороби на пацієнтів, навантаження на медичних працівників та систему охорони здоров'я в цілому.

За матеріалами F. Magro, A. Nuzzo et al. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. United European Gastroenterol J. 2021; 1-16. doi: 10.1002/ueg2.12115.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



Рис. Основні зміни в протоколі лікування пацієнтів із ЗЗК під час пандемії COVID-19

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)

